MOLÉCULAS DE ANTICUERPO CONTRA APRIL Y USOS DE LAS MISMAS

REFERENCIA CRUZADA CON SOLICITUDES RELACIONADAS

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos Nº 62/259.897, presentada el 25 de noviembre de 2015, Solicitud Provisional de los Estados Unidos Nº 62/313.684, presentada el 25 de marzo de 2016, Solicitud Provisional de los Estados Unidos Nº 62/399,087, presentada el 23 de septiembre de 2016, Solicitud Provisional de los Estados Unidos Nº 62/422.848, presentada el 16 de noviembre de 2016. Los contenidos de las solicitudes mencionadas anteriormente se incorporan por referencia en su totalidad.

LISTADO DE SECUENCIAS

La presente solicitud contiene un Listado de Secuencias que se ha presentado por vía electrónica en formato ASCII y se incorpora aquí por referencia en su totalidad. Dicha copia ASCII, creada el 21 de noviembre de 2016, se denomina P2029-7004WO_SLtxt y tiene un tamaño de 259,298 bytes.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La nefropatía por IgA es una de las enfermedades glomerulares crónicas más prevalentes en todo el mundo. Las estimaciones epidemiológicas conservadoras citan una incidencia global de aproximadamente 5-50 casos/millón (niños) y 10-40 casos/millón (adultos). Esta incidencia de la enfermedad tiene un sesgo regional con una mayor prevalencia en Asia y las Américas, con una carga de morbilidad particularmente más alta en Japón y regiones de China. Los casos de nefropatía por IgA confirmados por biopsia en Japón se proyectan en aproximadamente 350.000. En los Estados Unidos, esta proyección es de aproximadamente 100.000, como tal, es la primera enfermedad glomerular más frecuentemente diagnosticada en adultos. Aunque es una enfermedad relativamente indolente, la nefropatía por IgA conduce a enfermedad renal terminal (ESRD, por sus siglas en inglés), es decir, falla renal

en 20-50% de los pacientes en un lapso de 20-30 años. Es probable que estas cifras hayan sido subestimadas dada la necesidad de confirmar la enfermedad mediante biopsia renal, un protocolo que se practica de forma variable en diversos entornos clínicos. La enfermedad tiene una patogénesis compleja con componentes genéticos, epidemiológicos y potencialmente ambientales en la etiología, la patología y la progresión de la enfermedad. Asimismo, tiene una presentación clínica variable que va desde la insuficiencia renal asintomática hasta la insuficiencia renal terminal (ESRD). La nefropatía por IgA es causada por el depósito de IgA, habitualmente en forma de complejos inmunes en el mesangio del riñón. Actualmente no hay tratamientos específicos para tratar la enfermedad primaria o la progresión de la misma.

Existe la necesidad de desarrollar nuevos enfoques para tratar, prevenir y diagnosticar la nefropatía por IgA y otros trastornos que comparten mecanismos patológicos similares.

BREVE COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

Esta divulgación proporciona, al menos en parte, moléculas de anticuerpos que se unen a APRIL, por ejemplo, APRIL humano y/o de ratón, y que comprenden una o más propiedades funcionales y estructurales descritas en este documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une y/o reduce (por ejemplo, inhibe, bloquea o neutraliza) una o más actividades de APRIL. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une a una región en APRIL que interactúa con TACI (por ejemplo, el dominio CRD2 de TACI). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une a uno o más residuos dentro de una región de APRIL humano como se define en cualquiera de las Tablas 3-4 o 7-8. Sin querer restringirse a una teoría en particular, se cree que en una forma de realización, se puede lograr una inhibición mejorada u óptima de las actividades de APRIL, dirigiéndose hacia ciertas regiones en APRIL (por ejemplo, la o las regiones asociadas con las interacciones entre APRIL y el dominio CRD2 de TACI). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se selecciona de la Tabla 1 o 5, o compite

por la unión a APRIL con una molécula de anticuerpo seleccionada de la Tabla 1 o 5. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une al mismo epítopo o a un epítopo superpuesto al epítopo reconocido por una molécula de anticuerpo seleccionada de la Tabla 1 o 5. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o más regiones variables de cadena pesada y/o una o más regiones variables de cadena ligera de las descritas en la Tabla 1 o 5. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o más CDR de cadena pesada y/o una o más CDR de cadena ligera de las descritas en la Tabla 1 o 5. En una forma de realización, también se proporcionan moléculas de ácido nucleico que codifican las moléculas de anticuerpo, vectores de expresión, células hospederas, composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas), kits, contenedores y métodos para elaborar las moléculas de anticuerpo. Las moléculas de anticuerpo descritas en este documento pueden usarse (solas o en combinación con otros agentes o modalidades terapéuticas) para tratar, prevenir y/o diagnosticar trastornos asociados con APRIL, tales como la nefropatía por IgA.

Por consiguiente, en ciertos aspectos, esta divulgación proporciona una molécula de anticuerpo, por ejemplo, una molécula de anticuerpo descrita en este documento, que tiene una o más (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 o 23) de las siguientes propiedades:

a) se une a APRIL humano con alta afinidad, por ejemplo, con una constante de disociación (K_D) menor que alrededor de 100 nM, habitualmente alrededor de 10 nM, y más habitualmente, alrededor de 10-0,001 nM, alrededor de 10-0,01 nM, alrededor de 5-0,01 nM, alrededor de 3-0,05 nM, alrededor de 1-0,1 nM, o más potente, por ejemplo, menos de alrededor de 80; 70; 60; 50; 40; 30; 20; 10; 8; 6; 4; 3; 2; 1; 0,5; 0,2; 0,1; 0,05; 0,01; 0,005; o 0,001 nM,

b) Se une a APRIL de ratón con alta afinidad, por ejemplo, con una constante de disociación (K_D) menor que alrededor de 100 nM, habitualmente alrededor de 10 nM, y más habitualmente, alrededor de 10-0,001 nM, alrededor

de 10-0,01 nM, alrededor de 5 -0,01 nM, alrededor de 3-0,05 nM, alrededor de 1-0,1 nM, o más fuerte, por ejemplo, menos de alrededor de 80; 70; 60; 50; 40; 30; 20; 10; 8; 6; 4; 3; 2; 1; 0,5; 0,2; 0,1; 0,05; 0,01; 0,005; o 0,001 nM,

c) No se une a APRIL de ratón, o se une a APRIL de ratón con baja afinidad, por ejemplo, con una constante de disociación (K_D) mayor que alrededor de 500 nM, por ejemplo, mayor que alrededor de 1.000 nM,

d) No se une, o se une con baja afinidad, por ejemplo, con una constante de disociación (K_D) mayor que alrededor de 500 nM, por ejemplo, mayor que alrededor de 1.000 nM, a una o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más) citocinas de la superfamilia de TNF (TNFSF) distintas de APRIL (por ejemplo, TNFα, CD40 (TNFSF4), FasL (TNFSF6), TRAIL (TNFSF10), RANKL (TNFSF1), Tweak (TNFSF12), BAFF (TNFSF13B) o LIGHT (TNFSF14)),

e) Se une a uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o todos) residuos dentro de una región de APRIL como se define en la Tabla 3, o se une específicamente a un epítopo en APRIL, por ejemplo, un epítopo que comprende uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o todos) residuos de los descritos en la Tabla 3,

f) Se une a uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o todos) residuos dentro de una región de APRIL como se define en la Tabla 4, o se une específicamente a un epítopo en APRIL, por ejemplo, un epítopo que comprende uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o todos) residuos de los descritos en la Tabla 4,

g) Se une a uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, o todos) residuos dentro de una región de APRIL como se define en la Tabla 7, o se une específicamente a un epítopo en APRIL, por ejemplo, un epítopo que comprende uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, o todos) residuos de los descritos en la Tabla 7,

h) Se une a uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o todos) residuos dentro de una región de APRIL como se define en la Tabla 8, o se une específicamente a un epítopo en APRIL, por ejemplo, un epítopo que comprende uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o todos) residuos de los descritos en la Tabla 8,

i) Se une específicamente a un epítopo en APRIL, por ejemplo, al mismo epítopo, un epítopo similar o superpuesto que el epítopo reconocido por un anticuerpo monoclonal descrito en la tabla 1 o 5, por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos monoclonales 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, o 4237,

j) Reduce (por ejemplo, inhibe, bloquea o neutraliza) una o más actividades biológicas de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón, o ambos), *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*,

k) Reduce (por ejemplo, inhibe, bloquea o neutraliza) la unión de APRIL humano a TACI, por ejemplo, con una CI_{50} de alrededor de 50 nM o menos, habitualmente de alrededor de 0,01-50 nM, 0,1-25 nM, 0,1-10 nM, 0,5-5 nM, o 1-5 nM, por ejemplo, menos de alrededor de 40; 30; 20; 10; 5; 1; 0,5; 0,2; 0,1; 0,05; o 0,01 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento,

l) Reduce (por ejemplo, inhibe, bloquea o neutraliza) la unión de APRIL de ratón a TACI, por ejemplo, con una CI_{50} de alrededor de 100 nM o menos, habitualmente de alrededor de 0,01-75 nM, de 0,1-50 nM, de 0,1-25 nM, 0,1-10 nM, 0,5-5 nM o 1-5 nM, por ejemplo, menos de alrededor de 80; 60; 40; 20; 10; 5; 1; 0,5; 0,2; 0,1; 0,05 o 0,01 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento,

m) Reduce (por ejemplo, inhibe, bloquea o neutraliza) la unión de APRIL humano a BCMA, por ejemplo, con una CI_{50} de alrededor de 50 nM o menos, habitualmente alrededor de 0,01-50 nM, 0,1-25 nM, 0,1-10 nM, 0,5-5 nM o 1-5 nM, por ejemplo, menos de alrededor de 40; 30; 20; 10; 5; 1; 0,5; 0,2; 0,1; 0,05; o 0,01 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento,

n) Reduce (por ejemplo, inhibe, bloquea o neutraliza) la unión de APRIL de ratón a BCMA, por ejemplo, en una CI_{50} de alrededor de 200 nM o menos, habitualmente de alrededor de 0,01-200 nM, de 0,1-150 nM, de 0,1-100 nM, de 0,1-50 nM, de 0,1-25 nM, de 0,1-10 nM, de 0,5-5 nM o de 1-5 nM, por ejemplo, menos de alrededor de 150; 100; 50; 40; 30; 20; 10; 5; 1; 0,5; 0,2; 0;1; 0,05; o 0;01 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento,

o) Muestra una afinidad o especificidad de unión igual o similar, o ambas, que la de un anticuerpo monoclonal descrito en la Tabla 1 o 5, por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos monoclonales 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 o 4237,

p) Muestra una afinidad o especificidad de unión igual o similar, o ambas, que la de una molécula de anticuerpo que comprende una región variable de cadena pesada y/o una región variable de cadena ligera descrita en la Tabla 1 o 5, por ejemplo, una región variable de cadena pesada y/o una región variable de cadena ligera de cualquiera de los anticuerpos monoclonales 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419- 1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, o 4237,

q) Muestra una afinidad o especificidad de unión igual o similar, o ambas, que la de una molécula de anticuerpo que comprende una o más (por ejemplo, dos o tres) CDR de cadena pesada y/o una o más (por ejemplo, dos o tres) CDR de cadena ligera de las descritas en la Tabla 1 o 5, por ejemplo, una o más (por ejemplo, dos o tres) CDR de cadena pesada y/o una o más (dos o tres) CDR de cadena ligera de cualquiera de los anticuerpos monoclonales 2218, 2419, 2419-0105, 2419- 0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419- 0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 o 4237,

r) Muestra una afinidad o especificidad de unión igual o similar, o ambas, que la de una molécula de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos mostrada en la Tabla 1 o 5,

s) Muestra una afinidad o especificidad de unión igual o similar, o ambas, que la de una molécula de anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de nucleótidos mostrada en la Tabla 2.

t) Inhibe, por ejemplo, inhibe competitivamente, la unión de una segunda molécula de anticuerpo contra APRIL humano, APRIL de ratón, o ambos, en donde la segunda molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo elegida de la Tabla 1 o 5, por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos monoclonales 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 o 4237,

u) compite por la unión con una segunda molécula de anticuerpo contra APRIL humano, APRIL de ratón, o ambos, en donde la segunda molécula de anticuerpo es un anticuerpo monoclonal elegido de la Tabla 1 o 5, por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos monoclonales 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204,

2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419- 1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 o 4237,

v) Tiene una o más propiedades biológicas de un anticuerpo monoclonal elegido de la Tabla 1 o 5, por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos monoclonales 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419 -0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035 -062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 o 4237,

w) Tiene una o más propiedades estructurales de un anticuerpo monoclonal elegido de la Tabla 1 o 5, por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos monoclonales 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419 -0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035 -062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 o 4237, o

x) Tiene una o más propiedades farmacocinéticas de un anticuerpo monoclonal elegido de la Tabla 1 o 5, por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos monoclonales 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 o 4237.

En un aspecto, la divulgación presenta una molécula de anticuerpo anti-APRIL, que:

(i) se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano;

(ii) se une, o se une sustancialmente, a APRIL de ratón;

(iii) inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón, ambos) a TACI (por ejemplo, TACI humano, TACI de ratón, o ambos); y

(iv) inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón, ambos) a BCMA (por ejemplo, BCMA humano, BCMA de ratón, o ambos). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo sintética. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo aislada.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano en una CE_{50} de 20 nM o menos, por ejemplo, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, por ejemplo, entre 0,001 nM y 20 nM, por ejemplo, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL de ratón en una CE_{50} de 100 nM o menos, por ejemplo, 80 nM o menos, 60 nM o menos, 40 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, por ejemplo, entre 0,001 nM y 100 nM, por ejemplo, entre 0,001 nM y 50 nM, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM o entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM

y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón, o ambos) a TACI (por ejemplo, TACI humano, TACI de ratón, o ambos), en una CI_{50} de 50 nM o menos, por ejemplo, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, o 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón, o ambos) a BCMA (por ejemplo, BCMA humano, BCMA de ratón, o ambos), por ejemplo, con una CI_{50} de 200 nM o menos, 150 nM o menos, 100 nM o menos, 50 nM o menos, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo tipo IgG, por ejemplo, que comprende una región constante de

cadena pesada de IgG, por ejemplo, elegida de IgG1, IgG2 (por ejemplo, IgG2a), IgG3 o IgG4, por ejemplo, IgG2 o IgG4. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo tipo IgG1, por ejemplo, que tiene una región constante de IgG1 descrita en este documento. En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo tipo IgG2, por ejemplo, que tiene una región constante de IgG2 descrita en este documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región constante de cadena ligera de cadena ligera kappa o lambda.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región Fc. En una forma de realización, la región Fc comprende una o más mutaciones localizadas en la interface entre los dominios CH2 y CH3 (por ejemplo, para aumentar la afinidad de unión al receptor neonatal FcRn y/o la semivida de la molécula de anticuerpo). En una forma de realización, la región Fc comprende una o más mutaciones, por ejemplo, una o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6 o todas) mutaciones elegidas entre T250Q, M252Y, S254T, T256E, M428L, H433K, N434F, o cualquier combinación de las mismas, de IgGl. En una forma de realización, la región Fc comprende una o más mutaciones en las posiciones 233-236 o 322 de IgG1 o IgG2 humana, o una o más sustituciones en las posiciones 327, 330 o 331 de IgG4 humana (por ejemplo, para reducir la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC)). En una forma de realización, la región Fc comprende una o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o todas) mutaciones elegidas de E233P, L234V, L235A, G236, K322A, A327G, A330S, P331S o cualquier combinación de las mismas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo humanizado, por ejemplo, que comprende una o más regiones de marco derivadas de secuencias de línea germinal de regiones de marco humanas. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) descrita en la Tabla 1 o 5. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL) descrita en la Tabla 1 o 5. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH)

y una región variable de cadena ligera (VL) descrita en la Tabla 1 o 5. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una, dos o tres CDR de una región variable de cadena pesada (VH) descritao en la Tabla 1 o 5. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una, dos o tres CDR de una región variable de cadena ligera (VL) descrita en la Tabla 1 o 5. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una, dos o tres CDR de una región variable de cadena pesada (VH) descrita en la Tabla 1 o 5, y una, dos o tres CDR de una región variable de cadena ligera (VL) descrita en la Tabla 1 o 5. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende dos regiones variables de cadena pesada y dos regiones variables de cadena ligera. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es un fragmento Fab, F(ab')2, Fv, Fd, o un fragmento Fv de cadena simple (scFv).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos, o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 61); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 62); o (ii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 63).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena

ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos, o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 67); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 61); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 62); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 63), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo

monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 67); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 61); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 62); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 63), y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 67); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 64); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o

tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 65); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 63).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 67); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 64); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la

secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 65); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 63), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 67); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 64); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 65); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 63), y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 67); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 66). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 70).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 66); y (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 70). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 66); y (ii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 70).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 3530. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es un anticuerpo monoclonal 3530 humanizado.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena

pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 61); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 62); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 63).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 44); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 61); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 62); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 63), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 44); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), donde la región variable de cadena pesada comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 61); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 62); y una HCDR3 que comprende

la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 63) y (ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 44); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 64); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 65); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 63).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera

comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 44); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 64); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 65); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 63), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 44); una LCDR2 que comprende

una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 64); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 65); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 63), y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 44); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 66). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 50).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 66); y (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 50). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 66); y (ii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 50).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 3525. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es un anticuerpo monoclonal 3525 humanizado.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 113); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 114); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85,

90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 115).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 116); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 117); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 118).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 113); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 114); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene

al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 115), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 116); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 117); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 118).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), donde la región variable de cadena pesada comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 113); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 114); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 115), y (ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 116); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 117); y una LCDR3 que comprende la secuencia de

aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 118).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 119); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 120); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 115).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 116); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 117); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no

más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 118).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 119); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 120); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 115), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 116); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 117); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 118).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de

aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 119); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 120); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 115), y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 116); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 117); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 118).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 121). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 122).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 121); y (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal

3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 122). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 121); y (ii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 122).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 3833. En una forma de realización, el anticuerpo monoclonal 3833 es un anticuerpo monoclonal 3833 humanizado. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 246-250, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 251-253, o ambas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 123); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 124); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 125).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena

ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 126); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 127); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 128).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 123); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 124); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 125), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo

monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 126); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 127); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 128).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 123); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 124); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 125) y (ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 126); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 127); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 128).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende

una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 129); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 130); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 125).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 126); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 127); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 128).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o

3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 129); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 130); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 125), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 126); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 127); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 128).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:(i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 129); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 130); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 125), y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 126); una LCDR2 que comprende la secuencia

de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 127); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 128).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 131). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 132).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 131); y (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 132). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 131); y (ii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 132).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 3631. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es un anticuerpo monoclonal 3631 humanizado.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 133); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 134); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 135).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 136); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 127); o

(iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 137).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 133); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 134); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 135), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 136); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 127); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 137).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), donde la región variable de cadena pesada comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 133); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 134); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 135), y (ii) una región variable de cadena ligera (VL),en el que la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), donde la región variable de cadena ligera comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 136); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 127); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 137).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 138); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 139); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85,

90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 135).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 136); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 127); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 137).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 138); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 139); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 135), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 136); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 127); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 137).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 138); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 139); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 135), y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 136); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 127); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 137).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL

que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 141).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 140); y (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 141). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 140); y (ii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 141).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 3732. En una forma de realización, el anticuerpo monoclonal 3732 es un anticuerpo monoclonal 3732 humanizado.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4540,

4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 154); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 155); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 156).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 116), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 274), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 274); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 157), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 275), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 275); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 158).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 154); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 155); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 156), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 116), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 274) o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 274); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 157), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 275), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 275); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 158).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), donde la región variable de cadena

pesada comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 154); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 155); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 156), y (ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 116), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 274) o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 274); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 157), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 275), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 275); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 158).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1,2, o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 159), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 276), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 159); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 160), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 277), o 4540-

033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 278); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 156).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 116), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 274) o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 274); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 157), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 275), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 275); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 158).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 159), 4540-063 (por ejemplo, SEQ

ID NO: 276) o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 159); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 160), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 277), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 278); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 156), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 116), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 274) o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 274); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 157), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 275), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 275); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 158).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 159), 4540 -063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 276), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 159); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4540 (por

ejemplo, SEQ ID NO: 160), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 277) o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 278); o una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 156), y (ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 116), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 274), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 274); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 157), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 275), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 275); o una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 158).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 restos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 161), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 258) o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 256). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 162), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 261), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 261).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 161), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 258), o 4540-033 (por ejemplo,

SEQ ID NO: 256); y (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 162), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 261), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 261). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:(i) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 161), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 258), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO:: 256); y (ii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 162), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 261), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 261).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033. En una forma de realización, el anticuerpo monoclonal 4540 es un anticuerpo monoclonal 4540 humanizado (por ejemplo, anticuerpos 4540-063 o 4540-033). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 254-258, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 259-261, o ambas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 1 1, 12, 13, 14, 15, 16., 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o más, residuos dentro de una región de APRIL humano como se define en cualquiera de las Tablas 3-4 o 7-8.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o más, residuos dentro de una región de APRIL humano como se define en la Tabla 3. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que comprende, o consiste en, uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7,

8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 3. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que se superpone con un epítopo que comprende, o consiste en, todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 3. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que comprende residuos de APRIL de dos monómeros, por ejemplo, uno o más residuos del monómero A y el monómero B como se muestra en la Tabla 3.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más residuos dentro de una región de APRIL humano tal como se define en la Tabla 4. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que comprende, o consiste en, uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 4. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que se solapa con un epítopo que comprende, o consiste en, todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 4. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que comprende uno o más residuos de APRIL del bucle C-D (por ejemplo, el bucle que conecta las hojas β C y D), el bucle G-H (por ejemplo, el bucle que conecta las hojas β G y H), o de ambos.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, IS, 16, 17, o todos los residuos dentro de una región de APRIL humano como se define en la Tabla 7. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que comprende, o consiste en, uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, IS, 16, 17, o todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 7. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que se superpone con un epítopo que comprende, o consiste en, todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 7.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o todos los residuos dentro de una región de APRIL humano como se define en la Tabla 8. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que comprende, o consiste en, uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 8. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que se superpone con un epítopo que comprende, o consiste en, todos los restos humanos de APRIL de la Tabla 8.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más residuos (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o todos) de APRIL humano desde las posición 105 a 114 y/o a uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o todos) residuos de APRIL de ratón desde la posición 96 a 105. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no se une, o no se une sustancialmente, a uno, dos o todos de Asp129, Arg233 o His203 de APRIL humano. En una forma de realización, el epítopo es un epítopo conformacional.

En una forma de realización, la unión de la molécula de anticuerpo a APRIL (por ejemplo, APRIL humano) inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión del dominio CRD2 de TACI (por ejemplo, TACI humano) a APRIL (por ejemplo, APRIL humano). En otra forma de realización, la unión de la molécula de anticuerpo a APRIL humano, inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de TACI humano a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o todos los residuos de APRIL de la Tabla 3. En otra forma de realización más, la unión de la molécula de anticuerpo a APRIL humano, inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de TACI humano a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 4. En otra forma de realización más, la unión de la molécula de anticuerpo a APRIL humano, inhibe o inhibe sustancialmente, la unión de TACI

humano a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, o todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 7. En otra forma de realización más, la unión de la molécula de anticuerpo a APRIL humano, inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de TACI humano a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 8. En otra forma de realización, la unión de la molécula de anticuerpo a APRIL humano inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de BCMA humano a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 8.

En un aspecto, la descripción presenta una molécula de anticuerpo que se une, o se une sustancialmente, a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o más, residuos dentro de una región de APRIL humano como se define en cualquiera de las Tablas 3-4 o 7-8.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-APRIL se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que comprende, o consiste en, uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o más, residuos de APRIL humano de cualquiera de las Tablas 3-4 o 7- 8. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo conformacional.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o más, residuos dentro de una región de APRIL humano como se define en la Tabla 3. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo anti-APRIL se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que comprende, o consiste en, uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o todos) residuos de APRIL humano de la Tabla 3. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un

epítopo que comprende residuos de APRIL de dos monómeros, por ejemplo, uno o más residuos del monómero A y el monómero B como se muestra en la Tabla 3.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o todos los residuos dentro de una región de APRIL humano como se define en la Tabla 4. En una forma de realización, el epítopo comprende o consiste en uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o todos los residuos APRIL de la Tabla 4. En una forma de realización, el epítopo comprende o consiste en uno o más residuos de APRIL del bucle C-D (por ejemplo, el bucle que conecta las hojas β C y D), el bucle G-H (por ejemplo, el bucle que conecta las hojas β- G y H), o en ambos.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, o todos los residuos dentro de una región de APRIL humano como se define en la Tabla 7. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que comprende, o consiste en, uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, o todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 7. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente a, un epítopo que se superpone con un epítopo que comprende, o consiste en, todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 7.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o todos los residuos dentro de una región de APRIL humano como se define en la Tabla 8. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que comprende, o consiste en, uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 8.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más residuos (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o todos) de APRIL humano desde la posición 105 a 114 y/o uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o todos) residuos de APRIL de ratón desde la posición 96 a 105. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no se une, o no se une sustancialmente, a uno, dos o todos de Asp129, Arg233 o His203 de APRIL humano.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que comprende, o consiste en, uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, o todos) de residuos de APRIL humano de la Tabla 6.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o todos) los residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos entre V174, F176, Q190, R195, R206 o Y208. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no se une, o no se une sustancialmente, a uno o más (por ejemplo, 2, 3 o todos) los residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos de V181, S226, I228 o N237. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más (por ejemplo, 2, 3 o todos) los residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos entre F176, V181, Q190 o I228. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no se une, o no se une sustancialmente, a uno o a ambos residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos entre Y208 o N237. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más (por ejemplo, 2, o todos) los residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos entre V174, R206 o Y208. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no se une, o no se une sustancialmente, a uno o más (por ejemplo, 2, 3 o todos) los residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos entre F176, V181, Q190 o N237.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano y APRIL de ratón. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente a, APRIL humano, pero no se une a APRIL de ratón, o se une a APRIL de ratón con baja afinidad.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano con una CE_{50} de 20 nM o menos, por ejemplo, 10 nM o menos, 9 nM o menos, o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, por ejemplo, entre 0,001 nM y 20 nM, por ejemplo entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 20 nM, por ejemplo, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL de ratón con una CE_{50} de 100 nM o menos, por ejemplo, 80 nM o menos, 60 nM o menos, 40 nM o menos, 20 nM o menos, por ejemplo, 10 nM o menos, por ejemplo, 9 nM o menos 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, por ejemplo, entre 0,001 nM y 100 nM, por ejemplo, entre 0,001 nM y 50 nM, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 20 nM, por ejemplo, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o

entre 0,01 nM y 0,1 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no se une a APRIL de ratón o se une a APRIL de ratón con baja afinidad, por ejemplo, con una CE_{50} de 1.000 nM o más, por ejemplo, 2.000 nM o más, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón, o ambos) a TACI (por ejemplo, TACI de ratón TACI humano o ambos). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón, o ambos) a TACI (por ejemplo, TACI humano, TACL de ratón o ambos), con una CI_{50} de 50 nM o menos, por ejemplo, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, o 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la unión de la molécula de anticuerpo a APRIL (por ejemplo, APRIL humano) inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión del dominio CRD2 de TACI (por ejemplo, TACI humano) a APRIL (por ejemplo, APRIL humano). En una forma de realización, la unión de la molécula de anticuerpo a APRIL humano inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de TACI humano a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 3. En una forma de realización, la unión de la molécula de anticuerpo a APRIL humano, inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de TACI humano a uno o más, por

ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o todos, de los residuos de APRIL humano de la Tabla 4. En una forma de realización, la unión de la molécula de anticuerpo a APRIL humano inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de TACI humano a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, o todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 7. En una forma de realización, la unión de la molécula de anticuerpo a APRIL humano inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de TACI humano a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 8. En otra forma de realización, la unión de la molécula de anticuerpo a APRIL humano inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de BCMA humano, a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 8.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón, o ambos) a BCMA (por ejemplo, BCMA humano, BCMA de ratón, o ambas). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe o sustancialmente inhibe, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón o ambos) a BCMA (por ejemplo, BCMA humano, BCMA de ratón, o ambas), por ejemplo, con una CI_{50} de 200 nM o menos, 150 nM o menos, 100 nM o menos, 50 nM o menos, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo sintética. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo

es una molécula de anticuerpo aislada. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo tipo IgG, por ejemplo, que comprende una región constante de cadena pesada de IgG, por ejemplo, elegida entre IgG1, IgG2 (por ejemplo, IgG2a), IgG3 o IgG4, por ejemplo, IgG2 o IgG4. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo tipo IgG1. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo tipo IgG2. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región constante de cadena ligera de cadena ligera kappa o lambda.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región Fc. En una forma de realización, la región Fc comprende una o más mutaciones localizadas en la interface entre los dominios CH2 y CH3 (por ejemplo, para aumentar la afinidad de unión al receptor neonatal FcRn y/o la semivida de la molécula de anticuerpo). En una forma de realización, la región Fc comprende una o más mutaciones, por ejemplo, una o más mutaciones (por ejemplo, 2, 3, 4, 6 o todas) elegidas de T250Q, M252Y, S254T, T256E, M428L, H433K, N434F, o cualquier combinación de las mismas, de IgG1. En una forma de realización, la región Fc comprende una o más mutaciones en las posiciones 233-236 o 322 de IgG1 o IgG2 humana, o una o más sustituciones en las posiciones 327, 330 o 331 de IgG4 humana (por ejemplo, para reducir la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC)). En una forma de realización, la región Fc comprende una o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 6, 7 o todas) mutaciones elegidas entre E233P, L234V, L235A, G236, K322A, A327G, A330S, P331S o cualquier combinación de las mismas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo humanizada, por ejemplo, como se describe en la Tabla 1 o 5, por ejemplo, que comprende una o más regiones de marco derivadas de secuencias de línea germinal de regiones de marco humanas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende dos regiones variables de cadena pesada y dos regiones variables de cadena

ligera. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es un fragmento Fab, F(ab')2, Fv, Fd, o un fragmento Fv de cadena simple (scFv).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 1); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 2); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 3).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 4); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 5); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no

más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 6).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 1); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 2); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 3), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 4); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 5); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 6).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende una secuencia de

aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 1); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 2); y una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 3), y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 4); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 5); y una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 6).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 7); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 8); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no

más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO:3).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 4); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 5); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO:6).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 7); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 8); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 3), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 4); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 5); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 6).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 7); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 8); y una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 3), y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 4); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 5); y

una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 6).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 9). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 restos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 10).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 9); y (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 10). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 9); y (ii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 10).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 2218. En una forma de realización, el anticuerpo monoclonal 2218 es un anticuerpo monoclonal 2218 humanizado. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 190-20, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 202-208, o ambas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 11) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419; (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO:12) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419; o (en) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 13) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la

secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 14) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419; (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO:15) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419; o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 16) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 11) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419; una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 12) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419; o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO:13) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419, y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo

monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 14) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419; una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% homología con la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 15) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419; o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 16) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 11) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419; una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 12) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419; o una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 13) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419, y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 14) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419; una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 15) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419; y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 16) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de

cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 17) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419; (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO:18) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419; o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 13) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 14) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419; (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO:15) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419; o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 16) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 17) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419; una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no, 2, o 3 restos de más de 1 aminoácido de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 18) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419; o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO:13) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419, y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 14) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419; una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 15) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419; o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO:16) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 17) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419; una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 18) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419; o una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 13) o un anticuerpo relacionado-2419, y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 14) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419; una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 15) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419; y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 16) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 19) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 20) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o

tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 19) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419; y (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 20) o un anticuerpo relacionado con 2419.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 19) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419; y (ii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 20) o un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 2419. En una forma de realización, el anticuerpo monoclonal 2419 es un anticuerpo monoclonal 2419 humanizado. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo relacionada con el anticuerpo 2419, por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310 o 2419- 1406, por ejemplo, como se describe en la Tabla 1 o 5. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 209-214, 283, 288, 289, 291, 292, 294, 296, o 317, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 215-219, 284, 286, 295 o 316, o ambas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de

cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 21); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 32); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 33).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 34); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 35); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 36).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 21); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 32); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 33), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 34); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 35); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 36).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 21); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 32); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 33), y (ii) una VL que comprende:

una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 34); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 35); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 36).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 37); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 38); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 33).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en la que la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 34); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de

aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 35); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 36).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 37); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 38); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 33), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 34); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 35); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene

al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 36).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 37); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 38); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 33), y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 34); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 35); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 36).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 39). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 restos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 40).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia

de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 39); y (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 40). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 39); y (ii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 40).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 2922. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es un anticuerpo monoclonal 2922 humanizado.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 51); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 52); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 53).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 54); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 55); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 56).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 51); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 52); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 53), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 54); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 55); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 56).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 51); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 52); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 53), y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 54); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 55); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 56).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3

residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 57); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 58); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 53).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 54); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 55); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 56).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de

homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 57); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 58); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 53), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 54); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 55); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 56).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 57); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 58); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 53), y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 54); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal

3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 55); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 56).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 restos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 59). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 60).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 59); y (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 60). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 59); y (ii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 60).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 3327. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es un anticuerpo monoclonal 3327 humanizado.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, o 3 restos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 61); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 62); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 63).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 67); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); o

(iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 61); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 62); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 63), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 67); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 61); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 62); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 63), y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 67); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 64); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 65); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 63).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena

ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 67); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 64); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 65); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 63), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de

homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 67); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 64); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 65); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 63), y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 67); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 66). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de

aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 70).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 66); y (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 70). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 66); y (ii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 70).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 3530. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es un anticuerpo monoclonal 3530 humanizado.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 61); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de

aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 62); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 63).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 44); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, el amino secuencia de ácido de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 61); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 62); o una HCDR3 que comprende

una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 63), y

(ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, el amino secuencia ácida de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 44); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 61); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 62); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 63), y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 44); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 64); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 65); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 63).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 44); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 64); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 65); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 63), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 44); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 64); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 65); y una HCDR3

que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 63), y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 44); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 66). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 50).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 66); y (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 50). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO:

66); y (ii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 50).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 3525. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es un anticuerpo monoclonal 3525 humanizado.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 21); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 22); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 23).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 24); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de

aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 25); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 26).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 21); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 22); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 23), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 24); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 25); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene

al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 26).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 21); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 22); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 23), y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 24); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 25); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 26).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 27); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 28); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 23).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, el amino secuencia ácida de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 24); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 25); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 26).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 27); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 28); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 23), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 24); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 25); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 26).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 27); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 28); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 23), y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 24); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 25); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 26).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 29). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL

que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 30).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 29); y (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 30). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 29); y (ii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 30).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 2621. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es un anticuerpo monoclonal 2621 humanizado.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3125

(por ejemplo, SEQ ID NO: 11); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 42); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 43).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 44); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 11); una HCDR2 que comprende

una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 42); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 43), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 44); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 11); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 42); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 43), y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 44); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); y una LCDR3 que comprende la secuencia

de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 47); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 48); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 43).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 44); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no

más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 47); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 48); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 43), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 44); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de

aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 47); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 48); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 43), y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 44); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 49). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 50).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 49); y (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal

3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 50). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 49); y (ii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 50).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 3125. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es un anticuerpo monoclonal 3125 humanizado.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4035 o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 93); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4035 o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 94); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4035 o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 95).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una

secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4035 o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 96); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4035 o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 97); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4035 o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 98).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4035 o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 93); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4035 o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 94); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4035 o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 95), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo

monoclonal 4035 o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 96); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4035 o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 97); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4035 o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 98).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4035 o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 93); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4035 o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 94); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4035 o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 95), y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4035 o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 96); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4035 o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 97); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4035 o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 98).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4035

o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 99); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4035 (por ejemplo, SEQ ID NO: 100) o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 273); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4035 o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 95).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 restos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4035 o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 96); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4035 o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 97); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4035 o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 98).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo

monoclonal 4035 o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 99); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4035 (por ejemplo, SEQ ID NO: 100) o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 273); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4035 o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO:95), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4035 o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 96); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4035 o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 97); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4035 o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 98).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4035 o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 99); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4035 (por ejemplo, SEQ ID NO: 100) o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 273); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4035 o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 95), y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del

anticuerpo monoclonal 4035 o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 96); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4035 o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 97); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4035 o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 98).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 4035 (por ejemplo, SEQ ID NO: 101) o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 225). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 4035 (por ejemplo, SEQ ID NO: 102) o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 229).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 4035 (por ejemplo, SEQ ID NO: 101) o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 225); y (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 4035 (por ejemplo, SEQ ID NO: 102) o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 229). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:(i) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 4035 (por ejemplo, SEQ ID NO: 101) o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 225); y (ii) una VL que comprende

la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 4035 (por ejemplo, SEQ ID NO: 102) o 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 229).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 4035. En una forma de realización, el anticuerpo monoclonal 4035 es un anticuerpo monoclonal 4035 humanizado (por ejemplo, anticuerpo 4035-062). En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo 4035-062. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 220-227 o 262-265, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 228-234, o ambas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2,o 3 restos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 103); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 104); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 105.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera

comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 106); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 107); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 108).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 103); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 104); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 105), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 106); una LCDR2 que comprende

una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 107); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 108).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 103); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 104); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 105), y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 106); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 107); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 108).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 109); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de

aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 110); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 105).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 106); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 107); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 108).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 109); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3934 (por

ejemplo, SEQ ID NO: 110); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 105), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 106); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 107); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 108).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 109); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 110); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 105), y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 106); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 107); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 108).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 restos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 111). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 112).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 111); y (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 112). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 111); y (ii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 112).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 3934. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es un anticuerpo monoclonal humanizado 3934.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena

pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 112); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 113); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 114).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 115); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 116); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 117).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 113); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 114); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 115), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 116); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 117); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 118).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 113); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 114); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 115), y (ii) una VL que comprende:

una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 116); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 117); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 118).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 119); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 120); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 115).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 116); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de

aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 117); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 118).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 119); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 120); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 115), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 116); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 117); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene

al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 118).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 119); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 120); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 115), y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 116); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 117); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 118).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 121). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 122).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia

de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 121); y (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 122). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 121); y (ii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 122).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 3833. En una forma de realización, el anticuerpo monoclonal 3833 es un anticuerpo monoclonal 3833 humanizado. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 246- 250, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 251-253, o ambas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 123); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 124); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85,

90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 125).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 126); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 127); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 128).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 123); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 124); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene

al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 125), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 126); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 127); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 128).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 123); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 124); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 125), y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 126); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 127); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 128).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de

cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 129); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 130); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 125).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 126); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 127); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 128).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 129); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 130); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 125), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 amino restos ácidos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 126); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 128).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 129); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 130); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 125), y (ii) una VL que comprende:

una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 126); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 127); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 128).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 131). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 132).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 131); y (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 132). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 131); y (ii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 132).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 3631. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es un anticuerpo monoclonal 3631 humanizado.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 133); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 134); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 135).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 136); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 127); o

(iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 137).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 133); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 134); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 135), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 amino restos ácidos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 136); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 127); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 137).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 133); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 134); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 135), y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 136); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 127); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 137).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 138); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 139); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 135).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena

ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera(LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 136); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 127); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 137).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 138); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 139); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 135), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de

homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 136); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 127); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 137).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 138); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 139); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 135), y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 136); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 127); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 137).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 140). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de

aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 141).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 140); y (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 141). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 140); y (ii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 141).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 3732. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es un anticuerpo monoclonal 3732 humanizado.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 11); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de

aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 142); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 143).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 144 o 146); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 107 o 147); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 145 o 148).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 11); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4338 (por

ejemplo, SEQ ID NO: 142); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 143), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 144 o 146); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 107 o 147); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 145 o 148).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 11); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 142); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 143), y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 144 o 146); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 107 o 147); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 145 o 148).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 149); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 150); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 143).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende uno, dos, o todos lo siguiente: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 144 o 146); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 107 o 147); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 145 o 148).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 149); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 150); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 143), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 144 o 146); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 107 o 147); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 145 o 148).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 149); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2

del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 150); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 143), y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 144 o 146); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 107 o 147); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 145 o 148).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 restos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 151). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 152 o 153).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 151); y (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 152 o 153). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende la secuencia de

aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 150); y (ii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 152 o 153).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 4338. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es un anticuerpo monoclonal 4338 humanizado.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 154); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 155); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 156).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la

secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 116), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 274), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 274); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 157), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 275), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 275); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 158).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 154); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 155); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 156), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo

monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 116), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 274), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 274); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 157), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 275), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 275); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 158).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), donde la región variable de cadena pesada comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 154); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 155); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 156), y (ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 116), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 274), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 274); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 157), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 275), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 275); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 158).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 159), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 276), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 159); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 160), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 277), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 278); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 156).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 116), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 274), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 274); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4540 (por

ejemplo, SEQ ID NO: 157), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 275), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 275); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 158).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 159), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 276) o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 159); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 160), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 277), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 278); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 156), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 116), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 274) o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 274); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología

con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 157), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 275), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 275); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 158).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 159), 4540 -063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 276), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 159); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 160), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 277) o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 278); o una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 156), y (ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 116), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 274), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 274); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 157), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 275), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 275); o una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 158).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 restos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 161), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 258) o 4540-033 (por ejemplo, SEQ

ID NO: 256). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 162), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 261), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 261).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 161), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 258), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 256); y (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 162), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 261), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 261). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 161), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 258), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 256); y (ii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 162), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 261), o 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 261).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 4540, 4540-063 o 4540-033. En una forma de realización, el anticuerpo monoclonal 4540 es un anticuerpo monoclonal 4540 humanizado (por ejemplo, anticuerpos 4540-063 o 4540-033). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 254-258, una VL que comprende

la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 259-261, o ambas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 163); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 164); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 165).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 166); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 167); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no

más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 168).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 163); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 164); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 165), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 166); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 167); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 168).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de

aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 163); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 164); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 165), y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 166); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 167); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 168).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 169); (ii) una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 170); o (iii) una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 165).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera

comprende una, dos o todas las siguientes: (i) una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 166); (ii) una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 167); o (iii) una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 168).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una VH que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 169); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 170); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 165), y

(ii) una VL que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 166); una LCDR2 que comprende

una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 167); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 168).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 169); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 170); y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 165), y (ii) una VL que comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 166); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 167); y una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 168).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 restos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 171). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 172).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 171); y (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 172). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende: (i) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 171); y (ii) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 172).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 4237. En una forma de realización, el anticuerpo monoclonal 4237 es un anticuerpo monoclonal 4237 humanizado. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 235-240, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 241-245, o ambas.

En otro aspecto, la descripción presenta una molécula de anticuerpo anti-APRIL, que:

(i) se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano;

(ii) inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón, o ambos) a TACI (por ejemplo, TACI humano, TACI de ratón, o ambos);

(iii) inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón, o ambos) a BCMA (por ejemplo, BCMA humano, BCMA de ratón, o ambas); y

(iv) se une, o se une sustancialmente, a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más, residuos dentro de una región de APRIL humano como se define en cualquiera de las Tablas 3-4 o 7-8.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano en una CE_{50} de 20 nM o menos, por ejemplo, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, por ejemplo, entre 0,001 nM y 20 nM, por ejemplo, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no se une a APRIL de ratón o se une a APRIL de ratón con baja afinidad, por ejemplo, con una CE_{50} de 1.000 nM o más, por ejemplo, 2.000 nM o más, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón, o ambos) a TACI (por ejemplo, TACI humano, TACI de ratón, o ambos), en una CI_{50} de 50 nM o menos, por ejemplo, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, or 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM,

entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón o ambos) a BCMA (por ejemplo, BCMA humano, BCMA de ratón, o ambas), por ejemplo, con una CI_{50} de 200 nM o menos, 150 nM o menos, 100 nM o menos, 50 nM o menos, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que comprende residuos de APRIL de dos monómeros, por ejemplo, uno o más residuos del monómero A y el monómero B como se muestran en la Tabla 3. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más residuos APRIL del bucle C-D (por ejemplo, el bucle que conecta las hojas β C y D), el bucle G-H (por ejemplo, el bucle que conecta hojas β G y H), o a ambos. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o todos) residuos de APRIL humano desde la posición 105 a 114 y/o a uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o todos) residuos de APRIL de ratón desde las posición 96 a 105. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no se une, o se une con baja afinidad, a uno, dos o todos de Asp129, Arg233 o His203 de APRIL humano.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende uno o ambas de:

(i) una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 de un anticuerpo monoclonal seleccionado entre los anticuerpos 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605., 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 4338, 4439 o 4237; una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del (mismo) anticuerpo monoclonal; o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del (mismo) anticuerpo monoclonal, o

(ii) una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del (mismo) anticuerpo monoclonal; una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del (mismo) anticuerpo monoclonal; o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del (mismo) anticuerpo monoclonal.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende uno o ambas de:

(i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH de un anticuerpo monoclonal seleccionado entre los anticuerpos 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 4338, 4439 o 4237; o

(ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del (mismo) anticuerpo monoclonal.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo sintético. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo aislada. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo humanizado, por ejemplo, que comprende una o más regiones de marco derivadas de secuencias de línea germinal de regiones de marco humanas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo tipo IgG, por ejemplo, que comprende una región constante de cadena pesada de IgG, por ejemplo, elegida entre IgG1, IgG2 (por ejemplo, IgG2a), IgG3 o IgG4, por ejemplo, IgG2 o IgG4. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo tipo IgG1. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo tipo IgG2. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región constante de cadena ligera de cadena ligera kappa o lambda.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región Fc. En una forma de realización, la región Fc comprende una o más mutaciones localizadas en la interface entre los dominios CH2 y CH3 (por ejemplo, para aumentar la afinidad de unión al receptor neonatal FcRn y/o la

semivida de la molécula de anticuerpo). En una forma de realización, la región Fc comprende una o más mutaciones, por ejemplo, una o más mutaciones (por ejemplo, 2, 3, 4, 6 o todas) elegidas de T250Q, M252Y, S254T, T256E, M428L, H433K, N434F, o cualquier combinación de las mismas, de IgG1. En una forma de realización, la región Fc comprende una o más mutaciones en las posiciones 233-236 o 322 de IgG1 o IgG2 humana, o una o más sustituciones en las posiciones 327, 330 o 331 de IgG4 humana (por ejemplo, para reducir la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC)). En una forma de realización, la región Fc comprende una o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 6, 7 o todas) mutaciones elegidas entre E233P, L234V, L235A, G236, K322A, A327G, A330S, P331S o cualquier combinación de las mismas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende dos regiones variables de cadena pesada y dos regiones variables de cadena ligera. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es un fragmento Fab, F(ab')2, Fv, Fd, o un fragmento Fv de cadena simple (scFv).

En un aspecto, la divulgación presenta un anticuerpo anti-APRIL, que:

a) compite por la unión a APRIL con una molécula de anticuerpo que comprende las regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y las regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) de cualquiera de los anticuerpos monoclonales 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 o 4237, por ejemplo, como se describe en la Tabla 1 o 5; o

b) se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que solapa completamente o parcialmente al epítopo de una molécula de anticuerpo que comprende las regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) y las regiones determinantes complementarias de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) de cualquiera de los anticuerpos

monoclonales 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 1-6 según la numeración de Chothia o SEQ ID NO: 3-8 según a la numeración de Kabat), 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 11-16 de acuerdo con la numeración de Chothia o SEQ ID NO: 13-18 de acuerdo con la numeración de Kabat), 2419-0105 (por ejemplo, SEQ ID NO: 11-13, 16, 280 y 281 según la numeración de Chothia o SEQ ID NO: 13, 16, 17 y 280-282 según la numeración de Kabat), 2419-0205 (por ejemplo, SEQ ID NO: 11-13, 16, 280 y 281 según la numeración de Chothia o SEQ ID NO: 13, 16, 17 y 280-282 según la numeración de Kabat), 2419-0206 (por ejemplo, SEQ ID NO: 11-13, 16, 280 y 285 de acuerdo con la numeración de Chothia o SEQ ID NO: 13, 16, 17, 280, 282 y 285 según la numeración de Kabat), 2419-0406 (por ejemplo, SEQ ID NO: 11-13, 16,280 y 285 según la numeración de Chothia o SEQ ID NO: 13, 16, 17, 280, 285 y 290 según la numeración de Kabat), 2419-0605 (por ejemplo, SEQ ID NO: 11-13, 16, 280 y 281 de acuerdo con numeración de Chothia o SEQ ID NO: 13, 16, 17 y 280-282 de acuerdo con Numeración Kabat), 2419-0805 (por ejemplo, SEQ ID NO: 11-13, 16, 280 y 281 según la numeración de Chothia o SEQ ID NO: 13, 16, 17, 280, 281 y 287 según la numeración de Kabat), 2419-0806 (por ejemplo, SEQ ID NO: 11-13, 16, 280 y 285 de acuerdo con la numeración de Chothia o SEQ ID NO: 13, 16, 17, 280, 285 y 287 según la numeración de Kabat), 2419-1204 (por ejemplo, SEQ ID NO: 11-13, 16, 280 y 293 según la numeración de Chothia o SEQ ID NO: 13, 16, 17, 280, 282 y 293 según la numeración de Kabat), 2419-1205 (por ejemplo, SEQ ID NO: 11 -13, 16, 280 y 281 según la numeración de Chothia o SEQ ID NO: 13, 16, 17 y 280-282 según la numeración de Kabat), 2419-1210 (por ejemplo, SEQ ID NO: 11-13, 16, 314 y 315 según la numeración de Chothia o SEQ ID NO: 13, 16, 17, 282, 314 y 315 según la numeración de Kabat), 2419-1305 (por ejemplo, SEQ ID NO: 11-13, 16, 280 y 281 según la numeración de Chothia o SEQ ID NO: 13, 16, 17 y 280-282 según la numeración de Kabat), 2419-1306 (por ejemplo, SEQ ID NO: 11-13, 16, 280 y 285 según la numeración de Chothia o SEQ ID NO: 13, 16, 17, 280, 282 y 285 según la numeración de Kabat), 2419-1310 (por ejemplo, SEQ ID NO: 11-13, 16, 314 y 315 de acuerdo con la numeración de Chothia o SEQ ID NO: 13, 16, 17, 282, 314 y 315 según la numeración de Kabat), 2419-1406 (por ejemplo, SEQ ID NO: 11-13, 16, 280

y 285 de acuerdo con la numeración de Chothia o SEQ ID NO: 13, 16, 17, 280, 282 y 285 de acuerdo con la numeración de Kabat), 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 21 y 32-36 de acuerdo con la numeración de Chothia o SEQ ID NO: 33-38 según la numeración de Kabat), 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 51-56 según la numeración de Chothia o SEQ ID NO: 53-58 según la numeración de Kabat), 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 61-63, 67,45 y 46 según la numeración de Chothia o SEQ ID NO: 63-65, 67, 45 y 46 según la numeración de Kabat), 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 44-46 y 61-63 según la numeración de Chothia o SEQ ID NO: 44-46 y 63-65 según la numeración de Kabat), 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 11 y 42-46 según la numeración de Chothia o SEQ ID NO: 43-48 según el número de Kabat), 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 21-26 según la numeración de Chothia o SEQ ID NO: 23-28 según la numeración de Kabat), 4035 (por ejemplo, SEQ ID NO: 93-98 según la numeración de Chothia o SEQ ID NO: 95- 100 según Kabat numeración), 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 93-98 según la numeración de Chothia o SEQ ID NO: 95-99 y 273 según la numeración de Kabat), 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 103-108 según Chothia). numeración o SEQ ID NO: 105-110 según la numeración de Kabat), 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO:113-118 según la numeración de Chothia o SEQ ID NO: 115-120 según la numeración de Kabat), 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 123-128 según la numeración de Chothia o SEQ ID NO: 125-130 según la numeración de Kabat), 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 127 y 133-137 según la numeración de Chothia o SEQ ID NO: 127 y 135-139 según la numeración de Kabat), 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 11, 107 y 142-145, o SEQ ID NO: 11, 142, 143 y 146-148 según la numeración de Chothia; o SEQ ID NO: 107, 143-145 y 149-150, o SEQ ID NO: 143 y 146-150 según la numeración de Kabat), 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 116 y 154-158 de acuerdo con la numeración de Chothia o SEQ ID NO: 116 y 156-160 según la numeración de Kabat), 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 154-156, 158, 274 y 275 según la numeración de Chothia o SEQ ID NO: 156, 158 y 274-277 según la numeración de Kabat), 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 154-156, 158, 274 y 275 según la numeración de Chothia o SEQ ID NO: 156, 158, 159, 274, 275 y 278 según la numeración de Kabat), 4439 (por ejemplo, SEQ ID NO: 146-148 y 266-268 según la numeración

de Chothia o SEQ ID NO: 146-148 y 269-270 de acuerdo con la numeración de Kabat), o 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 163-168 según la numeración de Chothia o SEQ ID NO: 165-170 según la numeración de Kabat), por ejemplo, como se describe en la Tabla 1 o 5.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo sintética. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo aislada.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo compite por la unión con dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más moléculas de anticuerpo que comprenden las HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 de cualquiera de los anticuerpos monoclonales 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 o 4237.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que se solapa completamente o parcialmente con los epítopos de dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más de las moléculas de anticuerpo que comprenden las HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 de cualquiera de los anticuerpos monoclonales 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 o 4237.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo que comprende las HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 de cualquiera de los anticuerpos monoclonales 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4439 o 4237

comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera de cualquiera de los anticuerpos monoclonales 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4439 o 4237.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo que comprende las HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 de cualquiera de los anticuerpos monoclonales 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4439 o 4237 es un anticuerpo monoclonal 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419- 1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4439 o 4237.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es un anticuerpo monoclonal 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419- 1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439 o 4237 humanizado. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que tiene una secuencia de aminoácidos descrita en la Tabla 1 o 5. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL) que tiene una secuencia de aminoácidos descrita en la Tabla 1 o 5. En una forma de realización la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que tiene una secuencia de aminoácidos descrita en la Tabla 1 o 5 y una región variable de cadena ligera (VL) que tiene una secuencia de aminoácidos descrita en la Tabla 1 o 5.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo compite por la unión a APRIL humano, APRIL de ratón, o a ambos. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano con una CE_{50} de 20 nM o menos, por ejemplo, 10 nM o menos, 9 nM o menos o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, por ejemplo, entre 0,001 nM y 100 nM, por ejemplo, entre 0,001 nM y 50 nM, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 20 nM, por ejemplo, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL de ratón con una CE_{50} de 100 nM o menos, por ejemplo, 80 nM o menos, 60 nM o menos, 40 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, por ejemplo, entre 0,001 nM y 100 nM, por ejemplo, entre 0,001 nM y 50 nM, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 20 nM, por ejemplo, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no se une, o se une con baja afinidad, a APRIL de ratón, por ejemplo, con una CE_{50} de 1.000 nM o más, por ejemplo, 2.000 nM o más, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón, o ambos) a TACI (por ejemplo, TACI humano, TACI de ratón, o ambos), inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón, o ambos) a BCMA (por ejemplo, BCMA humano, BCMA de ratón, o ambas), o ambos.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón, o ambos) a TACI (por ejemplo, TACI humano, TACI de ratón, o ambos), con una CI_{50} de 50 nM o menos, por ejemplo, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, o 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la unión de la molécula de anticuerpo a APRIL (por ejemplo, APRIL humano) inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión del dominio CRD2 de TACI (por ejemplo, TACT humano) a APRIL (por ejemplo, APRIL humano).

En una forma de realización, la unión de la molécula de anticuerpo a APRIL humano inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de TACI humano a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11., 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 3. En una forma de realización, la unión de la molécula de anticuerpo a APRIL humano, inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de TACI humano a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 4. En una forma de realización, la unión de la molécula de anticuerpo a

APRIL humano inhibe o inhibe sustancialmente la unión de TACI humano a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11., 12, 13, 14, 15, 16, 17, o todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 7. En una forma de realización, la unión de la molécula de anticuerpo a APRIL humano inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de TACI humano a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 8.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón, o ambos) a BCMA (por ejemplo, BCMA humano, BCMA de ratón, o ambas).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón, o ambos) a BCMA (por ejemplo, BCMA humano, BCMA de ratón, o ambas), por ejemplo, con una CI_{50} de 200 nM o menos, 150 nM o menos, 100 nM o menos, 50 nM o menos, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no inhibe, o no inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón, o ambas) a BCMA (por ejemplo, BCMA humano, BCMA de ratón, o ambas).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más, residuos dentro de una

región de APRIL humano como se define en cualquiera de las Tablas 3-4 o 7-8. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo conformacional.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o más, residuos dentro de una región de APRIL humano como se define en la Tabla 3. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une a un epítopo que comprende, o consiste en, uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25,o todos los residuos de APRIL humanos de la Tabla 3. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que comprende residuos de APRIL de dos monómeros, por ejemplo, uno o más residuos del monómero A y el monómero B como se muestra en Tabla 3.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más residuos dentro de una región de APRIL humano tal como se define en la Figura 4. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que comprende consiste en uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o todos de los residuos de APRIL de la Tabla 4. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que comprende uno o más residuos de APRIL del bucle C-D (por ejemplo, el bucle que conecta las hojas β C y D), bucle G-H (por ejemplo, el bucle que conecta las hojas β G y H), o a ambos.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, o todos los residuos dentro de una región de APRIL humano como se define en la Tabla 7. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que comprende, o consiste en, uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14,

15, 16, 17 o todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 7. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente a, un epítopo que se superpone con un epítopo que comprende, o consiste en, todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 7.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o todos los residuos dentro de una región de APRIL humano como se define en la Tabla 8. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que comprende, o consiste en, uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 8. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que se superpone con un epítopo que comprende, o consiste en, todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 8.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o todos) residuos de APRIL humano desde la posición 105 a 114 y/o uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o todos) residuos de APRIL de ratón desde la posición 96 a 105. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no se une, o no se une sustancialmente, a una, dos o todas de Aspl29, Arg233 o His203 de APRIL humano.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo tipo IgG, por ejemplo, que comprende una región constante de cadena pesada de IgG, por ejemplo, elegida entre IgG1, IgG2 (por ejemplo, IgG2a), IgG3 o IgG4, por ejemplo, IgG2 o IgG4. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo tipo IgG1. En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo tipo IgG2. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región constante de cadena ligera de cadena ligera kappa o lambda.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región Fc. En una forma de realización, la región Fc comprende una o más mutaciones localizadas en la interface entre los dominios CH2 y CH3 (por ejemplo, para aumentar la afinidad de unión al receptor neonatal FcRn y/o la semivida de la molécula de anticuerpo). En una forma de realización, la región Fc comprende una o más mutaciones, por ejemplo, una o más mutaciones (por ejemplo, 2, 3, 4, 6 o todas) elegidas de T250Q, M252Y, S254T, T256E, M428L, H433K, N434F, o cualquier combinación de las mismas, de IgG1. En una forma de realización, la región Fc comprende una o más mutaciones en las posiciones 233-236 o 322 de IgG1 o IgG2 humana, o una o más sustituciones en las posiciones 327, 330 o 331 de IgG4 humana (por ejemplo, para reducir la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC)). En una forma de realización, la región Fc comprende uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4,6 7 o todas) mutaciones elegidas entre E233P, L234V, L235A, G236, K322A, A327G, A330S, P331S o cualquier combinación de las mismas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo humanizado, por ejemplo, que comprende una o más regiones de marco derivadas de secuencias de línea germinal de regiones de marco humanas. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende dos regiones variables de cadena pesada y dos regiones variables de cadena ligera. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es un fragmento Fab, F(ab')2, Fv, Fd, o un fragmento Fv de cadena simple (scFv).

En un aspecto, la descripción presenta una molécula de anticuerpo anti-APRIL descrita en este documento, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-APRIL sintética o aislada descrita en este documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes:

una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 1 o 7); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 2 u 8); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2,o 3 restos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 3), y

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 4); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 5); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2,o 3 restos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 6).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o ambas de: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal

2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 9); o (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 2218 (por ejemplo, SEQ ID NO: 10).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 71 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma) o una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 72 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a eso), o ambos.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 2218. En una forma de realización, el anticuerpo monoclonal 2218 es el anticuerpo monoclonal 2218 humanizado. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 190-201, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 202-208, o ambas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano con una CE_{50} de 20 nM o menos, por ejemplo, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, por ejemplo, entre 0,001 nM y 20 nM, por ejemplo, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une a APRIL humano con una CE_{50} de

1 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 0,6 nM. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no se une a APRIL de ratón, o se une a APRIL de ratón con baja afinidad, por ejemplo, en una CE_{50} de 1.000 nM o más, por ejemplo, 2.000 nM o más, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano) a TACI (por ejemplo, TACI humano, BCMA (por ejemplo, BCMA humano), o ambos.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL humano a TACI humano con una CI_{50} de 50 nM o menos, por ejemplo, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, o 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a TACI humano en una CI_{50} de 1 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 0,74 nM.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL humano a BCMA humano con una CI_{50} de 200 nM o menos, 150 nM o menos, 100 nM o menos, 50 nM o menos, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM

y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a BCMA humano con una CI_{50} de 0,5 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 0,22 nM.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende uno o ambas de:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos de G-Y-T-F-T-D-Y (SEQ ID NO: 11); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos de Y-P-L-R-G-S (SEQ ID NO: 12); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de H-G-A-Y-Y-S-N-A-F-D-Y (SEQ ID NO: 13), o

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos de X1-X2-S-X4-S-V-D-N-D-G-I-R-F-X14-H (SEQ ID NO: 327), en donde X1 es R o K; X2 es A o S; X4 es E o Q; y X14 es M o L; una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos de R-A-S-X4-X5-X6-X7 (SEQ ID NO: 328), en donde X4 es N o T; X5 es L o R; X6 es E o A; y X7 es S o T; o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de Q-Q-S-N-K-D-P-Y-T (SEQ ID NO: 16).

En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende uno o ambas de: (i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), la región variable de la cadena comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1

que comprende una secuencia de aminoácidos de D-Y-T-I-H (SEQ ID NO: 17); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos de W-I-Y-P-L-R-G-S-I-N-Y-X12-X13-X14-F-X16-X17 (SEQ ID NO: 329), en donde X12 es N, S o A, X13 es E, P o Q; X14 es K o S; X16 es K o Q; y X17 es D o G; o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de H-G-A-Y-Y-S-N-A-F-D-Y (SEQ ID NO: 13), o

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos de X1-X2-S-X4-S-V-D-N-D-G-I-R-F-X14-H (SEQ ID NO: 327), en donde X1 es R o K; X2 es A o S; X4 es E o Q; y XI 4 es M o L; una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos de R-A-S-X4-X5-X6-X7 (SEQ ID NO: 328), en donde X4 es N o T; X5 es L o R; X6 es E o A; y X7 es S o T; o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de Q-Q-S-N-K-D-P-Y-T (SEQ ID NO: 16).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es cualquiera de los anticuerpos 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, or 2419-1406.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano con una CE_{50} de 20 nM o menos, por ejemplo, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, por ejemplo, entre 0,001 nM y 20 nM, por ejemplo, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05

nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une a APRIL humano con una CE_{50} de 0,01 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 0,001-0,005 nM o 0,002-0,004 nM, por ejemplo, alrededor de 0,001, 0,002, 0,003, 0,004 o 0,005 nM. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no se une a APRIL de ratón o se une a APRIL de ratón con baja afinidad, por ejemplo, con una CE_{50} de 1.000 nM o más, por ejemplo, 2.000 nM o más, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano) a TACI (por ejemplo, TACI humano, BCMA (por ejemplo, BCMA humano), o ambos.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL humano a TACI humano con una CI_{50} de 50 nM o menos, por ejemplo, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, o 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a TACI humano con una CI_{50} de 0,5 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 0,1-0,5 nM o 0.2-0,4 nM, por ejemplo, alrededor de 0,1; 0,2; 0,3; 0,4 o 0,5 nM.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL humano a BCMA humano con una CI_{50} de 200 nM o menos, 150 nM o menos, 100 nM o menos, 50 nM o menos, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM

o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a BCMA humano con una CI_{50} de 0,5 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 0,1-0,5 nM o 0,2-0,4 nM, por ejemplo, alrededor de 0,1; 0,2; 0,3; 0,4 o 0,5 nM.

En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende (i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todos los siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 11 o 17); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 12 o 18); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 13), y

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que

comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 14); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 15); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 16).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o ambas de: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 19); o (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 20).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 73 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma) o una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 74 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma), o ambas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 2419. En una forma de realización, el anticuerpo monoclonal 2419 es el anticuerpo monoclonal 2419 humanizado. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de

aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 209-214, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 215-219, o ambas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano con una CE_{50} de 20 nM o menos, por ejemplo, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, por ejemplo, entre 0,001 nM y 20 nM, por ejemplo, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une a APRIL humano con una CE_{50} de 1 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 0,8 nM, alrededor de 0,003 nM, o alrededor de 0,002 nM. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no se une, o se unen a APRIL de ratón con baja afinidad, por ejemplo, con una CE_{50} de 500 nM o más.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano) a TACI (por ejemplo, TACI humano, BCMA (por ejemplo, BCMA humano), o ambos.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe o sustancialmente inhibe, la unión de APRIL humano a TACI humano, con una CI_{50} de 50 nM o menos, por ejemplo, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, o 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM

y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a TACI humano con una CI_{50} de 1 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 0,74 nM, alrededor de 0,4 nM, 0,3 nM o 0,2 nM.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL humano a BCMA humano, con una CI_{50} de 200 nM o menos, 150 nM o menos, 100 nM o menos, 50 nM o menos, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a el BCMA humano en un IC ᴊO de 5 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 4 nM, alrededor de 2 nM, o de alrededor de 1 nM, o 0,5 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 0,22 nM, alrededor de 1 nM, alrededor de 0,7 nM, alrededor de 0,3 nM, alrededor de 0,2 nM, o alrededor de 0,1 nM.

En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 de un anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 11 o 17); una

HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 12, 282, 287 o 290); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2,o 3 restos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 13), y

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 280 o 314); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 281, 285, 293 o 315); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 16).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o ambas de: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 283, 288, 289, 291, 292, 294, 296, o 317); o (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que

difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 284, 286, 295, o 316).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de VH del anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 304, 307, 308, 309, 310, 311, 313 o 319) (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma) o una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de VL del anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419 (por ejemplo, SEQ ID NO: 305, 306, 312 o 318) (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma) o ambas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo relacionada con el anticuerpo 2419 se elige entre los anticuerpos 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419- 1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, o 2419-1406. En una forma de realización, el anticuerpo relacionado con el anticuerpo 2419 es una molécula de anticuerpo humanizada. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 209-214, 283, 288, 289, 291, 292, 294, 296 o 317, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 215-219, 284, 286, 295 o 316, o ambas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano con una con una CE_{50} de 20 nM o menos, por ejemplo, 10 nM o menos, 9 nM o menos o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM

o menos, por ejemplo, entre 0,001 nM y 20 nM, por ejemplo, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 20 nM, por ejemplo, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une a APRIL humano con una CE_{50} de 1 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 0,8 nM, alrededor de 0,003 nM, o alrededor de 0,002 nM.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no se une, o se unen a APRIL de ratón con baja afinidad, por ejemplo, con una CE_{50} de 500 nM o más.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano) a TACI (por ejemplo, TACI humano, BCMA (por ejemplo, BCMA humano), o ambos. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL humano a TACI humano, con una CI_{50} de 50 nM o menos, por ejemplo, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, o 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a TACI humano con una CI_{50} de 1 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 0,74 nM, alrededor de 0,4 nM, 0,3 nM, o 0,2 nM.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL humano a BCMA humano, con una CI_{50} de 200 nM o menos, 150 nM o menos, 100 nM o menos, 50 nM o menos, 40 nM o

menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a BCMA humano con una CI_{50} de 5 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 4 nM, alrededor de 2 nM, o alrededor de 1 nM, o 0,5 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 0,22 nM, alrededor de 1 nM, alrededor de 0,7 nM, alrededor de 0,3 nM, alrededor de 0,2 nM, o alrededor de 0,1 nM.

En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende (i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 21 o 37); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 32 o 38); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 33) y

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad

de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 34); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 35); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 36).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o ambas de: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 39); o (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 2922 (por ejemplo, SEQ ID NO: 40).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 77 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma) o una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 78 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma), o ambas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 2922. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 2922 humanizado.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano con una CE_{50} de 20 nM o menos, por ejemplo, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, por ejemplo, entre 0,001 nM y 20 nM, por ejemplo, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une a APRIL humano con una CE_{50} de 5 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 3,3 nM. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no se une, o se une con baja afinidad, a APRIL de ratón, por ejemplo, con una CE_{50} de 1.000 nM o más, por ejemplo, 2.000 nM o más, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano) a TACI (por ejemplo, TACI humano, BCMA (por ejemplo, BCMA humano), o ambos. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL humano a TACI humano, con una CI_{50} de 50 nM o menos, por ejemplo, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos,

0,02 nM o menos, o 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a TACI humano con una CI_{50} de 50 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 31,64 nM.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe o sustancialmente inhibe, la unión de APRIL humano a BCMA humano, con una CI_{50} de 200 nM o menos, 150 nM o menos, 100 nM o menos, 50 nM o menos, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la CI_{50} es 50 nM o menos. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de TACI humano a BCMA humano con una CI_{50} de 25 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 21,96 nM.

En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo

monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 51 o 57); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 52 o 58); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2,o 3 restos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 53), y

(ii) una región variable de cadena ligera (VH), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 54); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 55); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 56).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o ambas de: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 59); o (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13,

14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3327 (por ejemplo, SEQ ID NO: 60).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 81 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma) o una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 82 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma), o ambas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 3327. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo 3327 humanizado.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano con una CE_{50} de 100 nM o menos, por ejemplo, 80 nM o menos, 60 nM o menos, 40 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, por ejemplo, entre 0,001 nM y 100 nM, por ejemplo, entre 0,001 nM y 50 nM, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM o entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no se une, o se une con baja afinidad, a APRIL de ratón, por ejemplo, con una CE_{50} de 1.000 nM o más, por ejemplo, 2.000 nM o más, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano) a TACI (por ejemplo, TACI humano, BCMA (por ejemplo, BCMA humano), o ambos. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL humano a TACI humano, con una CI_{50} de 50 nM o menos, por ejemplo, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, o 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a TACI humano con una CI_{50} de 5 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 3,16 nM.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe o sustancialmente inhibe, la unión de APRIL humano a BCMA humano, con una CI_{50} de 200 nM o menos, 150 nM o menos, 100 nM o menos, 50 nM o menos, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, el CI_{50} es 50 nM o menos. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a BCMA humano con una CI_{50} de 5 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 2,35 nM.

En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4035 (por ejemplo, SEQ ID NO: 93 o 99); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4035 (por ejemplo, SEQ ID NO: 94 o 100); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2,o 3 restos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4035 (por ejemplo, SEQ ID NO: 95), y

(ii) una región variable de cadena ligera (VH), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4035 (por ejemplo, SEQ ID NO: 96); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4035 (por ejemplo, SEQ ID NO: 97); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100%

de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4035 (por ejemplo, SEQ ID NO: 98).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o ambas de: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 4035 (por ejemplo, SEQ ID NO: 101); o (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 4035 (por ejemplo, SEQ ID NO: 102).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 173 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma) o una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 174 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma), o ambas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 4035. En una forma de realización, el anticuerpo monoclonal 4035 es el anticuerpo monoclonal 4035 humanizado. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 220-227 o 262-265, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 228-234, o ambas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano con una CE_{50} de 20 nM o menos, por ejemplo, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos,

0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, por ejemplo, entre 0,001 nM y 20 nM, por ejemplo, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une a APRIL humano con una CE_{50} de 0,01 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 0,001-0,002 nM. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no se une, o se une con baja afinidad, a APRIL de ratón, por ejemplo, con una CE_{50} de 1.000 nM o más, por ejemplo, 2.000 nM o más, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano) a TACI (por ejemplo, TACI humano), BCMA (por ejemplo, BCMA humano), o ambos. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL humano a TACI humano, con una CI_{50} de 50 nM o menos, por ejemplo, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, o 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a TACI humano con una CI_{50} de 5 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 3,16 nM, o alrededor de 0,1-0,5 nM o 0,2-0,4 nM.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL humano a BCMA humano, con una CI_{50} de

200 nM o menos, 150 nM o menos, 100 nM o menos, 50 nM o menos, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a BCMA humano con una CI_{50} 5 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 2,35 nM, o alrededor de 0,1-0,5 nM o 0,1-0,2 nM.

En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 93 o 99); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 94 o 273); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2,o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 95), y

(ii) una región variable de cadena ligera (VH), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 96); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 97); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 98).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o ambas de: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 225); o (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 4035-062 (por ejemplo, SEQ ID NO: 229).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 299 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma) o una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 300 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma), o ambas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 4035-062.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano con una CE_{50} de 20 nM o menos, por ejemplo, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, por ejemplo, entre 0,001 nM y 20 nM, por ejemplo, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une a APRIL humano con una CE_{50} de 0,01 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 0,001-0,002 nM. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no se une, o se une con baja afinidad, a APRIL de ratón, por ejemplo, con una CE_{50} de 1.000 nM o más, por ejemplo, 2.000 nM o más, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano) a TACI (por ejemplo, TACI humano, BCMA (por ejemplo, BCMA humano), o ambos. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL humano a TACI humano, con una CI_{50} de 50 nM o menos, por ejemplo, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, o 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM,

entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a TACI humano con una CI_{50} de 1 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 0,1- 0,5 nM o 0,2-0,4 nM.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe o sustancialmente inhibe, la unión de APRIL humano a BCMA humano, con una CI_{50} de 200 nM o menos, 150 nM o menos, 100 nM o menos, 50 nM o menos, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a BCMA humano con una CI_{50} de 1 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 0,1-0,5 nM o 0,1-0,2 nM.

En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de I-Y-D-V-H (SEQ ID NO: 99); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de V-I-W-S-D-G-S-T-D-Y-N-X12-X13-X14-X15-S (SEQ ID NO: 342), X12 es A o P, X13 es A o S, X14 es F o L, y X15 es I o K; o una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de N- W-V-D-Q-A-W-F-A-Y (SEQ ID NO: 95), y

(ii) una región variable de cadena ligera (VH), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de R-A-S-K-N-I-Y-S-Y-L-A (SEQ ID NO: 96); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de N-A-K-T-L-P-E (SEQ ID NO: 97); o una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de Q-H-H-Y-G-T-P-L-T (SEQ ID NO: 98).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o ambas de: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 101 o 225; o (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 102 o 229.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 4035. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 4035-062.

En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 103 o 109); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3

residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 104 o 110); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2,o 3 restos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 105), y

(ii) una región variable de cadena ligera (VH), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 106); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 107); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 108).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o ambas de: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 111); o (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de , o tiene al menos 85, 90, 95, 96,

97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3934 (por ejemplo, SEQ ID NO: 112).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 175 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma) o una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 176 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma), o ambas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 3934. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 3934 humanizado.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano con una CE_{50} de 20 nM o menos, por ejemplo, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, por ejemplo, entre 0,001 nM y 20 nM, por ejemplo, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no se une, o se une con baja afinidad, a APRIL de ratón, por ejemplo, con una CE_{50} de 1.000 nM o más, por ejemplo, 2.000 nM o más, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano) a TACI (por ejemplo, TACI humano, BCMA (por ejemplo, BCMA humano), o ambos. En una

forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL humano a TACI humano, con una CI_{50} de 50 nM o menos, por ejemplo, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, o 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a TACI humano con una CI_{50} de 5 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 3,16 nM.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL humano a BCMA humano, con una CI_{50} de 200 nM o menos, 150 nM o menos, 100 nM o menos, 50 nM o menos, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a BCMA humano con una CI_{50} de 5 nM o menor, por ejemplo, alrededor de 2,35 nM.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de

complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 11 o 149); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 142 o 150); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2,o 3 restos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 143), y

(ii) una región variable de cadena ligera (VH), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 144 o 146); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 107 o 147); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2,o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 145 o 148).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o ambas de: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere

en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ ID NO: 151); o (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 4338 (por ejemplo, SEQ) ID NO: 152 o 153).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 183 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma) o una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 184 o 185 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma), o ambas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 4338. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 4338 humanizado.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano con una CE_{50} de 20 nM o menos, por ejemplo, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, por ejemplo, entre 0,001 nM y 20 nM, por ejemplo, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no se une, o se une con baja afinidad, a

APRIL de ratón, por ejemplo, con una CE_{50} de 1.000 nM o más, por ejemplo, 2.000 nM o más, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano) a TACI (por ejemplo, TACI humano, BCMA (por ejemplo, BCMA humano), o ambos. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL humano a TACI humano con una CI_{50} de 50 nM o menos, por ejemplo, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, o 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a TACI humano con una CI_{50} de 5 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 3,16 nM.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL humano a BCMA humano, con una CI_{50} de 200 nM o menos, 150 nM o menos, 100 nM o menos, 50 nM o menos, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de

humanos APRIL a BCMA humano con una CI_{50} de 5 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 2,35 nM.

En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende (i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 163 o 169); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 164 o 170); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 165), y

(ii) una región variable de cadena ligera (VH), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 166); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 167); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2,o 3 restos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de

homología con la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 168).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o ambas de: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 171); o (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 4237 (por ejemplo, SEQ ID NO: 172).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 188 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma) o una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 189 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma), o ambas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 4237. En una forma de realización, el anticuerpo monoclonal 4237 es el anticuerpo monoclonal 4237 humanizado. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 235-240, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 241-245, o ambas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano con una CE_{50} de 20 nM o menos, por ejemplo, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM

o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, por ejemplo, entre 0,001 nM y 20 nM, por ejemplo, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no se une, o se une con baja afinidad, a APRIL de ratón, por ejemplo, con una CE_{50} de 1.000 nM o más, por ejemplo, 2.000 nM o más, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano) a TACI (por ejemplo, TACI humano, BCMA (por ejemplo, BCMA humano), o ambos. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL humano a TACI humano con una CI_{50} de 50 nM o menos, por ejemplo, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, o 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a TACI humano con una CI_{50} de 5 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 3,16 nM.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL humano a BCMA humano, con una CI_{50} de 200 nM o menos, 150 nM o menos, 100 nM o menos, 50 nM o menos, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o

menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a BCMA humano con una CI_{50} de 5 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 2,35 nM.

En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende uno o ambas de:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos de G-Y-X3-X4-T-X6-X7-Y (SEQ ID NO: 330), en donde X3 es S o T; X4 es I o F; X6 es S o está ausente; y X7 es G, D o S; una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos de X3-X4- X5-X6-X7-X8 (SEQ ID NO: 331), en donde X3 está ausente, N o Y; X4 es S o P, X5 es Y, L o R; X6 es D, N o R; X7 es G o S; y X8 es Y, D o S; o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de X1-X2-X3-X4-Y-X6-X7-X8-X9-F-X11-X12 (SEQ ID NO: 332), en donde X1 es Y, E o H; X2 está ausente o G; X3 es Y, D o A; X4 es D, G o Y; X6 es E, ausente o D; X7 es D, Y, S o K; X8 es W, N o R; X9 es Y, A o G; X11 es G o D; y X12 es V o Y, o

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos de X1-A-S-X4-S-V-X7-X8-X9-G-X11-

X12-X13-X14-X15 (SEQ ID NO: 333), en donde X1 es R o K; X4 es E o Q; X7 es D o S; X8 es N, F, I o N; X9 es Y, A, I o D; X11 es I o T; X12 es S, N o R; X13 es F, L o S; X14 es M o I; y X15 es N o H; una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos de X1-A-S-N-X5-X6-X7 (SEQ ID NO: 334), en donde X1 es A, R o H; X5 es Q o L; X6 es G o E; y X7 es S, P o T; o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de X1-Q-S- X4-X5-X6-P-X8-T (SEQ ID NO: 335), en donde X1 es Q o L; X4 es K, R o N; X5 es E o K; X6 es V, Y, I o D; y X8 es R, W o Y.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es cualquiera de los anticuerpos monoclonales 2218, 2419, 2922 o 3327.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano con una CE_{50} de 20 nM o menos, por ejemplo, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, por ejemplo, entre 0,001 nM y 20 nM, por ejemplo, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no se une, o se une con baja afinidad, a APRIL de ratón, por ejemplo, en con una CE_{50} de 1.000 nM o más, por ejemplo, 2.000 nM o más, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano) a TACI (por ejemplo, TACI humano, BCMA (por ejemplo, BCMA humano), o ambos. En una

forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL humano a TACI humano, con una CI_{50} de 50 nM o menos, por ejemplo, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, o 0,1 nM o menos, por ejemplo, entre 0,1 y 50 nM, por ejemplo, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL humano a BCMA humano, con una CI_{50} de 200 nM o menos, 150 nM o menos, 100 nM o menos, 50 nM o menos, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende uno o ambas de:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos de X6-X7-Y-X9-X10-X11 (SEQ ID NO: 336), en donde X6 es S o está ausente; X7 es G, D o S; X9 es Y, F, T o D; X10 es W, M, I o V; y XI1 es N, H o F; una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos de X1-I-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-Y-N-X13-

X14-X15-K-X17 (SEQ ID NO: 337), en donde X1 es Y, R o W; X3 está ausente, N o Y; X4 es S o P, X5 es Y, L o R; X6 es D, N o R; X7 es G o S; X8 es Y, D o S; X9 es N, T o I; X10 es N, F o K; X13 es P, Q o E; X14 es S o K; X15 es L o F; y X17 es N, G o D; o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de X1-X2-X3-X4-Y-X6-X7-X8-X9-F-X11-X12 (SEQ ID NO: 332), en donde X1 es Y, E o H; X2 está ausente o G; X3 es Y, D o A; X4 es D, G o Y; X6 es E, ausente o D; X7 es D, Y, S o K; X8 es W, N o R; X9 es Y, A o G; XI 1 es G o D; y X12 es V o Y, o

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos de X1-A-S-X4-S-V-X7-X8-X9-G-X11-X12-X13-X14-X15 (SEQ ID NO: 333), en donde X1 es R o K; X4 es E o Q; X7 es D o S; X8 es N, F, I o N; X9 es Y, A, I o D; XI 1 es I o T; X12 es S, N o R; X13 es F, L o S; X14 es M o I; y X15 es N o H; una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos de X1-A-S-N-X5-X6-X7 (SEQ ID NO: 334), en donde X1 es A, R o H; X5 es Q o L; X6 es G o E; y X7 es S, P o T; o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de X1-Q-S- X4-X5-X6-P-X8-T (SEQ ID NO: 335), en donde X1 es Q o L; X4 es K, R o N; X5 es E o K; X6 es V, Y, I o D; y X8 es R, W o Y.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es cualquiera de los anticuerpos monoclonales 2218, 2419, 2922 o 3327. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es un anticuerpo monoclonal 2218, 2419, 2922 o 3327 humanizado.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano con una CE_{50} de 20 nM o menos, por ejemplo, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM

o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, por ejemplo, entre 0,001 nM y 20 nM, por ejemplo, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no se une, o se une con baja afinidad, a APRIL de ratón, por ejemplo, con una CE_{50} de 1.000 nM o más, por ejemplo, 2.000 nM o más, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano) a TACI (por ejemplo, TACI humano, BCMA (por ejemplo, BCMA humano), o ambos. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL humano a TACI humano, con una CI_{50} de 50 nM o menos, por ejemplo, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, o 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe o sustancialmente inhibe, la unión de APRIL humano a BCMA humano, con una CI_{50} de 200 nM o menos, 150 nM o menos, 100 nM o menos, 50 nM o menos, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3

nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0, 0 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 61 o 64); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 62 o 65); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2,o 3 restos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 63), y

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología

con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 67); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2,o 3 restos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o ambas de: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 66); o (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3530 (por ejemplo, SEQ ID NO: 70).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 83 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma) o una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 84 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma), o ambas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 3530. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es un anticuerpo monoclonal 3530 humanizado.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano, APRIL de ratón, o a ambos.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano con una CE_{50} de 20 nM o menos, por ejemplo, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, por ejemplo, entre 0,001 nM y 20 nM, por ejemplo, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une a APRIL humano con una CE_{50} de 5 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 2,7 nM.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL de ratón con una CE_{50} de 100 nM o menos, por ejemplo, 80 nM o menos, 60 nM o menos, 40 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, por ejemplo, entre 0,001 nM y 100 nM, por ejemplo, entre 0,001 nM y 50 nM, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM o entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano) a TACI (por ejemplo, TACI humano, BCMA (por ejemplo, BCMA humano), o ambos. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente,

la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón, o ambos) a TACI (por ejemplo, TACI humano, TACI de ratón, o ambos), con una CI_{50} de 50 nM o menos, por ejemplo, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, o 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a TACI humano con una CI_{50} de 5 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 4,95 nM.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón o ambas) a BCMA (por ejemplo, BCMA humano, BCMA de ratón, o ambas), con una CI_{50} de 200 nM o menos, 150 nM o menos, 100 nM o menos, 50 nM o menos, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a BCMA humano con una CI_{50} de 1 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 0,68 nM.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 61 o 64); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 62 o 65); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2,o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 63), y

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 44); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2,o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o ambas de: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 66); o (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3525 (por ejemplo, SEQ ID NO: 50).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 83 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma) o una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 80 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma), o ambas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 3525. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es un anticuerpo monoclonal 3525 humanizado.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano, APRIL de ratón, o a ambos.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano con una CE_{50} de 20 nM o menos, por ejemplo, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, por ejemplo, entre 0,001 nM y 20 nM, por ejemplo, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05

nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une a APRIL humano con una CE_{50} de 5 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 2,5 nM.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL de ratón con una CE_{50} de 100 nM o menos, por ejemplo, 80 nM o menos, 60 nM o menos, 40 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, por ejemplo, entre 0,001 nM y 100 nM, por ejemplo, entre 0,001 nM y 50 nM, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM o entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano) a TACI (por ejemplo, TACI humano, BCMA (por ejemplo, BCMA humano), o ambos. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón, o ambos) a TACI (por ejemplo, TACI humano, TACI de ratón, o ambos), con una CI_{50} de 50 nM o menos, por ejemplo, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, o 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un

método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a TACI humano con una CI_{50} de 5 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 4,05 nM.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe o sustancialmente inhibe, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón o ambos) para BCMA (por ejemplo, BCMA humano, BCMA de ratón, o ambos), con una CI_{50} de 200 nM o menos, 150 nM o menos, 100 nM o menos, 50 nM o menos, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a BCMA humano con una CI_{50} de 1 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 0,85 nM.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 113 o 119); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3833

(por ejemplo, SEQ ID NO: 114 o 120); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2,o 3 restos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 115), y

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 116); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 117); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2,o 3 restos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 118).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o ambas de: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 121); o (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3833 (por ejemplo, SEQ ID NO: 122).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 177 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma) o una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 178 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma), o ambas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 3833. En una forma de realización, el anticuerpo monoclonal 3833 es un anticuerpo monoclonal 3833 humanizado. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 246-250, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 251-253, o ambas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano, APRIL de ratón, o a ambos.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano con una CE_{50} de 20 nM o menos, por ejemplo, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, por ejemplo, entre 0,001 nM y 20 nM, por ejemplo, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une a APRIL humano a una CE_{50} de 5 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 2,5 nM.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL de ratón con una CE_{50} de 100 nM o menos, por ejemplo, 80 nM o menos, 60 nM o menos, 40 nM o menos, 20 nM o menos, 10

nM o menos, 9 nM o menos 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 tiM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, por ejemplo, entre 0,001 nM y 100 nM, por ejemplo, entre 0,001 nM y 50 nM, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM o entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento .

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano) a TACI (por ejemplo, TACI humano, BCMA (por ejemplo, BCMA humano), o ambos. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón, o ambos) a TACI (por ejemplo, TACI humano, TACI de ratón o ambos), con una CI_{50} de 50 nM o menos, por ejemplo, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, o 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a TACI humano con una CI_{50} de 5 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 4,05 nM.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón o ambos) a BCMA (por ejemplo, BCMA humano, BCMA de ratón, o ambos), con una CI_{50} de 200 nM o menos, 150 nM o menos, 100 nM o menos, 50 nM o menos,

40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina mediante un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a BCMA humano con una CI_{50} de 1 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 0,85 nM.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 123 o 129); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 124 o 130); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 125), y

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de

cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 126); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 127); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 128).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o ambas de: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tienen al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 131); o (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3631 (por ejemplo, SEQ ID NO: 132).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 179 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma) o una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 180 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma), o ambas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 3631. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es un anticuerpo monoclonal 3631 humanizado.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano, APRIL de ratón, o a ambos.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano con una CE_{50} de 20 nM o menos, por ejemplo, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, por ejemplo, entre 0,001 nM y 20 nM, por ejemplo, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une a APRIL humano con una CE_{50} de 5 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 2,5 nM.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL de ratón con una CE_{50} de 100 nM o menos, por ejemplo, 80 nM o menos, 60 nM o menos, 40 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, por ejemplo, entre 0,001 nM y 100 nM, por ejemplo, entre 0,001 nM y 50 nM, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM o entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM

y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, por ejemplo, como se determina mediante un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano) a TACI (por ejemplo, TACI humano, BCMA (por ejemplo, BCMA humano), o ambos. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón, o ambos) a TACI (por ejemplo, TACI humano, TACI de ratón o ambos), con una CI_{50} de 50 nM o menos, por ejemplo, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, o 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a TACI humano con una CI_{50} de 5 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 4,05 nM.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón o ambos) a BCMA (por ejemplo, BCMA humano, BCMA de ratón, o ambos), con una CI_{50} de 200 nM o menos, 150 nM o menos, 100 nM o menos, 50 nM o menos, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente

documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a BCMA humano con una CI_{50} de 1 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 0,85 nM.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 133 o 138); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 134 o 139); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 135), y

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 136); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos

de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 127); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 137).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o ambas de: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tienen al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 140); o (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3732 (por ejemplo, SEQ ID NO: 141).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 181 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma) o una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 182 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma), o ambas. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 3732. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es un anticuerpo monoclonal 3732 humanizado.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano, APRIL de ratón, o a ambos.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano con una CE_{50} de 20 nM o menos, por ejemplo, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o

menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, por ejemplo, entre 0,001 nM y 20 nM, por ejemplo, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, por ejemplo, como se determina mediante un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une a APRIL humano con una CE_{50} de 5 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 2,5 nM.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL de ratón con una CE_{50} de 100 nM o menos, por ejemplo, 80 nM o menos, 60 nM o menos, 40 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, por ejemplo, entre 0,001 nM y 100 nM, por ejemplo, entre 0,001 nM y 50 nM, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM o entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, por ejemplo, como se determina mediante un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano) a TACI (por ejemplo, TACI humano), BCMA (por ejemplo, BCMA humano), o ambos.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón, o ambos) a TACI (por ejemplo, TACI humano, TACI de ratón o ambos), con una CI_{50} de 50 nM o menos, por ejemplo, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos,

6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, o 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a TACI humano con una CI_{50} de 5 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 4,05 nM.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón, o ambos) a BCMA (por ejemplo, BCMA humano, BCMA de ratón, o ambos), con una CI_{50} de 200 nM o menos, 150 nM o menos, 100 nM o menos, 50 nM o menos, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a BCMA humano con una CI_{50} de 1 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 0,85 nM.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes:

una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 154 o 159); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 155 o 160); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 156), y

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 116); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 157); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 158).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o ambas de: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tienen al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de

homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 161); o (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 4540 (por ejemplo, SEQ ID NO: 162).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 186 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma) o una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 187 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma), o ambas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 4540. En una forma de realización, el anticuerpo monoclonal 4540 es un anticuerpo monoclonal 4540 humanizado. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 254-258, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NO: 259-261, o ambas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 154 o 276); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 155 o 277); o una HCDR3 que comprende una

secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 156), y

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 274); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 275); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 158).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o ambas de: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tienen al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 258); o (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 4540-063 (por ejemplo, SEQ ID NO: 261).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 301 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma) o una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 302 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma), o ambas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 4540-063.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 154 o 159); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 155 o 278); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 156), y

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la

secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 274); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 275); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 158).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o ambas de: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tienen al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 256); o (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 4540-033 (por ejemplo, SEQ ID NO: 261).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 303 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma) o una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 302 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma), o ambas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 4540-033.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de

complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la VH comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de D-Y-Y-X4-N (SEQ ID NO: 343), donde X4 es I o M; una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de W-I-F-P-G-S-G-S-T-Y-Y-X12-X13-K-X15-X16-G, donde X12 es N o A, X13 es E o Q, X15 es F o L, y X16 es K o Q (SEQ ID NO: 344); o una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de G-D-S-G-R-A-M-D-Y (SEQ ID NO: 156), y

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la VL comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de X1-A- S-Q-D-I-N-K-Y-I-A, en donde X1 es K o Q (SEQ ID NO: 345); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de Y-T-S-T-L-X6-X7, en donde X6 es Q o E, y X7 es S o T (SEQ ID NO: 346); o una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de L-Q-Y-D-N-L-L-T (SEQ ID NO: 158).

En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la VH comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de of G-Y-T-F-A-D-Y (SEQ ID NO: 154); una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de F-P-G-S-G- S (SEQ ID NO: 155); o una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de G-D-S-G-R-A-M-D-Y (SEQ ID NO: 156), y

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la VL comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de X1-A- S-Q-D-I-N-K-Y-I-A, en donde X1 es K o Q (SEQ ID NO: 345); una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de Y-T-S-T-L-X6-X7 (SEQ

ID NO: 346), en donde X6 es Q o E, y X7 es S o T; o una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de L-Q-Y-D-N-L-L-T (SEQ ID NO: 158).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o ambas de: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tienen al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 161, 256 o 258; o (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 162 o 261.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 4540. En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 4540-063. En otra forma de realización más, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 4540-033.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano, APRIL de ratón, o a ambos.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano con una CE_{50} de 20 nM o menos, por ejemplo, 10 nM o menos, 9 nM o menos o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, o 0,1 nM o menos, por ejemplo, entre 0,1 nM y 20 nM, por ejemplo, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina mediante un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une a APRIL humano con una CE_{50} de 5 nM o menos, por ejemplo alrededor de 2,5 nM.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL de ratón con una CE_{50} de 100 nM o menos, por

ejemplo, 80 nM o menos, 60 nM o menos, 40 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, o 0,1 nM o menos, por ejemplo, entre 0,1 nM y 20 nM, por ejemplo, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina mediante un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano) a TACI (por ejemplo, TACI humano, BCMA (por ejemplo, BCMA humano), o ambos.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón o ambos) a TACI (por ejemplo, TACI humano, TACI de ratón o ambos), con una CI_{50} de 50 nM o menos, por ejemplo, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, o 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina mediante un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a TACI humano con una CI_{50} de 5 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 4,05 nM.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón o ambos) a BCMA (por ejemplo, BCMA humano, BCMA de ratón, o ambos), con una CI_{50} de 200 nM o menos, 150 nM o menos, 100 nM o menos, 50 nM o menos, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos,

8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a BCMA humano con una CI_{50} de 1 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 0,85 nM.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 21 o 27); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 22 o 28); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2,o 3 restos de aminoácidos de, o tienen al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 23), y

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de

cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 24); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 25); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 26).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o ambas de: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 1 1, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tienen al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 29); o (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 2621 (por ejemplo, SEQ ID NO: 30).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 75 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma) o una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 76 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma), o ambas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 2621. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es un anticuerpo monoclonal 2621 humanizado.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano con una CE_{50} de 20 nM o menos, por ejemplo, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, por ejemplo, entre 0,001 nM y 20 nM, por ejemplo, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une a APRIL humano con una CE_{50} de 1 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 0,7 nM. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no se une, o se une con baja afinidad, a APRIL de ratón, por ejemplo, con una CE_{50} de 1.000 nM o más, por ejemplo, 2.000 nM o más, por ejemplo, como se determina mediante un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano) a TACI (por ejemplo, TACI humano). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano) a TACI (por ejemplo, TACI humano) con una CI_{50} de 50 nM o menos, por ejemplo, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, o 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito

en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a TACI humano con una CI_{50} de alrededor de 1 nM o menos.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no inhibe, o no inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano) a BCMA (por ejemplo, BCMA humano).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 11 o 47); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 42 o 48); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2,o 3 residuos aminoacídicos de, o tienen al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 43), y

(ii) una región variable de cadena ligera (VH), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 3125

(por ejemplo, SEQ ID NO: 44); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 45); o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2,o 3 restos de aminoácidos de, o tienen al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 46).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o ambas de: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tienen al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 49); o (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 3125 (por ejemplo, SEQ ID NO: 50).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 79 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma) o una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 80 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma), o ambas. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 3125. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es un anticuerpo monoclonal 3125 humanizado.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano con una CE_{50} de 20 nM o menos, por ejemplo, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7

nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0.2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, 0,01 nM o menos, 0,005 nM o menos, 0,002 nM o menos, o 0,001 nM o menos, por ejemplo, entre 0,001 nM y 20 nM, por ejemplo, entre 0,01 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 20 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, entre 1 nM y 5 nM, entre 0,001 nM y 0,1 nM, entre 0,001 nM y 0,01 nM, entre 0,001 nM y 0,005 nM, entre 0,01 nM y 0,05 nM, o entre 0,01 nM y 0,1 nM, por ejemplo, como se determina mediante un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une a APRIL humano con una CE_{50} de 20 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 13 nM. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no se une, o se une con baja afinidad, a APRIL de ratón, por ejemplo, con una CE_{50} de 1.000 nM o más, por ejemplo, 2.000 nM o más, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano) a TACI (por ejemplo, TACI humano). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano) a TACI (por ejemplo, TACI humano) con una CI_{50} de 50 nM o menos, por ejemplo, 40 nM o menos, 30 nM o menos, 20 nM o menos, 10 nM o menos, 9 nM o menos, 8 nM o menos, 7 nM o menos, 6 nM o menos, 5 nM o menos, 4 nM o menos, 3 nM o menos, 2 nM o menos, 1 nM o menos, 0,8 nM o menos, 0,6 nM o menos, 0,4 nM o menos, 0,2 nM o menos, 0,1 nM o menos, 0,05 nM o menos, 0,02 nM o menos, o 0,01 nM o menos, por ejemplo, entre 0,01 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 50 nM, entre 0,1 nM y 25 nM, entre 0,1 nM y 10 nM, entre 0,1 nM y 5 nM, entre 0,1 nM y 1 nM, entre 0,1 nM y 0,5 nM, entre 0,5 nM y 5 nM, o entre 1 nM y 5 nM, por ejemplo, como se determina por un método descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a TACI humano con una CI_{50} de 150 nM o menos, por ejemplo, alrededor de 112,97 nM. En una forma de realización,

la molécula de anticuerpo no inhibe, o no inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano) a BCMA (por ejemplo, BCMA humano).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(I) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos, o todos de los siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 del anticuerpo monoclonal 4439 (por ejemplo, SEQ ID NO: 266 o 269); una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal 4439 (por ejemplo, SEQ ID NO: 267 o 270); o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2,o 3 restos de aminoácidos de, o tienen al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal 4439 (por ejemplo, SEQ ID NO: 268), y

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal 4439 (por ejemplo, SEQ ID NO: 146); una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal 4439 (por ejemplo, SEQ ID NO: 147); o

una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 aminoácidos residuos de, o tienen al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal 4439 (por ejemplo, SEQ ID NO: 148).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o ambas de: (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tienen al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VH del anticuerpo monoclonal 4439 (por ejemplo, SEQ ID NO: 271); o (ii) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la VL del anticuerpo monoclonal 4439 (por ejemplo, SEQ ID NO: 272).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 297 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma) o una VL codificada por la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 298 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma), o ambas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es el anticuerpo monoclonal 4439. En una forma de realización, el anticuerpo monoclonal 4439 es el anticuerpo monoclonal 4439 humanizado.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más, residuos dentro de una región de APRIL humano como se define en cualquiera de las Tablas 3-4 o 7-8.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o más, residuos dentro de

una región de APRIL humano como se define en la Tabla 3. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que comprende, o consiste en, uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 3. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que se superpone con un epítopo que comprende, o consiste en, todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 3. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que comprende residuos de APRIL de dos monómeros, por ejemplo, uno o más residuos del monómero A y el monómero B como se muestra en la Tabla 3.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más residuos dentro de una región de APRIL humano tal como se define en la Tabla 4. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que comprende, o consiste en, uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 4. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que se superpone con un epítopo que comprende, o consiste en, todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 4. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que comprende uno o más residuos de APRIL del bucle C-D (por ejemplo, el bucle que conecta las hojas β C y D), el bucle G-H (por ejemplo, el bucle que conecta las hojas β G y H), o de ambos.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, o todos los residuos dentro de una región de APRIL humano como se define en la Tabla 7. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que comprende, o consiste en, uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, o todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 7. En una forma

de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que se superpone con un epítopo que comprende, o consiste en, todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 7.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 o más, residuos dentro de una región de APRIL humano como se define en la Tabla 8. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que comprende, o consiste en, uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 8. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que se superpone con un epítopo que comprende, o consiste en, todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 8. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que comprende residuos de APRIL de dos monómeros, por ejemplo, uno o más residuos del monómero A y el monómero B como se muestra en la Tabla 8.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo tipo IgG, por ejemplo, que comprende una región constante de cadena pesada de IgG, por ejemplo, elegida entre IgG1, IgG2 (por ejemplo, IgG2a), IgG3 o IgG4, por ejemplo, IgG2 o IgG4. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo tipo IgG1. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo tipo IgG2. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región constante de cadena ligera de cadena ligera kappa o lambda.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región Fc. En una forma de realización, la región Fc comprende una o más mutaciones localizadas en la interface entre los dominios CH2 y CH3 (por ejemplo, para aumentar la afinidad de unión al receptor neonatal FcRn y/o la semivida de la molécula de anticuerpo). En una forma de realización, la región

Fc comprende una o más mutaciones, por ejemplo, una o más mutaciones (por ejemplo, 2, 3, 4, 6 o todas) elegidas de T250Q, M252Y, S254T, T256E, M428L, H433K, N434F, o cualquier combinación de las mismas, de IgG1. En una forma de realización, la región Fc comprende una o más mutaciones en las posiciones 233-236 o 322 de IgG1 o IgG2 humana, o una o más sustituciones en las posiciones 327, 330 o 331 de IgG4 humana (por ejemplo, para reducir la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC)). En una forma de realización, la región Fc comprende una o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 6, 7 o todas) mutaciones elegidas entre E233P, L234V, L235A, G236, K322A, A327G, A330S, P331S o cualquier combinación de las mismas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo humanizada, por ejemplo, como se describe en la Tabla 5, por ejemplo, que comprende una o más regiones de marco derivadas de secuencias de línea germinal de regiones de marco humanas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende dos regiones variables de cadena pesada y dos regiones variables de cadena ligera. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es un fragmento Fab, F(ab')2, Fv, Fd, o un fragmento Fv de cadena simple (scFv).

En un aspecto, la divulgación caracteriza una composición, por ejemplo, una composición farmacéutica, que comprende una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento. En una forma de realización, la composición comprende además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto, la descripción caracteriza una molécula de ácido nucleico que codifica una región variable de cadena pesada (VH), una región variable de cadena ligera (VL), o ambas, de una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento.

En un aspecto, la divulgación caracteriza un vector que comprende una molécula de ácido nucleico descrita en el presente documento.

En un aspecto, la divulgación caracteriza una célula, por ejemplo, una célula aislada, que comprende una molécula de ácido nucleico descrita en el presente documento o un vector descrito en el presente documento.

En un aspecto, la divulgación caracteriza un kit que comprende una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento e instrucciones para usar la molécula de anticuerpo.

En un aspecto, la divulgación caracteriza un contenedor que comprende una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento.

En un aspecto, la divulgación caracteriza un método para producir una molécula de anticuerpo anti-APRIL, en donde el método comprende cultivar una célula descrita en el presente documento en condiciones que permiten la producción de una molécula de anticuerpo, produciendo de este modo la molécula de anticuerpo.

En una forma de realización, el método comprende además aislar la molécula de anticuerpo.

En un aspecto, la divulgación caracteriza un método para tratar la nefropatía por IgA, en donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, o una composición descrita en el presente documento, con lo cual se trata la nefropatía por IgA.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra al sujeto por vía intravenosa.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra al sujeto a una dosis entre 0,1 mg/kg y 50 mg/kg, por ejemplo, entre 0,2 mg/kg y 25 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 10 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 5 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 3 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 2,5 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 2 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 1,5 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 1 mg/kg, entre 1 mg/kg y 1,5

mg/kg, entre 1 mg/kg y 2 mg/kg, entre 1 mg/kg y 2,5 mg/kg, entre 1 mg/kg y 3 mg/kg, entre 1 mg/kg y 2,5 mg/kg, o entre 1 mg/kg y 5 mg/kg.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra al sujeto a una dosis fija entre 10 mg y 1.000 mg, por ejemplo, entre 10 mg y 500 mg, entre 10 mg y 250 mg, entre 10 mg y 150 mg, entre 10 mg y 100 mg, entre 10 mg y 50 mg, entre 250 mg y 500 mg, entre 150 mg y 500 mg, entre 100 mg y 500 mg, entre 50 mg y 500 mg, entre 25 mg y 250 mg, entre 50 mg y 150 mg, entre 50 mg y 100 mg, entre 100 mg y 150 mg. entre 100 mg y 200 mg, o entre 150 mg y 250 mg.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra una vez a la semana, dos veces a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada cuatro semanas, una vez cada ocho semanas, una vez al mes, una vez cada dos meses o una vez cada tres meses.

En una forma de realización, la administración de la molécula de anticuerpo reduce el nivel de IgA en un tejido periférico, por ejemplo, en suero, tejido de mucosa, médula ósea o cualquier combinación de los mismos.

En una forma de realización, la administración de la molécula de anticuerpo reduce el nivel de IgA1. En una forma de realización, la administración de la molécula de anticuerpo reduce el nivel de IgA1 en forma polimérica (pIgA1). En una forma de realización, la administración de la molécula de anticuerpo reduce el nivel de IgA1 con variantes de glicosilación unidas a O (por ejemplo, composición aberrante o reducida de galactosa en la región bisagra de CH1).

En una forma de realización, el método comprende además determinar el nivel de IgA en una muestra de tejido periférico del sujeto, por ejemplo, elegida de suero, tejido de mucosa o médula ósea.

En una forma de realización, el método comprende además administrar al sujeto una segunda terapia para la nefropatía por IgA. En una forma de realización, la segunda terapia se elige entre un inhibidor de la enzima

convertidora de angiotensina (ECA), un bloqueador de receptor de angiotensina (BRA), ácidos grasos omega-3, un inmunosupresor (por ejemplo, un corticosteroide, por ejemplo, prednisona), una estatina, micofenolato mofetilo, o cualquier combinación de los mismos.

En un aspecto, la divulgación caracteriza un método para tratar la nefropatía diabética, en donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, o una composición descrita en el presente documento, con lo cual se trata la nefropatía diabética.

En un aspecto, la divulgación presenta un método para tratar el cáncer, en donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, o una composición descrita en el presente documento, con lo cual se trata el cáncer.

En una forma de realización, el cáncer es un cáncer hematológico. En una forma de realización, el el cáncer hematológico se elige entre el linfoma de células B no Hodgkin, la leucemia linfocítica crónica (LLC), el linfoma de Hodgkin, el mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Waldenström, o linfoma linfoplasmacítico. En una forma de realización, el cáncer es un mieloma múltiple.

En un aspecto, la divulgación caracteriza un método para tratar un trastorno inmunoproliferativo, en donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, o una composición descrita en el presente documento, con lo cual se trata el trastorno inmunoproliferativo.

En una forma de realización, el trastorno inmunoproliferativo es hipergammaglobulinemia monoclonal de IgA

.

En un aspecto, la divulgación caracteriza un método para tratar la vasculitis, en donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, o una composición descrita en el presente documento, con lo cual se trata la vasculitis.

En una forma de realización, la vasculitis es vasculitis renal. En una forma de realización, la vasculitis es una vasculitis asociada a IgA (por ejemplo, púrpura de Henoch-Schonlein) o glomerulonefritis posestreptocócica.

En un aspecto, la divulgación caracteriza un método para tratar un trastorno autoinmune, en donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, o una composición descrita en el presente documento, con lo cual se trata el trastorno autoinmune.

En una forma de realización, el trastorno autoinmune se selecciona de artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, una enfermedad ampollosa por IgA lineal (por ejemplo, dermatosis ampollosa por inmunoglobulina A (IgA) lineal), o epidermólisis ampollosa adquirida (EBA) mediada por IgA.

En un aspecto, la divulgación caracteriza un método para tratar pénfigo por IgA, en donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, o una composición descrita en el presente documento, con lo cual se trata el pénfigo por IgA.

En un aspecto, la divulgación caracteriza un método para tratar la enfermedad celíaca, en donde el método comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad efectiva de una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, o una composición descrita en el presente documento, con lo cual se trata la enfermedad celíaca.

En un aspecto, la divulgación caracteriza un método para tratar la cirrosis alcohólica, en donde el método comprende administrar a un sujeto que lo

necesita una cantidad efectiva de una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, o una composición descrita en el presente documento, con lo cual se trata la cirrosis alcohólica.

En un aspecto, la divulgación caracteriza un método para reducir el nivel de IgA en una célula o sujeto, en donde el método comprende poner en contacto la célula o el sujeto con, o administrar a un sujeto que lo necesita, una cantidad efectiva de una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, o una composición descrita en el presente documento, con lo cual se reduce el nivel de IgA.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra al sujeto por vía intravenosa.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra al sujeto a una dosis entre 0,1 mg/kg y 50 mg/kg, por ejemplo, entre 0,2 mg/kg y 25 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 10 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 5 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 3 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 2,5 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 2 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 1,5 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 1 mg/kg, entre 1 mg/kg y 1,5 mg/kg, entre 1 mg/kg y 2 mg/kg, entre 1 mg/kg y 2,5 mg/kg, entre 1 mg/kg y 3 mg/kg, entre 1 mg/kg y 2,5 mg/kg, o entre 1 mg/kg y 5 mg/kg.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra al sujeto a una dosis fija entre 10 mg y 1.000 mg, por ejemplo, entre 10 mg y 500 mg, entre 10 mg y 250 mg, entre 10 mg y 150 mg, entre 10 mg y 100 mg, entre 10 mg y 50 mg, entre 250 mg y 500 mg, entre 150 mg y 500 mg, entre 100 mg y 500 mg, entre 50 mg y 500 mg, entre 25 mg y 250 mg, entre 50 mg y 150 mg, entre 50 mg y 100 mg, entre 100 mg y 150 mg. entre 100 mg y 200 mg, o entre 150 mg y 250 mg.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra una vez a la semana, dos veces a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada cuatro semanas, una vez cada ocho semanas, una vez al mes, una vez cada dos meses, una vez cada tres meses. .

En una forma de realización, la administración de la molécula de anticuerpo reduce el nivel de IgA en un tejido periférico, por ejemplo, en suero, tejido de mucosa, médula ósea o cualquier combinación de los mismos.

En una forma de realización, la administración de la molécula de anticuerpo reduce el nivel de IgA1. En una forma de realización, la administración de la molécula de anticuerpo reduce el nivel de IgA1 en forma polimérica (pIgA1). En una forma de realización, la administración de la molécula de anticuerpo reduce el nivel de IgA1 con variantes de glicosilación unidas a O (por ejemplo, composición aberrante o reducida de galactosa en la región bisagra de CH1).

En un aspecto, la divulgación caracteriza el uso de una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, o una composición descrita en el presente documento, en el tratamiento o en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno descrito en el presente documento.

En otro aspecto, la divulgación caracteriza una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, o una composición descrita en el presente documento, para uso en el tratamiento de un trastorno descrito en el presente documento.

En un aspecto, la divulgación caracteriza un método para detectar una molécula de APRIL, en donde el método comprende poner en contacto una célula o una muestra de un sujeto con una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, detectando de ese modo la molécula de APRIL.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo está unida a un marcador detectable. En una forma de realización, la molécula de APRIL se detecta *in vitro* o *ex vivo*. En otra forma de realización, la molécula de APRIL se detecta *in vivo*.

La divulgación contempla todas las combinaciones de uno o más de los aspectos y/o formas de realización anteriores, así como las combinaciones con

una cualquiera o más de las formas de realización expuestas en la descripción detallada y en los ejemplos.

Otras características, objetos y ventajas de las composiciones y métodos de la presente serán evidentes a partir de la descripción y los dibujos, y de las reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

En las **FIGS. 1A-1B** se representan el perfil de anticuerpos anti-APRIL obtenidos a partir de hibridomas derivados de ratón. Se inmunizaron ratones CD-1 con APRIL multimérico recombinante (humano o de ratón) como se describe. Los esplenocitos de ratones seropositivos para anti-APRIL se inmortalizaron a través de la fusión de mieloma a los hibridomas generados. Se usaron métodos de cribado basados en ELISA para evaluar anticuerpos anti-APRIL presentes en medios condicionados de hibridomas productores de inmunoglobulinas. Inicialmente se cribaron los sobrenadantes de los cultivos celulares de acuerdo a su capacidad para unirse a la diana (APRIL) usando ELISA indirecto y de acuerdo a su actividad funcional con respecto a su capacidad de bloquear la interacción de APRIL con el receptor soluble de TNF humano recombinante TACI-Fc (ELISA de bloqueo). Se realizó un cribado contra APRIL humano y de ratón para identificar anticuerpos con reactividad cruzada. Las actividades relativas se basan en medidas de un solo punto después de la normalización de la concentración de inmunoglobulina a 10 µg/mL cuando es posible. El inmunógeno APRIL para el último refuerzo en la vena de la cola se indica en negrita. En esta tabla de resumen no se incluyen los anticuerpos derivados de hibridoma que carecen de actividad bloqueadora de, ya sea, APRIL humano o de ratón (inicialmente definida como menos del 10% de bloqueo del receptor en este ensayo de selección de primer paso). Se muestran los isotipos de Ig para los hibridomas seleccionados.

En las **FIGS. 2A-2B** se representan la actividad bloqueadora de anticuerpos anti-APRIL ilustrativos sobre el receptor APRIL. Se evaluaron mediante ELISA las actividades funcionales de anticuerpos anti-APRIL

seleccionados, purificados a partir de clones de hibridoma derivados de ratón para lo que se usó TACI-Fc recombinante como receptor soluble. El ensayo comprende dos etapas: 1) preincubación de APRIL con concentraciones variables de anticuerpo de ratón purificado; 2) posterior medición de la unión de APRIL a TACI-Fc inmovilizado cuantificado mediante ELISA usando el anticuerpo secundario apropiado para la detección de APRIL con epítopo etiquetado. La interferencia de la unión del receptor APRIL se midió como una pérdida de A_{450}. Los anticuerpos de hibridoma están representados por símbolos rellenos. Los anticuerpos de control y comparador se representan mediante símbolos vacíos. Apry-1-1 representa un anticuerpo de bloqueo específico de ratón utilizado como control. Los anticuerpos neutralizantes humanos 0201 y 1313 también se usaron como controles y para comparar con los anticuerpos descritos en la literatura científica. Los datos presentados son representativos del ensayo y el método para evaluar la inhibición de los anticuerpos (bloqueo de receptores). **FIG. 2A** (APRIL humano); **FIG. 2B** (APRIL de ratón). Los valores CI_{50} se muestran en la **FIG. 3**.

En la **FIG. 3** se representan los perfiles de actividad de anticuerpos seleccionados anti-APRIL derivados de ratón y purificados. Las actividades de unión y de bloqueo se extrapolan a partir de los datos resumidos en las **FIGS. 2A-2B** y se basan en una regresión no lineal de titulaciones de anticuerpos con ajuste de curva de 3 parámetros usando Graphpad Prism. Los guiones indican que no hay actividad.

En la **FIG. 4** se representa la inhibición de la señalización de TACI mediada por APRIL en células HEK 293. Se evaluó la inhibición funcional de la activación del receptor mediada por APRIL humano usando una línea celular derivada de 293 con un informador NF-κB transfectado de forma estable y TACI receptor de APRIL humano transfectado transitoriamente. Como fuente de APRIL se utilizó APRIL humano con GCN4 marcado con HA (R & D Systems). Como control positivo se usó el mAb (anticuerpo monoclonal) 1313 preexistente (específico para humano, con actividad de bloqueo preestablecida); como control negativo se usó el anticuerpo anti-APRIL Apry-1-1 específico para ratón.

Los datos son ilustrativos de un ensayo ortogonal, biológicamente relevante para evaluar la actividad anti-APRIL de los anticuerpos derivados de ratón.

En la **FIG. 5** se representa la unión de anticuerpos anti-APRIL a APRIL humano. La unión relativa de anticuerpos anti-APRIL seleccionados se midió mediante ELISA indirecto. Los anticuerpos seleccionados en base al cribado previo de hibridomas se produjeron de forma recombinante (basándose en la secuenciación génica de las VH y VL de inmunoglubina) tal como se describe. Como fuente de APRIL se usó APRIL humano con GCN4 marcado con HA de R & D Systems. Los datos de unión se analizaron mediante regresión no lineal usando un ajuste de tres parámetros. Con fines comparativos se incluyeron los mAb 1313, 0201 y con fines comparativos se incluyó Aprily-5 como control negativo. Los valores extrapolados de CE_{50} se resumen en la **FIG. 6**.

En la **FIG. 6** se representa las afinidades de unión relativas de los anticuerpos anti-APRIL seleccionados. Los datos se derivaron del ELISA indirecto (resumido en la **FIG. 5**). Los guiones indican que no hay actividad de unión.

En la **FIG. 7** se representa la inhibición mediante anticuerpos de la unión de APRIL a TACI. El ensayo se basa en ELISA de bloqueo usando APRIL humano recombinante (R & D Systems) y TACI-Fc humano. La inhibición se analizó mediante regresión no lineal usando un ajuste de cuatro parámetros. Los mAb 1313 y 0201 se usaron como controles y con fines comparativos. Como control negativo se usó Aprily-5, un anticuerpo monoclonal no neutralizante anti-APRIL.

En la **FIG. 8** se representa la inhibición mediante anticuerpos de la unión de APRIL a BCMA. El ensayo se basa en ELISA de bloqueo usando APRIL humano recombinante y BCMA-Fc humano. Ver la descripción de la **FIG.7** para más detalles.

En la **FIG. 9** se representa la inhibición mediante anticuerpos de la unión de APRIL tanto a TACI-Fc humano como a BCMA-Fc humano. Se resumen las actividades inhibidoras relativas. Los datos derivados de análisis de regresión no

lineal de las curvas de inhibición de los anticuerpos representadas en las **FIGS. 7-8** usando un ajuste de 4 parámetros del % de inhibición se normalizaron en base al control sin anticuerpo (100% de inhibición) después de la sustracción de fondo (0% de inhibición). Los guiones representan la falta de valores calculados de CI_{50} debido a que se midió una actividad de bloqueo que era deficiente o nula.

En las **FIGS. 10A-10B** se representan la reactividad cruzada entre APRIL de diferentes especies de los anticuerpos anti-APRIL. Se evaluó la capacidad de los anticuerpos anti-APRIL con actividad de bloqueo (resumidos en la **FIG. 9**) con respecto a su capacidad para bloquear tanto la unión tanto de APRIL humano como de APRIL de ratón a TACI-Fc y BCMA-Fc humanos. Como ligandos receptores se usaron APRIL recombinante de ratón y humano con fusiones de GCN4 N-terminales marcadas con HA (R & D Systems). Con fines ilustrativos se incluyen datos seleccionados. Los anticuerpos 3530 y 3525 demostraron algo de actividad cruzada entre especies con respecto al bloqueo del receptor TACI-Fc (**FIG. 10A**). Una neutralización cruzada análoga con respecto a la unión de APRIL a BCMA-Fc se logró sólo parcialmente (**FIG. 10B**). Como controles se usaron el anticuerpo neutralizante 1313 (específico para humano) y el anticuerpo Apry-1-1 (específico para ratón). Símbolos rellenos, APRIL humano; símbolos vacíos, APRIL de ratón.

En las **FIGS. 11A-11B** se representan la inhibición mediante anticuerpos de la señalización de receptores mediada por APRIL. Se evaluó la inhibición de la señalización intracelular de NF-κB mediada por el receptor APRIL usando la línea celular informadora NF-κB HEK 293 después de la transfección transitoria de vectores de expresión de ADNc de longitud completa de los receptores TACI o BCMA perteneciente a la familia del TNF humano. Los datos de actividad se normalizan con respecto a la actividad sin tratamiento con anticuerpos. La escala del eje Y muestra rangos de 0 a 1. Inhibición de la señalización del receptor mediada por APRIL se midió a tres concentraciones de anticuerpos diferentes (0,08 µg/mL, 0,4 µg/mL y 10 µg/mL). En la **FIG. 11A** se muestra la inhibición de la señalización de NFB mediada por TACI; En la **FIG. 11B** se muestra la inhibición de la señalización de NF-κB mediada por BCMA.

En las **FIGS. 12A-12B** se representan la potencia de un anticuerpo anti-APRIL *in vivo* en la reducción de los niveles séricos de IgA. Se evaluó la idoneidad del uso del anticuerpo anti-APRIL para modular la producción de IgA *in vivo* basándose directamente en una reducción de los niveles de IgA en suero después de la administración de un anticuerpo neutralizante anti-APRIL en un modelo de roedor de laboratorio. Para este fin, el anticuerpo de bloqueo Apry-1-1 (Adipogen) específico contra APRIL de ratón, utilizado hasta ahora como control para evaluar la actividad del anticuerpo anti-APRIL *in vitro*, también se usó como anticuerpo de prueba para demostrar la demostración del concepto. Ratones B6C3F1 machos de la misma edad (6-10 semanas de edad) recibieron dosis de 20 mg/kg de anticuerpo dos veces a la semana mediante inyección i.p. durante un total de 8 semanas. Como control negativo se usó solución salina inyectable (vehículo) (VC). Los niveles séricos de inmunoglobulina de isotipos específicos (IgG, IgM, e IgA) se monitorizaron individualmente mediante ELISA cada 12 días aproximadamente. En la **FIG. 12A** se muestra el efecto del tratamiento sobre los niveles séricos totales de IgA; En la FIG. 12B se muestra el efecto del tratamiento sobre los niveles totales de inmunoglobulina en suero frente al control. Los datos representan la suma de los niveles de IgG + IgA + IgM medidos por separado.

En la **FIG. 13** se representa el alineamiento de las secuencias de APRIL humano y de ratón (SEQ ID NO: 85 y 91, respectivamente). Las alineaciones de secuencia de APRIL soluble se determinaron usando CLUSTALW. Las secuencias de aminoácidos corresponden a los números de acceso SwissProt 075888 (humano) y Q9D777 (ratón).

En la **FIG. 14** se representa la definición estructural del epítopo de APRIL ilustrativo para la dianización del anticuerpo. Se representa un modelo tridimensional de espacio lleno de APRIL trimérico. La región ilustrativa (espacialmente definida) que es la diana de la molécula de anticuerpo se representa en gris oscuro e se indica mediante una flecha. Este epítopo incluye las posiciones en APRIL que sirven de puente entre los monómeros. Las diferencias entre las secuencias APRIL de ratón y humanas se resaltan con las

correspondientes diferencias de aminoácidos en las posiciones indicadas. El sitio putativo de N-glicosilación (N124) se muestra en negro y se indica mediante una flecha.

En la **FIG. 15** se representa la definición estructural del epítopo APRIL ilustrativo para la dianización del anticuerpo. Se representa un modelo de cinta de APRIL trimérico y el epítopo central que es la diana del anticuerpo anti-APRIL se resalta en gris oscuro.

En la **FIG. 16** se representa la unión de anticuerpos anti-APRIL ilustrativos a APRIL humano. La unión relativa de los anticuerpos anti-APRIL ilustrativos se midió mediante ELISA indirecto. Los valores extrapolados de CE_{50} se resumen en la **FIG. 17**.

En la **FIG. 17** se representan las afinidades de unión relativas de los anticuerpos anti-APRIL ilustrativos. Los datos se derivaron del ELISA indirecto (resumido en la **FIG. 16**).

En las **FIGS. 18A-18B** se representa la inhibición mediante anticuerpos de la señalización del receptor mediada por APRIL. Se evaluó la inhibición de la señalización intracelular de NFKB mediada por el receptor APRIL usando la línea celular informadora NF-κB HEK 293 después de la transfección transitoria de vectores de expresión de ADNc de longitud completa de los receptores de la familia de TNF humano: TACI (**FIG. 18A**) o BCMA (**FIG. 18B**). Se muestran ejemplos de anticuerpos con fines ilustrativos.

En las **FIGS. 19A-19B** se representa la inhibición mediante anticuerpo de la unión de APRIL a los receptores de la familia TNFSF, TACI (**FIG. 19A**) y BCMA (**FIG. 19B**). El ensayo se basa en ELISA de bloqueo usando APRIL humano recombinante (R & D Systems) y TACI-Fc humano. La inhibición se analizó mediante regresión no lineal usando un ajuste de cuatro parámetros. Los valores de CI_{50} se resumen en la **FIG. 20**.

En la **FIG. 20** se representa la inhibición mediante anticuerpos de la unión de APRIL tanto a TACI-Fc humano como a BCMA-Fc humano (resumen de

actividades inhibidoras relativas). Los datos derivados de análisis de regresión no lineal de las curvas de inhibición de los anticuerpos representadas en la FIG. 19 usando un ajuste de 4 parámetros del % de inhibición se normalizaron en base al control sin anticuerpo (100% de inhibición) después de la sustracción de fondo (0% de inhibición). Los guiones representan la falta de valores calculados de CI_{50} debido a que la actividad de bloqueo medida fue parcial o pobre.

En las **FIGS. 21A-21B** se representan las actividades de bloqueo cruzadas entre especies de APRIL de los anticuerpos anti-APRIL. Se evaluó la capacidad de anticuerpos anti-APRIL para bloquear la unión de tanto APRIL humano (**FIG. 21A**) como de ratón (**FIG. 21B**) a BCMA mediante ELISA. Se muestran las actividades de bloqueo respectivas de distintos anticuerpos ilustrativos (3833, 4540, 3530, 3631 y 3732) que previamente habían mostrado ser capaces de unirse de forma cruzada a diferentes especies (de ratón y humana).

En la **FIG. 22** se representa variantes que dianizan sitios de APRIL humano usadas para el mapeo de epítopos. APRIL se representa como un trímero. El epítopo típico que contiene el sitio de unión de alta afinidad al receptor CRD2 se representa en gris oscuro. Las posiciones de los cambios de aminoácidos se anotan de forma que el prefijo indica el aminoácido en el tipo silvestre y el sufijo indica la mutación (por ejemplo, R233G representa la mutación de la arginina en la posición 233 en glicina).

En las **FIGS. 23A-23B** se representa el mapeo de epítopos del anticuerpo 4035 (**FIG. 23A**) (la comparación se realiza con el anticuerpo de referencia 1313; véase la **FIG. 23B**). La unión de los anticuerpos a variantes humanas y de ratón se evaluó mediante ELISA. El APRIL etiquetado con FLAG se capturó desde los medios de cultivo celular usando un anticuerpo anti-FLAG. Las variantes humanas de APRIL se representan como barras vacías; las variantes de ratón APRIL se representan como barras rellenas.

En las **FIGS. 24A-24B** se representa el mapeo de epítopos del anticuerpo 2419 (**FIG. 24A**) (la comparación se realiza con el anticuerpo de referencia

1313; véase la **FIG. 24B**). La unión de anticuerpos a variantes humanas y de ratón se evaluó mediante ELISA. Las variantes humanas de APRIL se representan como barras vacías; las variantes de ratón de APRIL se representan como barras rellenas.

En las **FIGS. 25A-25B** se representa el mapeo de epítopos del anticuerpo 3833 (**FIG. 25A**) (la comparación se realiza con el anticuerpo de referencia 1313; véase la **FIG. 25B**). La unión de anticuerpos a variantes humanas y de ratón se evaluó mediante ELISA. Se capturo APRIL marcado con FLAG desde medios de cultivo celular usando anticuerpo anti-FLAG. Las variantes humanas de APRIL se representan como barras vacías; las variantes de ratón de APRIL se representan como barras rellenas.

En la **FIG. 26** se representa un mapeo de epítopos diferenciados de anticuerpos anti-APRIL mediante mutagénesis dirigida al sitio. Se realizó una caracterización primaria del sitio de unión de APRIL humano mediante mutagénesis dirigida al sitio de posiciones de aminoácidos seleccionadas dentro de APRIL y luego se evaluó la unión del anticuerpo a estas variantes mediante ELISA. Con fines ilustrativos se muestran datos ilustrativos de tres anticuerpos anti-APRIL: 4035 (círculos rellenos), 2419 (cuadrados rellenos) y 1313 (triángulos vacíos).

En las **FIGS. 27A-27B** representa la unión de anticuerpos anti-APRIL ilustrativos a APRIL humano. Los anticuerpos incluyen variantes humanizadas de anticuerpos de ratón 4035 (FIG. 27A) y 2419 (FIG. 27B). La unión relativa de los anticuerpos anti-APRIL ilustrativos se midió mediante ELISA indirecto. La comparación de los anticuerpos anti-APRIL humanizados con los anticuerpos de ratón parentales (no humanizados) se realiza con fines comparativos. Los valores extrapolados de CE_{50} se resumen en la **FIG. 29A**.

En las **FIGS. 28A-28B** se representa la unión de la variante humanizada del anticuerpo 4540-063 que reacciona de forma cruzada tanto con APRIL humano (**FIG. 28A**) como con APRIL de ratón (**FIG. 28B**). La unión relativa del anticuerpo anti-APRIL ilustrativo se midió mediante ELISA indirecto. La

comparación del anticuerpo parental (no humanizado) se realiza con fines comparativos. Los valores extrapolados de CE_{50} se resumen en la **FIG. 29B**.

En las **FIGS. 29A-29B** se representan las afinidades de unión relativas de los anticuerpos anti-APRIL ilustrativos. Los datos (valores de CE_{50}) se derivaron del ELISA indirecto (resumido en las **FIGS. 27A - 27B** y en las **FIGS. 28A - 28B**). En la **FIG.29A** se muestra las afinidades de unión relativas de los anticuerpos anti-APRIL humanizados ilustrativos basados en los anticuerpos 2419 y 4035. En la **FIG. 29B** se muestra las afinidades de unión relativas del anticuerpo con reactividad cruzada 4540 y su variante humanizada 4540-063. Se incluyen los datos de unión tanto para APRIL humano como de ratón. En las **FIGS. 29C-29D** se representa la afinidad de unión del anticuerpo 2419-1406 y 4035-062 a APRIL humano trimétrico medido por ELISA. El trímero se estabilizó mediante la fusión de APRIL con el dominio de cremallera isoleucina (GCN4) en el extremo N-terminal. La unión de APRIL a TACI-Fc humano se muestra con fines comparativos. Los valores de CE_{50} derivados de las curvas de unión representadas en la **FIG. 29C** se resumen en la **FIG. 29D**.

En las **FIGS. 30A-30B** se representa la inhibición mediante anticuerpos de la unión de APRIL a los receptores de la familia TNFSF, TACI y BCMA, por variantes de IgG2K humanizadas del anticuerpo 2419 parental derivado de murino. El ensayo se basa en ELISA de bloqueo de receptores usando APRIL humano recombinante (R & D Systems) y TACI-Fc humano (**FIG. 30A**) o BCMA-Fc (**FIG. 30B**). Con fines comparativos, se incluyó en anticuerpo 2419 parental, quimérico (regiones VH-VL de ratón injertadas en regiones constantes de IgG1κ humanas), así como también se incluyó el anticuerpo anti-APRIL humano quimérico 4035. La inhibición se analizó mediante regresión no lineal usando un ajuste de curva de cuatro parámetros después de la normalización con respecto al 100 % de actividad (sin anticuerpo de control). Los valores de CI_{50} se resumen en la **FIG. 33**.

En las **FIGS. 31A-31B** se representa la inhibición de la unión de APRIL a receptores de la familia TNFSF, TACI (**FIG. 31A**) y BCMA (**FIG. 31B**), mediante

variantes humanizadas del anticuerpo 2419 (IgG2κ), 2419-0205 y 2419-1406, y una variante humanizada (4035-062) de anticuerpo parental 4035. El anticuerpo 4035-062 humanizado es del subtipo IgG1κ. Con fines comparativos, se incluyen versiones quiméricas no humanizadas de los anticuerpos derivados de ratón 4035 y 2419 y 1313. El anticuerpo moniclonal 1313 es un anticuerpo anti-APRIL de control. Se usaron TACI-Fc y BCMA-Fc. Los valores de CI_{50} se resumen en la **FIG. 33**.

En las **FIGS. 32A-32B** se representa la inhibición mediante anticuerpos de la unión de APRIL a los receptores de la familia TNFSF, TACI (**FIG. 32A**) y BCMA (**FIG. 32B**) mediante variantes humanizadas de anticuerpo 4540 que neutraliza de forma cruzada APRIL de ratón/humano. El anticuerpo humanizado 4540 es del subtipo IgG1κ. Con fines comparativos se incluyen los anticuerpos 4540 parental (quimera no humanizada) y 4035-062 humanizado (**FIGS. 30A-30B**). La inhibición se analizó mediante regresión no lineal usando un ajuste de curva de cuatro parámetros como se describe para las **FIGS. 29A-29B** y las **FIGS. 30A-30B**. Los valores de CI_{50} también se resumen en la **FIG. 33**.

En la **FIG. 33** se muestran los valores de CI_{50} de inhibición por anticuerpo de la unión al receptor APRIL. Los valores de CI_{50} se basan en un análisis de regresión no lineal de los datos de las **FIGS. 30A-32B**. Los datos también se normalizan (actividad relativa) con respecto al anticuerpo 2419 parental derivado de ratón.

En las **FIGS. 34A-34B** se representa la inhibición por anticuerpos de la señalización de receptor mediada por APRIL. Se evaluó la inhibición de la señalización intracelular de NFκB mediada por el receptor APRIL usando la línea celular informadora NFκB HEK 293 después de la transfección transitoria de vectores de expresión de ADNc de longitud completa de los receptores TACI o BCMA perteneciente a la familia del TNF humano. Los datos se normalizan sin anticuerpo de control (100%). En la **FIG. 34A** se muestra la inhibición de la señalización de NFκB mediada por TACI. En la **FIG. 34B** se muestra la inhibición de la señalización de NFκB mediada por BCMA.

En la **FIG. 35** se representa los valores aproximados de CI_{50} de la inhibición por anticuerpos de la señalización de receptor mediada por APRIL. Los datos se extrapolan de las **FIGS. 34A-34B** en base a un análisis de regresión no lineal que utiliza una pendiente variable, ajuste de tres parámetros de la concentración de anticuerpos frente a la respuesta. El anticuerpo control negativo (sin unión a APRIL) no mostró actividad en este ensayo (datos no mostrados).

En la **FIG. 36** se representa el análisis de la reactividad de unión a anticuerpo de APRIL con respecto a otros miembros de la familia de citocinas TNFSF13. Para analizar la reactividad cruzada del anticuerpo medida por ELISA, se utilizó un panel selecto de citocinas relacionadas con TNFSF recombinante (Adipogen). El panel incluyó APRIL humano (diana específica) y BAFF estructuralmente relacionado. Con fines comparativos se incluyeron ejemplos de anticuerpos presentados en este documento. Como se predijo, se detectó una fuerte unión de los anticuerpos anti-APRIL a APRIL humano. Sin embargo, en general, no se detectó substancialmente una reactividad cruzada a BAFF y otros miembros distintos de la diana (APRIL humano) por encima del fondo del ensayo (medido aquí usando como controles sólo BSA y diluyente de ensayo PBS 1x). El anticuerpo 4338, un anticuerpo que se sabe presenta reactividad cruzada con BAFF, se usó como un control positivo (reactivo a BAFF). También se incluyó el anticuerpo de control, mAb1313.

En las **FIGS. 37A-37C** se muestra la reactividad cruzada mínima a proteína del anticuerpo monoclonal 2419-1406 y el anticuerpo monoclonal 4035-062 sobre una amplia gama de más de 4.500 proteínas de membrana humanas expresadas de forma heteróloga en un ensayo basado en HEK293 y el cribado confirmatorio/secundario. Un ejemplo de diseño de matriz de expresión de proteínas se muestra en la **FIG. 37A**. En las **FIGS. 37B-37C** se representa el cribado confirmatorio/secundario de 12 proteínas. Los niveles de expresión de la matriz de cribado secundario de las 12 proteínas de membrana humanas en células 293 basadas en GFP se muestran en los paneles ubicados al lado izquierdo de las **FIGS. 37B-37C**. La unión de los anticuerpos a esta misma

matriz se muestra en los paneles ubicados al lado derecho de las **FIGS. 37B-37C**.

En la **FIG. 38A** se muestra la unión a nivel molecular del anticuerpo anti-APRIL, mAb 2419, que se une a APRIL en base a los datos cristalográficos obtenidos por rayos X de baja resolución tanto de APRIL humano (aminoácidos 115-250) como de la región Fab del anticuerpo 2419 de ratón. La estructura se resolvió mediante reemplazo molecular utilizando la estructura de APRIL descrita en la base de datos de estructura de proteínas. El epítopo que reconoce el anticuerpo 2419 dentro de APRIL se indica con una flecha. También se indican las cadenas ligeras y pesadas variables del anticuerpo monoclonal 2419. La estructura de APRIL se representa como un trímero.

En la **FIG. 38B** se muestran los residuos dentro de APRIL que comprenden un subconjunto del epítopo que reconoce el anticuerpo 2419. Esta descripción estructural del epítopo que reconoce el anticuerpo 2419 también resalta el hecho de que el anticuerpo 2419 se une a un epítopo cuaternario no lineal que abarca dos monómeros diferentes de APRIL dentro de un complejo trimérico mayor representado aquí como monómero A y monómero B. Se indica el epítopo en el monómero A y el epítopo en el monómero B. El epítopo reconocido por el anticuerpo 2419 muestra una superposición sustancial con el sitio de unión de alta afinidad a receptor (CRD2) y el sitio de unión de baja afinidad a receptor (CRD1) críticos para la señalización de receptor mediada por APRIL. El sitio de unión al receptor CRD2 y el sitio de unión al receptor CRD1 están resumidos e indicados.

En las **FIGS. 39A-39B** se muestra la estabilidad térmica de los anticuerpos mAb 2419-1406 y 4035-062 medida usando el ensayo de exploración de fluorescencia Sypro-Orange®. Las temperaturas de fusión térmica (valores de Tm) tanto para el anticuerpo 2419-1406 como para el anticuerpo 4035-062 se enumeran en la **FIG. 39B**.

En las **FIGS. 40A-40B** se muestran los perfiles farmacocinético (PK) de los anticuerpo monoclonales 2419-1406 y 4035-062 en la cepa tg32 de ratón

transgénico FcRn humanizado. A los ratones Tg32 se les administró una dosis única de 5 mg/kg de mAb 2419-1406 o mAb 4035-062 mediante inyección intravenosa. Los niveles de anticuerpos en los sueros se determinaron mediante ELISA siguiendo los puntos temporales tomados hasta los 20 días. Los valores PK se enumeran en la **FIG. 40B**.

En la **FIG. 41** se representa la reducción de los niveles de IgA en suero basal en ratones tratados con mAb 4540 y mAb 3833. Se administraron dosis sub-crónicas subcutáneas a ratones C57/BL6 de 11 semanas (1 semanal por inyección i.p.) de 20 mg/kg de mAb 4540 o anticuerpo de control isotipo durante siete semanas. Los niveles séricos basales de IgA total se cuantificaron mediante ELISA. Se grafican las medianas de los niveles de IgA; N = 5 ratones por grupo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

En el presente documento se divulgan moléculas de anticuerpo que se unen con alta afinidad y especificidad a APRIL, por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón, o a ambos. Ventajosamente, varias de las moléculas de anticuerpo descritas en el presente documento tienen una capacidad mejorada para reducir (por ejemplo, inhibir, bloquear o neutralizar) una o más actividades biológicas de APRIL. También se proporcionan moléculas de ácido nucleico que codifican las moléculas de anticuerpo, vectores de expresión, células hospederas, composiciones (por ejemplo, composiciones farmacéuticas), kits y métodos para preparar las moléculas de anticuerpo. Las moléculas de anticuerpo y las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden usar (solos o en combinación con otros agentes o modalidades terapéuticas) para tratar, prevenir y/o diagnosticar trastornos y afecciones, por ejemplo, trastornos y afecciones asociados con APRIL, por ejemplo, nefropatía por IgA.

Definiciones

Como se usa en el presente documento, los artículos "un", "uno y "una" se refieren a uno o más de uno (por ejemplo, a al menos uno) del objeto gramatical del artículo.

El término "o" se usa en el presente documento con el significado de, y se usa de manera intercambiable con, el término "y/o", a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

"Alrededor de" y "aproximadamente" generalmente significarán un grado aceptable de error para la cantidad medida dada la naturaleza o precisión de las mediciones. Los grados de error ilustrativos están dentro del 20 por ciento (%), habitualmente, dentro del 10%, y más habitualmente, dentro del 5% de un valor o rango de valores determinados.

Las composiciones y métodos divulgados en el presente documento abarcan polipéptidos y ácidos nucleicos que tienen las secuencias especificadas, o secuencias sustancialmente idénticas o similares a las mismas, por ejemplo, secuencias al menos 85%, 90%, 95% o más idénticas a la secuencia especificada.

En el contexto de una secuencia de aminoácidos, el término "sustancialmente idéntica" se usa en el presente documento para referirse a un primer aminoácido que contiene un número suficiente o mínimo de residuos aminoacídicos que son i) idénticos a, o ii) sustituciones conservadoras de residuos aminoacídicos alineados en una segunda secuencia de aminoácidos, de manera que la primera y la segunda secuencias de aminoácidos pueden tener un dominio estructural común y/o actividad funcional común. Por ejemplo, las secuencias de aminoácidos que contienen un dominio estructural común, tiene al menos alrededor de 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una secuencia de referencia, por ejemplo, una secuencia proporcionada en el presente documento.

En el contexto de las secuencia de nucleótidos, el término "sustancialmente idéntica" se usa en el presente documento para referirse a una

primera secuencia de ácido nucleico que contiene un número suficiente o mínimo de nucleótidos que son idénticos a nucleótidos alineados en una segunda secuencia de ácido nucleico, de tal manera que la primera y segunda secuencias de nucleótidos codifican un polipéptido que tiene una actividad funcional común a ambas, o codifican un dominio polipeptídico estructural común o una actividad funcional común de un polipéptido. Por ejemplo, secuencias de nucleótidos que tienen al menos alrededor de 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de identidad con una secuencia de referencia, por ejemplo, una secuencia proporcionada en el presente documento.

El término "variante funcional" se refiere a polipéptidos que tienen una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a la secuencia de origen natural, o están codificados por una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica, y son capaces de tener una o más actividades de la secuencia de origen natural.

Los cálculos de homología o identidad de secuencia entre secuencias (los términos se usan de manera intercambiable en el presente documento) se realizan de la siguiente manera.

Para determinar el porcentaje de identidad de dos secuencias de aminoácidos, o de dos secuencias de ácidos nucleicos, las secuencias se alinean para obtener una comparación óptima (por ejemplo, para obtener una alineación óptima se pueden introducir espacios en una o ambas de una primera y segunda secuencias de aminoácidos o ácidos nucleicos, y para propósitos de realizar la comparación se pueden descartar las secuencias no homólogas). En una forma de realización típica, la longitud de una secuencia de referencia alineada con propósitos de comparación es al menos 30%, por ejemplo, al menos 40%, 50%, 60%, por ejemplo, al menos 70%, 80%, 90%, 100% de la longitud de la secuencia de referencia. A continuación se comparan los residuos aminoacídicos o nucleótidos en las correspondientes posiciones de aminoácidos o posiciones de nucleótidos. Cuando una posición en la primera secuencia está ocupada por el

mismo residuo aminoacídico o nucleótido que la posición correspondiente en la segunda secuencia, entonces las moléculas son idénticas en esa posición.

El porcentaje de identidad entre las dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias, teniendo en cuenta el número de espacios que deben introducirse para la alineación óptima de las dos secuencias y la longitud de cada espacio.

La comparación de secuencias y la determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias se pueden lograr usando un algoritmo matemático. En algunas formas de realización, el porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos se determina usando el algoritmo Needieman y Wunsch ((1970) *J. Mol. Biol*. 48: 444-453) que ha sido incorporado al programa GAP en el paquete de software GCG (disponible en www.gcg.com), utilizando una matriz Blossum 62 o una matriz PAM250, y un peso de espacio de 16, 14, 12, 10, 8, 6 o 4 y un peso de longitud de 1, 2, 3, 4, 5 o 6. En ciertas formas de realización, el porcentaje de identidad entre dos secuencias de nucleótidos se determina usando el programa GAP en el paquete de software GCG (disponible en www.gcg.com), usando una matriz NWSgapdna.CMP y un peso de espacio de 40, 50, 60, 70 u 80 y un peso de longitud 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Un conjunto adecuado de parámetros (y el que debe usarse a menos que se especifique lo contrario) son una matriz de puntuación Blossum 62 con una penalización de 12 por hueco, una penalización de 4 por extensión de hueco y una penalización de 5 por hueco por desplazamiento del marco.

El porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos o nucleótidos se puede determinar utilizando el algoritmo de E. Meyers y W. Miller ((1989) CABIOS, 4: 11-17) que ha sido incorporado al programa ALIGN (versión 2.0), utilizando una tabla de residuos de peso PAM120, una penalización de 12 por longitud de hueco y una penalización de 4 hueco.

Las secuencias de ácido nucleico y proteína descritas en el presente documento se pueden usar como una "secuencia de consulta" para realizar una búsqueda en bases de datos públicas para, por ejemplo, identificar otros

miembros de la familia o secuencias relacionadas. Dichas búsquedas se pueden realizar usando los programas NBLAST y XBLAST (versión 2.0) de Altschul, *et al.* (1990) J*. Mol. Biol.* 215: 403-10. Las búsquedas de nucleótidos por BLAST se pueden realizar con el programa NBLAST, puntaje = 100, longitud de palabra = 12 para obtener secuencias de nucleótidos homólogas a un ácido nucleico como se describe en el presente documento. Las búsquedas de proteínas en BLAST se pueden realizar con el programa XBLAST, puntaje = 50, longitud de palabra = 3 para obtener secuencias de aminoácidos homólogas a las moléculas de proteína descritas aquí. Para obtener alineamientos con espacios vacíos para propósitos de comparación, se puede utilizar Gapped BLAST como se describe en Altschul et al, (1997) *Nucleic Acids Res*. 25: 3389-3402. Cuando se utilizan los programas BLAST y Gapped BLAST, se pueden usar los parámetros predeterminados de los programas respectivos (por ejemplo, XBLAST y NBLAST). Véase www.ncbi.nlm.nih.gov.

Como se usa en el presente documento, el término "hibridada en condiciones de baja rigurosidad, rigurosidad media, alta rigurosidad o rigurosidad muy alta" describe las condiciones para la hibridación y el lavado. Las directrices para realizar reacciones de hibridación se pueden encontrar en *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, N.Y. (1989), 6.3.1-6.3.6, que se incorpora por referencia. Los métodos acuosos y no acuosos se describen en esa referencia y se puede usar cualquiera de ellos. Las condiciones de hibridación específicas a las que se hace referencia en el presente documento son las siguientes: 1) condiciones de hibridación de baja rigurosidad en cloruro de sodio/citrato de sodio (SSC) 6X a alrededor de 45ºC, seguido de dos lavados en SSC 0,2 X, SDS al 0,1% al menos a 50 ºC (para condiciones de baja rigurosidad, la temperatura de los lavados puede aumentarse a 55 ºC); 2) condiciones de hibridación de rigurosidad media en SSC 6X a alrededor de 45ºC, seguido de uno o más lavados en SSC 0,2X, SDS al 0,1% a 60ºC; 3) condiciones de hibridación de alta rigurosidad en SSC 6X a alrededor de 45ºC, seguido de uno o más lavados en SSC 0,2X, SDS al 0,1% a 65ºC; y preferentemente 4) las condiciones de hibridación de rigurosidad muy alta son fosfato sódico 0,5 M, SDS al 7% a 65 ºC, seguido de uno o más lavados en SSC 0,2X, SDS al 1% a 65

ºC. Las condiciones de alta rigurosidad 4) son condiciones apropiadas y las que se deben usar a menos que se especifique lo contrario.

Se entiende que las moléculas descritas en el presente documento pueden tener sustituciones de aminoácidos conservadoras o no esenciales adicionales, que no tienen un efecto sustancial en sus funciones.

El término "aminoácido" pretende abarcar todas las moléculas, ya sean naturales o sintéticas, que incluyen tanto una funcionalidad amino como una funcionalidad ácida y que pueden incluirse en un polímero de aminoácidos naturales. Los ejemplos de aminoácidos incluyen aminoácidos de origen natural; análogos, derivados y congéneres de los mismos; análogos de aminoácidos que tienen cadenas laterales variantes; y todos los estereoisómeros de cualquiera de los anteriores. Como se usa en el presente documento, el término "aminoácido" incluye los isómeros ópticos D o L y peptidomiméticos.

Una "sustitución de aminoácidos conservadora" es una en la que el residuo aminoacídico se reemplaza por un residuo aminoacídico que tiene una cadena lateral similar. Las familias de residuos aminoacídicos que tienen cadenas laterales similares ya están definidas en la técnica. Estas familias incluyen aminoácidos con cadenas laterales básicas (por ejemplo, Lisina, arginina, histidina), cadenas laterales ácidas (por ejemplo, ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales polares no cargadas (por ejemplo, Glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína), cadenas laterales no polares (por ejemplo, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano), cadenas laterales beta-ramificadas (por ejemplo, treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales aromáticas (por ejemplo, tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina).

En el presente documento se usan indistintamente los términos "polipéptido", "péptido" y "proteína" (si es monocatenario) para referirse a polímeros de aminoácidos de cualquier longitud. El polímero puede ser lineal o ramificado, puede comprender aminoácidos modificados y puede estar interrumpido por componentes que no son aminoácidos. Los términos también

abarcan un polímero de aminoácido que se ha modificado; por ejemplo, formación de enlaces disulfuro, glicosilación, lipidación, acetilación, fosforilación o cualquier otra manipulación, tal como la conjugación con un componente para etiquetado. El polipéptido puede aislarse a partir de fuentes naturales, puede producirse mediante técnicas recombinantes a partir de un hospedador eucariota o procariota, o puede ser un producto de procedimientos sintéticos.

Los términos "ácido nucleico", "secuencia de ácido nucleico", "secuencia de nucleótidos" o "secuencia de polinucleótidos" y "polinucleótido" se usan indistintamente. Se refieren a una forma polimérica de nucleótidos de cualquier longitud, ya sean desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos, o análogos de los mismos. El polinucleótido puede ser monocatenario o bicatenario, y si es monocatenario puede ser la cadena codificante o la cadena no codificante (antisentido). Un polinucleótido puede comprender nucleótidos modificados, tales como nucleótidos metilados y análogos de nucleótidos. La secuencia de nucleótidos puede ser interrumpida por componentes no nucleotídicos. Un polinucleótido puede modificarse adicionalmente después de la polimerización, tal como mediante conjugación con un componente para etiquetado. El ácido nucleico puede ser un polinucleótido recombinante, o un polinucleótido de origen genómico, de ADNc, semisintético o sintético que, o bien no existe en la naturaleza, o está unido a otro polinucleótido en una disposición no natural.

El término "aislado", como se usa en el presente documento, se refiere al material que se extrae de su entorno original o nativo (por ejemplo, el entorno natural si se produce de forma natural). Por ejemplo, un polinucleótido o polipéptido de origen natural presente en un animal vivo no está aislado, pero el mismo polinucleótido o polipéptido se denomina como aislado cuando ha sido separado, mediante intervención humana, desde algunos o todos los materiales coexistentes en el sistema natural. Dichos polinucleótidos podrían ser parte de un vector y/o dichos polinucleótidos o polipéptidos podrían ser parte de una composición, y aun así estar aislados porque dicho vector o composición no es parte del entorno en el que se encuentran en la naturaleza.

Como se usa en el presente documento, el término "tratar", por ejemplo, la nefropatía por IgA, significa que un sujeto (por ejemplo, un ser humano) que tiene un trastorno, por ejemplo, nefropatía por IgA, y/o experimenta un síntoma de un trastorno, por ejemplo, en una forma de realización, nefropatía por IgA, sufrirá un síntoma menos severo y/o se recuperará más rápidamente cuando se administra una molécula de anticuerpo, que si la molécula de anticuerpo nunca se hubiera administrado. En una forma de realización, cuando se trata la nefropatía por IgA, una biopsia renal mostrará menos depósitos o ningún depósito de IgA, por ejemplo, en forma de complejos inmunes en el mesangio del riñón, después de un tratamiento efectivo para la nefropatía por IgA. Por ejemplo, un ensayo de diagnóstico que usa inmunofluorescencia o microscopía electrónica detectará menos depósitos de IgA en una muestra biológica de un sujeto después de la administración de una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento para el tratamiento efectivo de la nefropatía por IgA. También se pueden usar otros análisis, análisis de orina, análisis de sangre, pruebas de aclaramiento con iotalamato o imágenes renales (por ejemplo, ultrasonido, radiografías o cistoscopia) para controlar el tratamiento en un paciente o detectar la presencia, por ejemplo, la disminución de la presencia (o ausencia), de un síntoma de nefropatía por IgA, después del tratamiento de la nefropatía por IgA en el sujeto. El tratamiento puede, por ejemplo, aliviar, reducir, paliar, inhibir o reducir la gravedad, y/o reducir la incidencia y, opcionalmente, retrasar el inicio de una o más manifestaciones de los efectos o síntomas, características, y/o o causas de un trastorno, por ejemplo, nefropatía por IgA. En una forma de realización, el tratamiento se aplica a un sujeto que no presenta ciertos signos de un trastorno, por ejemplo, nefropatía por IgA, y/o a un sujeto que exhibe solo signos tempranos de un trastorno, por ejemplo, nefropatía. En una forma de realización, el tratamiento se aplica a un sujeto que exhibe uno o más signos establecidos de un trastorno, por ejemplo, nefropatía por IgA. En una forma de realización, el tratamiento se aplica a un sujeto al que se le ha diagnosticado un trastorno, por ejemplo, nefropatía por IgA.

Como se usa en el presente documento, el término "prevenir" un trastorno, por ejemplo, nefropatía por IgA, significa que un sujeto (por ejemplo,

un ser humano) tiene menos probabilidad de tener el trastorno, por ejemplo, nefropatía por IgA, si el sujeto recibe la molécula de anticuerpo.

A continuación se describen con más detalle diversos aspectos de las composiciones y métodos del presente documento. A lo largo de la memoria descriptiva se establecen definiciones adicionales.

APRIL

APRIL (un ligando inductor de la proliferación, sigla en inglés de *A PRoliferation Inducing Ligand*), también conocido como ligando 2 expresado en leucocitos relacionado con CD256, TNF y APOL (TALL-2), o ligando 1 de muerte relacionado con TNF (TRDL-1), es una citocina de la familia TNF codificada por el gen del miembro 13 de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (*TNFSF13*) (también conocido como *APRIL, TALL2* o *ZTNF2*). APRIL juega un papel en una serie de procesos biológicos tales como la transducción de señales, la regulación de la proliferación celular y la conmutación de clases de IgA (Hahne *et al.* (1998) *J. Exp. Med*. 188:1185-1 190 (1998); Castigli *et al. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*. 101:3903- 3908 (2004)).

APRIL está funcional y estructuralmente relacionado con BAFF (factor de activación de células B, F13B, siglas en inglés de *B Cell Activating Factor F13B*) también conocido como BLyS (estimulador de linfocitos B). Ambas citocinas están involucradas en la regulación de los aspectos clave de las funciones inmunológicas innatas y adaptativas. Tanto APRIL como BAFF se unen a los receptores de linfocitos TACI (activador transmembrana e interactor CAML, por sus siglas en inglés) y BCMA (antígeno de maduración de células B, por sus siglas en inglés). APRIL y BAFF parecen interactuar heterólogamente entre sí a través de interacciones proteína-proteína. Si bien APRIL y BAFF comparten una superposición bioquímica (unión a receptor), inmunológica e incluso una superposición estructural (por ejemplo, en lo que se refiere a la topología tridimensional de sus respectivos dominios de unión a receptor), sin embargo, las dos citocinas son estructural y funcionalmente distintas. APRIL se une a heparán sulfato biológicamente relevante (presente en las matrices

extracelulares de células como proteoglicanos de heparán sulfato); y BAFF no. Esta interacción desempeña una función biológica crítica con respecto a promover el estado de oligomerización de APRIL en concierto con su interacción localizada con TACI, que también requiere HSPGS para una actividad completa. A diferencia del BAFF que actúa como un potente activador de células B, incluyendo su proliferación y diferenciación, APRIL parece funcionar más particularmente con respecto a la modulación del fenotipo de las células B ya que, por ejemplo, se relaciona con la producción de IgA y la diferenciación/supervivencia de células plasmáticas positivas para IgA. Como tal, se esperaría que una interrupción específica en la señalización del receptor APRIL tenga menos efectos perturbadores sobre la homeostasis de las células B y la función inmunológica global en comparación con otras terapias inmunológicas relacionadas con BAFF (por ejemplo, belimumab) o terapias anti-CD20 (por ejemplo, rituximab) que dianizan mayormente células pre-B y células B tempranas. También se ha demostrado que APRIL se expresa a niveles elevados en otras células relacionadas con el mieloide y tejidos linfoides, así como en cánceres hematológicos (por ejemplo, mieloma, leucemia linfocítica crónica (LLC)) y tumores sólidos (por ejemplo, colon, tiroides y mama).

En, por ejemplo, Hahne *et al. J. Exp. Med*. 188:1185-1190 (1998); Shu *et al. J. Leukoc. Biol.* 65:680-683 (1999); Kelly *et al. CancerRes.* 60:1021 - 1027(2000); and Pradet-Balade *et al. EMBO J.* 21:5711-5720 (2002), se describen secuencias ilustrativas de aminoácidos y nucleótidos de APRIL humano.

La secuencia de aminoácidos de APRIL humano (isoforma alfa, también denominada secuencia "canónica" (SEQ ID NO: 85)) se proporciona de la siguiente manera.

>huAPRIL
MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALLTQQTELQSLRREVSRLQGT
GGPSQNGEGYPWQSLPEQSSDALEAWENGERSRKRRAVLTQKQKKQHSVLHLVPINATSKDDSDVTEV
MWQPALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSMPSHP
DRAYNSCYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGFVKL

Hay varias isoformas de APRIL humano producidas por corte y empalme alternativo.

La isoforma beta tiene la siguiente secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 86):

>sp|O75888-2|TNF13_HUMANO Isoforma Beta del miembro 13 de la superfamilia de ligandos del factor de necrosis tumoral OS=Homo sapiens GN=TNFSF13
MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALLTQQTELQSLRREVSRLQGT
GGPSQNGEGYPWQSLPEQSSDALEAWENGERSRKRRAVLTQKQKNDSDVTEVMWQPALRRGRGLQAQG
YGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSMPSHPDRAYNSCYSAGVFHLH
QGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGFVKL

La secuencia de la isoforma beta difiere de la secuencia canónica de la siguiente forma: aminoácidos 113-129 de la SEQ ID NO: 85: KQHSVLHLVPINATSKD → N

La isoforma gama tiene la siguiente secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 87):

>sp|O75888-3|TNF13_HUMANO Isoforma Gama del miembro 13 de la superfamilia de ligandos del factor de necrosis tumoral OS=Homo sapiens GN=TNFSF13
MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALLTQQTELQSLRREVSRLQGT
GGPSQNGEGYPWQSLPEQSSDALEAWENGERSRKRRAVLTQKQKKQHSVLHLVPINATSKDDSDVTEV
MWQPALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSMPSHP
DRAYNSCYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGL

La secuencia de la isoforma gama difiere de la secuencia canónica de la siguiente forma: aminoácidos 247-249 están ausentes.

La isoforma 4 tiene la siguiente secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 88):

>sp|O75888-4|TNF13_HUMANO Isoforma 4 del miembro 13 de la superfamilia de ligandos del factor de necrosis tumoral OS=Homo sapiens GN=TNFSF13
MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALLTQQTELQSLRREVSRLQGT
GGPSQNGEGYPWQSLPEQHSVLHLVPINATSKDDSDVTEVMWQPALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYL
LYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSMPSHPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDILSVIIPRA
RAKLNLSPHGTFLGFVKL

La secuencia de la isoforma 4 difiere de la secuencia canónica de la siguiente forma: aminoácidos 86-113 están ausentes

La isoforma TWE-PRIL tiene la siguiente secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 89):

>sp|O43508-2|TNF12_HUMANO Isoforma TWE_PRIL del miembro 12 de la superfamilia de ligandos del factor de necrosis tumoral OS=Homo sapiens GN=TNFSF12
MAARRSQRRRGRRGEPGTALLVPLALGLGLALACLGLLLAVVSLGSRASLSAQEPAQEELVAEEDQDP
SELNPQTEESQDPAPFLNRLVRPRRSAPKGRKTRARRAIAAHYEVHPRPGQDGAQAGVDGTVSGWEEA
RINSSSPLRYNRQIGEFIVTRAGLYYLYCQSSDALEAWENGERSRKRRAVLTQKQKKQHSVLHLVPIN
ATSKDDSDVTEVMWQPALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQET
LFRCIRSMPSHPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGFVKL

La isoforma 5 tiene la siguiente secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 90):

>sp|O75888-5| TNF13_HUMANO Isoforma 5 del miembro 12 de la superfamilia de ligandos del factor de necrosis tumoral OS=Homo sapiens GN=TNFSF13
MGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALLTQQTELQSLRREVSRLQGTGGPSQNGEGYPWQSLPE
QHSVLHLVPINATSKDDSDVTEVMWQPALRRGRGLQAQGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQV
VSREGQGRQETLFRCIRSMPSHPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGFVK

La secuencia de la isoforma 5 difiere de la secuencia canónica de la siguiente manera: aminoácidos 1-17: están ausentes; aminoácidos 87-114: están ausentes.

Se describen otras secuencias variantes y alternativas de APRIL humano, por ejemplo, en The MGC Project Team, *Genome Res.* 14: 2121 - 2157 (2004); Ota *et al. Nat. Ginet*. 36: 40 - 45 (2004); y Kelly *et al. Cancer Res*. 60: 1021 - 1027 (2000).

Como se usa en el presente documento, cuando una molécula de anticuerpo anti-APRIL se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano, se une o se une sustancialmente a, una o más isoformas de APRIL humano, por ejemplo, una o más isoformas de APRIL humano descritas aquí. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente a, APRIL humano que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 85.

Se describen secuencias ilustrativss de aminoácidos y nucleótidos de APRIL de ratón, por ejemplo, en Yu *et al. Nat. Immunol*. 1:252-256 (2000); Carninci *et al. Science* 309:1559-1563 (2005); The MGC Project Team, *Genome Res*. 14:2121-2127 (2004); y Bossen *et al.* J*. Biol Chem*. 281: 13964-13971 (2006).

La secuencia de aminoácidos de la isoforma 1 de APRIL de ratón (SEQ ID NO: 91) se proporciona de la siguiente manera:

>muAPRIL
MPASSPGHMGGSVREPALSVALWLSWGAVLGAVTCAVALLIQQTELQSLRREVSRLQRSGGPSQKQGE
RPWQSLWEQSPDVLEAWKDGAKSRRRRAVLTQKHKKKHSVLHLVPVNITSKADSDVTEVMWQPVLRRG
RGLEAQGDIVRVWDTGIYLLYSQVLFHDVTFTMGQVVSREGQGRRETLFRCIRSMPSDPDRAYNSCYS
AGVFHLHQGDIITVKIPRANAKLSLSPHGTFLGFVKL

La secuencia de aminoácidos de la isoforma 2 de APRIL de ratón (SEQ ID NO: 92) se proporciona de la siguiente manera:

MPASSPGHMGGSVREPALSVALWLSWGAVLGAVTCAVALLIQQTELQSLRREVSRLQRSGGPSQKQGE
RPWQSLWEQSPDVLEAWKDGAKSRRRRAVLTQKHKKKHSVLHLVPVNITSKDSDVTEVMWQPVLRRGR
GLEAQGDIVRVWDTGIYLLYSQVLFHDVTFTMGQVVSREGQGRRETLFRCIRSMPSDPDRAYNSCYSA
GVFHLHQGDIITVKIPRANAKLSLSPHGTFLGFVKL

Como se usa en el presente documento, cuando una molécula de anticuerpo anti-APRIL se une, o se une sustancialmente, a APRIL de ratón, se une, o se une sustancialmente a, una o más isoformas de APRIL de ratón, por ejemplo, una o más isoformas de APRIL de ratón descritas aquí. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente a, APRIL de ratón que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 92, o ambas.

Como se usa en el presente documento, cuando una molécula de anticuerpo anti-APRIL no se une, o no se une sustancialmente, a APRIL de ratón, no se une, o no se une sustancialmente, a una o más isoformas de APRIL de ratón, por ejemplo, una o más isoformas de APRIL de ratón descritas aquí. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no se une, o no se une

sustancialmente, a APRIL de ratón que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 91 o 92. En una forma de realización típica, la molécula de anticuerpo no se une, o no se une sustancialmente, a APRIL de ratón que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 91 y APRIL de ratón que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92.

La alineación de secuencia de las proteínas APRIL humana y de ratón ilustrativas (SEQ ID NO: 85 y 91, respectivamente) se muestra en la FIG. 13.

Epítopo

La molécula de anticuerpo descrita en el presente documento puede unirse a un epítopo en APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón, o a ambos). Por ejemplo, un epítopo unido por una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento puede incluir uno o más puntos de contacto de epítopo descritos en el presente documento.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo entra en contacto con (por ejemplo, se une, o se une sustancialmente a) uno o más residuos, o una o más regiones, como se describe en cualquiera de las Tablas 3-4 o 6-8, o cualquiera de las FIGS. 14, 22, 23A-23B, 24A-24B, 25A-25B o 38A-38B.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo entra en contacto con (por ejemplo, se une o se une sustancialmente a) uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o todos) de los residuos aminoacídicos mostrados en la Tabla 3. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo entra en contacto con (por ejemplo, se une o se une sustancialmente a) todos los residuos aminoacídicos mostrados en la Tabla 3. Por ejemplo, las moléculas de anticuerpo descritas aquí pueden entrar en contacto con los residuos aminoacídicos mostrados en la Tabla 3 de una manera que incluye la unión a través de dos monómeros de APRIL (por ejemplo, como se representan posicionalmente en la Tabla 3, como A vs. B). Si bien no se desea estar limitado por la teoría, se cree que en una forma de realización, al menos algunos de los residuos aminoacídicos mostrados en la

Tabla 3 contribuyen a interacciones de alta afinidad entre APRIL y el dominio CRD2 de TACI. En una forma de realización, el contacto de uno o más de los residuos aminoacídicos en la Tabla 3 con una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL a TACI.

Ejemplos de residuos aminoacídicos de APRIL humanos que pueden unirse a las moléculas de anticuerpo anti-APRIL descritas en el presente documento se muestran en la Tabla 3. En la FIG. 14 se muestra una representación estructural de este epítopo (por ejemplo, definida tanto espaciale como conformacionalmente).

Tabla 3. Residuos aminoacídicos de APRIL humanos ilustrativos que se unen a anticuerpos anti-APRIL (numeración de aminoácidos basada en la SEQ ID NO: 85)

Monómero	Posición de Aminoácido	Aminoácido
A	130	Asp
A	131	Ser
A	132	Asp
A	174	Val
A	175	Thr
A	176	Phe
A	177	Thr
A	178	Met
A	179	Gly
A	180	Gln
A	181	Val
A	192	Thr
A	195	Arg
A	196	Cys
A	197	Ile
A	200	Met
A	201	Pro
A	202	Ser
A	208	Tyr
A	230	Pro
A	231	Arg
A	232	Ala
A	241	His
B	170	Leu
B	205	Asp
B	206	Arg

En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo entra en contacto con (por ejemplo, se une o se une sustancialmente a) uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o todos) de los residuos aminoacídicos mostrados en la Tabla 4. En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo entra en contacto con (por ejemplo, se une o se une sustancialmente a) todos los residuos aminoacídicos mostrados en la Tabla 4. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, al bucle C-D (por ejemplo, el

bucle que conecta las láminas β C y D), el bucle G-H (por ejemplo, el bucle que conecta las láminas β G y H), o ambos, en APRIL.

Una representación estructural (espacial) de este epítopo (a veces denominada en el presente documento memoria como "región central") se representa en la FIG. 15. Como se muestra en la FIG. 15, cada molécula de proteína APRIL contiene dos láminas β con ocho cadenas antiparalelas empaquetadas (A - G), una interna y una externa, en una topología de enrollado β. Estas hojas β están conectadas por bucles que también definen (en base a definiciones de estructuras secundarias) un epítopo deseado. Si bien no se desea limitarse a una teoría en particular, se cree que como estas posiciones/estructuras definen un subconjunto de interacciones clave entre APRIL y el dominio CRD2 de TACI, dicho anticuerpo lograría la inhibición óptima de la unión de APRIL a TACI.

Tabla 4. Residuos aminoacídicos de APRIL humano ilustrativos que se unen a anticuerpos anti-APRIL (numeración de aminoácidos basada en la SEQ ID NO: 85)

Posición de aminoácido	Aminoácido
174	Val
175	Thr
176	Phe
177	Thr
178	Met
179	Gly
180	Gln
181	Val
230	Pro
231	Arg
232	Ala

En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo no se une a uno, dos o todos de Asp 129, Arg233 o HIS203, en APRIL humano (por ejemplo, SEQ ID NO: 85). Por ejemplo, una o más mutaciones en estas posiciones, por

ejemplo, Asp129Ala, Arg233Asn, His203Asp, o cualquier combinación de las mismas, no reducirían, o no reducirían sustancialmente, la afinidad de unión de la molécula de anticuerpo a APRIL humano, o el efecto inhibidor de la molécula de anticuerpo sobre una actividad de APRIL humano (por ejemplo, neutralización de la unión de APRIL a TACI).

En otra forma de realización más, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o todos) los residuos de APRIL humano (por ejemplo, SEQ ID NO: 85) desde la posición 105 a 114 y/o uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o todos) residuos de APRIL de ratón (por ejemplo, SEQ ID NO: 91) desde la posición 96 a 105.

En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo entra en contacto (por ejemplo, se une o se une sustancialmente) con uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, o todos) de los residuos aminoacídicos mostrados en la Tabla 7. En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo entra en contacto (por ejemplo, se une o se une sustancialmente) con todos los residuos aminoacídicos mostrados en la Tabla 7.

Tabla 7. Residuos aminoacídicos de APRIL humano ilustrativos que se unen a anticuerpos anti-APRIL (numeración de aminoácidos basada en la SEQ ID NO: 85)

Posición de aminoácido	Aminoácido
132	Asp
170	Leu
175	Thr
176	Phe
177	Thr
178	Met
181	Val
192	Thr
195	Arg
197	Ile
205	Asp
206	Arg
208	Tyr
228	Iso
230	Pro
231	Arg
232	Ala
241	His

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-APRIL que tiene una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR de cualquiera de los anticuerpos 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1210, 2419-1305, 2419- 1306, 2419-1310, o 2419-1406, se une a uno o más aminoácidos descritos en la Tabla 7. En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-APRIL específica para ser humano, por ejemplo, que tiene una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR de cualquiera de los anticuerpos monoclonales 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, se une a APRIL de ratón cuando una o más (por ejemplo, 2, 3, 4 o todas) de las siguientes posiciones dentro del APRIL de ratón (se aplica la numeración de APRIL de ratón) están mutadas, por ejemplo, en las siguientes: A120D, N224R, H163Q, K219L o R181Q. En otra forma de realización más, la molécula de anticuerpo, por ejemplo, una molécula

de anticuerpo anti-APRIL específica para ser humano, por ejemplo, que tiene una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR de cualquiera de los anticuerpos monoclonales 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, se une a APRIL de ratón cuando la lisina en la posición 219 (se aplica la numeración de APRIL de ratón) está mutada, por ejemplo, a una isoleucina (es decir, K219Г).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo entra en contacto con (por ejemplo, se une o se une sustancialmente a) uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, o todos) residuos aminoacídicos de APRIL humano que se muestran en la Tabla 6. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, por ejemplo, anticuerpo monoclonal 2218, 2419, 2621, 2622, 3125, 3327, 3525, 3530, 4035, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, o 4237.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo entra en contacto con (por ejemplo, se une o se une sustancialmente a) uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o todos) residuos aminoacídicos de APRIL humano, elegidos entre D132, V174, F176, V181, Q190, R195, R206, Y208, I228 o N237. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo entra en contacto con (por ejemplo, se une o se une sustancialmente a) uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o todos) residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos entre V174, F176, Q190, R195, R206 o Y208. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo entra en contacto con (por ejemplo, se une o se une sustancialmente a) uno o más (por ejemplo, 2, 3 o todos) residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos entre F176, V181, Q190 o I228. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo entra en contacto con (por ejemplo, se une o se une sustancialmente a) uno o más (por ejemplo, 2, o todos) residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos entre V174, R206 o Y208.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no entra en contacto con (por ejemplo, no se une o no se une sustancialmente) al menos uno (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20) de los residuos aminoacídicos de APRIL humano mostrados en la Tabla 6. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, por ejemplo, anticuerpo monoclonal 2218, 2419, 2621, 2622, 3125, 3327, 3525, 3530, 4035, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540 o 4237.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no entra en contacto con (por ejemplo, no se une o no se une sustancialmente a) uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6 o todos) residuos aminoacídicos de APRIL humano, elegidos entre F176, V181, Q190, S226, I228, Y208 o N237. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no entra en contacto con (por ejemplo, no se une o no se une sustancialmente a) uno o más (por ejemplo, 2, 3 o todos) residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos entre V181, S226., I228 o N237. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no está en contacto con (por ejemplo, no se une o no se une sustancialmente a) uno o a ambos residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos entre Y208 o N237. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no entra en contacto con (por ejemplo, no se une o no se une sustancialmente a) uno o más (por ejemplo, 2, 3 o todos) residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos entre F176, V181, Q190 o N237.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo entra en contacto con (por ejemplo, se une o se une sustancialmente a) uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o todos) residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos entre V174, F176, Q190, R195, R206 o Y208; y no entra en contacto con (por ejemplo, no se une o no se une sustancialmente a) uno o más (por ejemplo, 2, 3 o todos) residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos entre V181, S226, I1228 o N237. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo entra en contacto con (por ejemplo, se une o se une sustancialmente a) uno o a ambos residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos entre V174 o R206; y no entra en

contacto con (por ejemplo, no se une o no se une sustancialmente a) uno o a ambos residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos entre V181 o N237 (y opcionalmente S226). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o más (por ejemplo, dos o tres) CDR de cadena pesada, una o más (por ejemplo, dos o tres) CDR de cadena ligera, o ambas del anticuerpo monoclonal 4035. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región de cadena pesada, una región variable de cadena ligera, o ambas, del anticuerpo monoclonal 4035. En una forma de realización, el anticuerpo monoclonal 4035 es una molécula de anticuerpo humanizado.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo entra en contacto con (por ejemplo, se une o se une sustancialmente a) uno o más (por ejemplo, 2, 3, o todos) residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos entre F176, V181, Q190, o I228; y no entra en contacto con (por ejemplo, no se une o no se une sustancialmente a) uno o a ambos residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos entre Y208 o N237. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo entra en contacto con (por ejemplo, se une o se une sustancialmente a) el residuo aminoacídico I228 de APRIL humano; y no entra en contacto con (por ejemplo, no se une o no se une sustancialmente a) uno o a ambos residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos entre Y208 o N237. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o más (por ejemplo, dos o tres) CDR de cadena pesada, una o más (por ejemplo, dos o tres) CDR de cadena ligera, o ambas, del anticuerpo monoclonal 2419. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región de cadena pesada, una región variable de cadena ligera, o ambas, del anticuerpo monoclonal 2419. En una forma de realización, el anticuerpo monoclonal 2419 es una molécula de anticuerpo humanizado.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo entra en contacto con (por ejemplo, se une o se une sustancialmente a) uno o más (por ejemplo, 2, o todos) residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos entre V174, R206 o Y208; y no entra en contacto con (por ejemplo, no se une o no se une sustancialmente a) uno o más (por ejemplo, 2, 3 o todos) residuos aminoacídicos

de APRIL humano elegidos entre F176, V181, Q190 o N237. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo entra en contacto con (por ejemplo, se une o se une sustancialmente a) uno o a ambos residuos aminoacídicos de APRIL humano, elegidos entre V174 o R206; y no entra en contacto con (por ejemplo, no se une o no se une sustancialmente a) uno o más (por ejemplo, 2, 3 o todos) residuos aminoacídicos de APRIL humano, elegidos entre F176, V181, Q190 o N237. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o más (por ejemplo, dos o tres) CDR de cadena pesada, una o más (por ejemplo, dos o tres) CDR de cadena ligera, o ambos, del anticuerpo monoclonal 3833. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región de cadena pesada, una región variable de cadena ligera, o ambas, del anticuerpo monoclonal 3833. En una forma de realización, el anticuerpo monoclonal 3833 es una molécula de anticuerpo humanizado.

En una forma de realización, el epítopo se solapa con un sitio de unión al receptor CRD2. En una forma de realización, el epítopo es un epítopo no lineal, por ejemplo, que se extiende a través de una interface del monómero. En una forma de realización, el epítopo está en una región asociada con el bloqueo del receptor TACI y BCMA.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo entra en contacto con (por ejemplo, se une o se une sustancialmente a) uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, o todos) residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos entre V133, V181, E185, Q187, G188, R189, Q190, E191, T192, R195, H218, L219, H220, S226, I228, P230 (situados en el monómero A) En una forma de realización, la molécula de anticuerpo entra en contacto con (por ejemplo, se une o se une sustancialmente a) uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, o todos) residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos entre V121, I123, Q139, P140, A141, L142, N237, S239, P240 o H241 (ubicados en el monómero B). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo entra en contacto con (por ejemplo, se une o se une sustancialmente a) uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o todos) residuos aminoacídicos de APRIL

humano elegidos entre V133, V181, E185, Q187, G188, R189, Q190, E191, T192, R195, H218, L219, H220, S226, I228, P230 (situados en el monómero A); V121, 1123, Q139, P140, A141, L142, N237, S239, P240 o H241 (situados en el monómero B).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo entra en contacto con (por ejemplo, se une o se une sustancialmente a) uno o más (por ejemplo, 2, 3 o todos) residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos entre V181, Q190, T192 y I228 (situados en el monómero A). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo entra en contacto con (por ejemplo, se une o se une sustancialmente a) uno o a ambos residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos entre A141 o H241 (situados en el monómero B). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo entra en contacto con (por ejemplo, se une o se une sustancialmente a) uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o todos) residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos entre V181, Q190, T192, y I228 (situados en el monómero A); A141 o H241 (situados en el monómero B).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o más (por ejemplo, dos o tres) CDR de cadena pesada, una o más (por ejemplo, dos o tres) CDR de cadena ligera, o ambas, del anticuerpo monoclonal 2419. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región de cadena pesada, una región variable de cadena ligera, o ambas, del anticuerpo monoclonal 2419. En una forma de realización, el anticuerpo monoclonal 2419 es una molécula de anticuerpo humanizado.

En una forma de realización, el epítopo comprende uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20)., 21, 22, 23, 24, 25, o todos) residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos entre V133, V181, E185, Q187, G188, R189, Q190, E191, T192, R195, H218, L219, H220, S226, I228, P230 (situados en el monómero A); V121, I123, Q139, P140, A141, L142, N237, S239, P240 o H241 (situados en el monómero B). En una forma de realización, el epítopo comprende uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, o todos) residuos aminoacídicos de APRIL humano elegidos entre V181, Q190,

T192 y I228 (situados en el monómero A); A141 o H241 (situados en el monómero B).

En una forma de realización, se muestra una representación estructural de este epítopo en la FIG. 38B. En una forma de realización, el epítopo comprende uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o todos) de los residuos aminoacídicos mostrados en la Tabla 8.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo entra en contacto con (por ejemplo, se une, o se une sustancialmente, a) todos los residuos aminoacídicos mostrados en cualquiera de las Tablas 3-4 o 7-8. En una forma de realización, el epítopo comprende, o consiste en, todos los residuos aminoacídicos mostrados en cualquiera de las Tablas 3-4 o 7-8.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo tiene una o más de las siguientes propiedades descritas en el presente documento, por ejemplo, uno o más (por ejemplo, dos, tres o todas) de: (i) se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano; (ii) se une, o se une sustancialmente, a APRIL de ratón; (iii) inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón, o ambos) a TACI (por ejemplo, TACI humano, TACI de ratón, o ambos); o (iv) inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL (por ejemplo, APRIL humano, APRIL de ratón, o ambos) a BCMA (por ejemplo, BCMA humano, BCMA de ratón, o ambos). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a APRIL de ratón. En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo no se une, o se une con baja afinidad, a APRIL de ratón.

Moléculas de Anticuerpo

En el presente documento se describen moléculas de anticuerpo que se unen a APRIL, por ejemplo, una molécula de APRIL descrita aquí.

Como se usa en el presente documento, el término "molécula de anticuerpo" se refiere a una proteína, por ejemplo, una cadena de

inmunoglobulina o un fragmento de la misma, que comprende al menos una secuencia de dominio variable de inmunoglobulina. El término "molécula de anticuerpo" incluye, por ejemplo, anticuerpos maduros de longitud completa y fragmentos de unión a antígeno de un anticuerpo. Por ejemplo, una molécula de anticuerpo puede incluir una secuencia de dominio variable de cadena pesada (H) (abreviada en el presente documento como VH) y una secuencia de dominio variable de cadena ligera (L) (abreviada en el presente documento como VL). En otro ejemplo, una molécula de anticuerpo incluye dos secuencias de dominio variable de cadena pesada (H) y dos secuencias de dominio variable de cadena ligera (L), formando así dos sitios de unión a antígeno, tales como Fab, Fab', F(ab')2, Fc, Fd, Fd', Fv, anticuerpos monocatenarios (scFv por ejemplo), anticuerpos con un sólo dominio variable, diacuerpos (Dab) (bivalentes y biespecíficos) y anticuerpos quiméricos (por ejemplo, humanizados), que pueden producirse mediante la modificación de anticuerpos completos o aquellos sintetizados *de novo* utilizando tecnologías de ADN recombinante. Estos fragmentos funcionales de anticuerpos retienen la capacidad de unirse selectivamente con sus respectivos antígenos o receptores. Los anticuerpos y fragmentos de anticuerpos pueden pertenecer a cualquier clase de anticuerpos, incluyendo a título de ejemplo y sin carácter limitativo, IgG, IgA, IgM, IgD e IgE, y de cualquier subclase de anticuerpos (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4). Las moléculas de anticuerpo pueden ser monoclonales o policlonales. La molécula de anticuerpo también puede ser un anticuerpo humano, humanizado, injertado con CDR o generado *in vitro*. La molécula de anticuerpo puede tener una región constante de cadena pesada elegida entre, por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4. La molécula de anticuerpo también puede tener una cadena ligera elegida de, por ejemplo, kappa o lambda. En el presente documento, el término "inmunoglobulina" (Ig) se usa de manera intercambiable con el término "anticuerpo".

Los ejemplos de fragmentos de unión a antígeno incluyen: (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios VL, VH, CL y CH1; (ii) un fragmento F (ab')2, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab unidos por un puente disulfuro en la región bisagra; (iii) un

fragmento Fd que consiste en los dominios VH y CH1; (iv) un fragmento Fv que consiste en de los dominios VL y VH de un solo brazo de un anticuerpo, (v) un fragmento diacuerpo (dAb), que consiste en un dominio VH, (vi) un camélido o un dominio variable camelizado, (vii) un Fv de cadena simple (scFv)), véase, por ejemplo, Bird *et al.* (1988) *Science* 242: 423 - 426 y Huston *et al.* (1988) *Proc. Natl. Acad* Sci. USA 85: 5879 - 5883), (viii) un anticuerpo de dominio único. Estos fragmentos de anticuerpo pueden obtenerse usando cualquier método adecuado, que incluye varias técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica, y los fragmentos pueden cribarse de acuerdo a su utilidad de la misma manera que se hace con los anticuerpos intactos.

El término "anticuerpo" incluye moléculas intactas así como fragmentos funcionales de las mismas. Para modificar las propiedades del anticuerpo se pueden alterar las regiones constantes de los anticuerpos, por ejemplo, se pueden mutar, (por ejemplo, para aumentar o disminuir uno o más de: unión a un receptor de Fc, glicosilación del anticuerpo, cantidad de residuos de cisteína, función de la célula efectora o función de complemento).

La molécula de anticuerpo puede ser un anticuerpo monocatenario. Un anticuerpo monocatenario (scFv) puede modificarse mediante manipulación genética (véase, por ejemplo, Colcher, D. *et al.* (1999) *Ann N Y Acad Sci* 880:263-80; y Reiter, Y. (1996) Clin *Cancer Res* 2:245-52). El anticuerpo monocatenario puede dimerizarse o multimerizarse para generar anticuerpos multivalentes que tienen especificidades para diferentes epítopos de la misma proteína diana.

Las moléculas de anticuerpo descritas en el presente documento también pueden ser anticuerpos con un único dominio. Los anticuerpos de dominio único pueden incluir anticuerpos cuyas regiones determinantes de complementariedad son parte de un polipéptido de dominio único. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos de cadena pesada, anticuerpos naturalmente desprovistos de cadenas ligeras, anticuerpos de dominio único derivados de anticuerpos convencionales con 4 cadenas, anticuerpos modificados genéticamente y

armazones de dominio único distintas de los derivados de anticuerpos. Los anticuerpos de dominio único pueden ser cualquiera de los conocidos en la técnica, o cualquier anticuerpo de dominio único que se pueda descubrir en el futuro. Los anticuerpos de dominio único pueden derivarse de cualquier especie, incluyendo, a título de ejemplo y sin carácter limitativo, ratón, ser humano, camello, llama, pez, tiburón, cabra, conejo y bovino. De acuerdo con algunos aspectos, un anticuerpo de dominio único es un anticuerpo que tiene un único dominio natural y se conoce como un anticuerpo de cadena pesada desprovisto de cadenas ligeras. Dichos anticuerpos de dominio único se describen, por ejemplo, en el documento WO 94/04678. Por razones de claridad, este dominio variable derivado de un anticuerpo de cadena pesada naturalmente desprovisto de cadena ligera se conoce en el presente documento como VHH o nanocuerpo para distinguirlo de la VH convencional de las inmunoglobulinas de cuatro cadenas. Tal molécula de VHH puede derivarse de anticuerpos producidos en especies de *Camelidae*, por ejemplo en camello, llama, dromedario, alpaca y guanaco. También están contemplados en el presente documento los anticuerpos de cadena pesada naturalmente desprovistos de cadena ligera también se pueden producir en otras especies distintas de *Camelidae*; tales VHH.

Las regiones VH y VL se pueden subdividir en regiones de hipervariabilidad, denominadas "regiones determinantes de complementariedad" (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas "regiones marco" (FR o FW). Los términos "región determinante de complementariedad" y "CDR", como se usan en el presente documento, se refieren a las secuencias de aminoácidos dentro de regiones variables de anticuerpos que confieren especificidad para antígeno y afinidad de unión. Como se usa en el presente documento, los términos "marco", "FW" y "FR" se usan indistintamente.

El alcance de la región marco y CDR se ha definido con precisión mediante una serie de métodos (véase, Kabat, E. A., *et al.* (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5ª edición, U.S. Department of Health and Human Services, Nº de Publicación NIH 91-3242; Chothia, C. *et al.* (1987) *J. Mol. Biol*.

196:901-917; y la definición de AbM utilizada por el software de modelado de anticuerpos AbM de Oxford Molecular. Ver, en general, por ejemplo, Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. En: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. y Kontermann, R., Springer- Verlag, Heidelberg). En una forma de realización, se usan las siguientes definiciones: definición de AbM de CDR1 del dominio variable de cadena pesada y definiciones de Kabat para las otras CDR. En una forma de realización, las definiciones de Kabat se usan para todas las CDR. Además, las formas de realización descritas con respecto a las CDR de Kabat o AbM también pueden implementarse usando bucles hipervariables de Chothia. Cada VH y VL habitualmente incluye tres CDR y cuatro FR, dispuestas desde el extremo amino al extremo carboxi en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 y FR4.

Como se usa en el presente documento, una "secuencia de dominio variable de inmunoglobulina" se refiere a una secuencia de aminoácidos que puede formar la estructura de un dominio variable de inmunoglobulina. Por ejemplo, la secuencia puede incluir la totalidad o parte de la secuencia de aminoácidos de un dominio variable natural. Por ejemplo, la secuencia puede incluir o no uno, dos o más aminoácidos N- o C-terminales, o puede incluir otras alteraciones que son compatibles con la formación de la estructura de la proteína.

El término "región de unión a antígeno" se refiere a la parte de una molécula de anticuerpo que comprende determinantes que forman una interface que se une a un antígeno, por ejemplo, APRIL, o a un epítopo del mismo. Con respecto a las proteínas (o miméticos de proteínas), la región de unión a antígeno habitualmente incluye uno o más bucles (de al menos, por ejemplo, cuatro aminoácidos o miméticos de aminoácidos) que forman una interface que se une al antígeno, por ejemplo, APRIL. Habitualmente, la región de unión a antígeno de una molécula de anticuerpo incluye al menos una o dos CDR y/o bucles hipervariables, o más habitualmente al menos tres, cuatro, cinco o seis CDR y/o bucles hipervariables.

Los términos "competir" o "competir de forma cruzada" se usan indistintamente en el presente documento para referirse a la capacidad de una molécula de anticuerpo para interferir mediante la unión de una molécula de anticuerpo anti-APRIL, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-APRIL proporcionada aquí, a una diana, por ejemplo, APRIL. La interferencia de la unión puede ser directa o indirecta (por ejemplo, a través de una modulación alostérica de la molécula de anticuerpo o de la diana). El grado en que una molécula de anticuerpo es capaz de interferir con la unión de otra molécula de anticuerpo a la diana y, por tanto, competir con ésta, se puede determinar usando un ensayo de unión competitiva, por ejemplo, un ensayo FACS, un ensayo ELISA o BIACORE. En una forma de realización, un ensayo de unión competitiva es un ensayo de competencia cuantitativo. En una forma de realización, se dice que una primera molécula de anticuerpo anti-APRIL compite por la unión a la diana con una segunda molécula de anticuerpo anti-APRIL cuando la unión de la primera molécula de anticuerpo a la diana se reduce en un 10% o más, por ejemplo, 20 % o más, 30% o más, 40% o más, 50% o más, 55% o más, 60% o más, 65% o más, 70% o más, 75% o más, 80% o más, 85 % o más, 90% o más, 95% o más, 98% o más, 99% o más en un ensayo de unión competitiva (por ejemplo, un ensayo de competición descrito en el presente documento).

Los términos "anticuerpo monoclonal" o "composición de anticuerpo monoclonal", tal como se usan en el presente documento, se refieren a una preparación de moléculas de anticuerpo que tienen una sola composición molecular. Una composición de anticuerpo monoclonal muestra una única especificidad de unión y afinidad hacia un epítopo en particular. Un anticuerpo monoclonal se puede preparar mediante tecnología de hibridoma o mediante métodos que no usan tecnología de hibridoma (por ejemplo, métodos recombinantes).

Una proteína "efectivamente humana" es una proteína que no evoca una respuesta de anticuerpos neutralizantes, por ejemplo, la respuesta de anticuerpos humanos anti-murino (HAMA). La respuesta HAMA puede ser

problemática en una serie de circunstancias, por ejemplo, si la molécula de anticuerpo se administra repetidamente, por ejemplo, en el tratamiento de una enfermedad crónica o recurrente. Una respuesta HAMA puede hacer que la administración repetida de anticuerpos sea potencialmente ineficaz debido a que se produce una mayor eliminación de anticuerpos desde el suero (véase, por ejemplo, Saleh *et al.*, *Cancer Immunol. Immunother*., 32: 180-190 (1990)) y también por las posibles reacciones alérgicas (véase, por ejemplo, LoBuglio *et al.*, *Hybridoma*, 5: 5117 - 5123 (1986)).

La molécula de anticuerpo puede ser un anticuerpo policlonal o monoclonal. En algunas formas de realización, el anticuerpo puede producirse de forma recombinante, por ejemplo, producirse mediante cualquier método de presentación en fagos o métodos combinatorios adecuados.

En la técnica se conocen diversos métodos de presentación en fagos y combinatorios para generar anticuerpos (como se describe en, por ejemplo, Ladner *et al.*, Patente de los Estados Unidos Núm. 5.223.409; Kang *et al.*, Publicación Internacional No. WO 92/18619; Dower *et al.*, Publicación Internacional No. WO 91/17271; Winter *et al.*, Publicación internacional WO 92/20791; Markland *et al.*, Publicación Internacional No. WO 92/15679; Breitling *et al.* Publicación Internacional WO 93/01288; McCafferty *et al.* Publicación Internacional No. WO 92/01047; Garrard *et al.* Publicación Internacional No. WO 92/09690; Ladner *et al.*, Publicación Internacional No. WO 90/02809; Fuchs *et al.* (1991) *Bio/Technology* 9: 1370-1372; Hay *et al.* (1992) *Hum Antibod Hybridomas* 3:81-85; Huse *et al.* (1989) *Science* 246:1275-1281; Griffths *et al.* (1993) *EMBO J* 12:725-734; Hawkins *et al.* (1992) *J Mol Biol* 226:889-896; Clackson *et al.* (1991) *Nature* 352:624-628; Gram *et al.* (1992) *PNAS* 89:3576-3580; Garrad *et al.* (1991) *Bio/Technology* 9:1373-1377; Hoogenboom *et al.* (1991) *Nuc Acid Res* 19:4133-4137; y Barbas *et al.* (1991) *PNAS* 88:7978-7982, los contenidos de todos los cuales se incorporan aquí por referencia).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es un anticuerpo completamente humano (por ejemplo, un anticuerpo generado en un ratón que ha sido genéticamente modificado para producir un anticuerpo de humano a partir de una secuencia de inmunoglobulina), o un anticuerpo no humano, por ejemplo, un anticuerpo de roedor (ratón o rata), cabra, primate (por ejemplo, mono), camélido. En una forma de realización, el anticuerpo no humano es de un roedor (anticuerpo de ratón o rata). Los métodos para producir anticuerpos de roedor son conocidos en la técnica.

Los anticuerpos monoclonales humanos pueden generarse usando ratones transgénicos que portan los genes de inmunoglobulina humana en lugar del sistema de ratón. Los esplenocitos de estos ratones transgénicos inmunizados con el antígeno de interés se usan para producir hibridomas que secretan mAb humanos con afinidades específicas por epítopos de una proteína humana (véase, por ejemplo, Wood *et al.* Solicitud Internacional WO 91/00906, Kucherlapati *et al.* publicación PCT WO 91/10741; Lonberg *et al.* Solicitud Internacional WO 92/03918; Kay *et al.* Solicitud Internacional 92/03917; Lonberg, N. *et al.* 1994 *Nature* 368:856-859; Green, L.L. *et al.* 1994 *Nature Genet*. 7:13-21; Morrison, S.L. *et al.* 1994 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:6851-6855; Bruggeman *et al.* 1993 *Year Immunol* 7:33-40; Tuaillon *et al.* 1993 *PNAS* 90:3720-3724; Bruggeman *et al.* 1991 *Eur J Immunol* 21: 1323-1326).

Un anticuerpo puede ser uno en el que la región variable, o una porción de la misma, por ejemplo, las CDR, se generan en un organismo no humano, por ejemplo, una rata o un ratón. La invención abarca anticuerpos quiméricos, injertados con CDR y humanizados. La invención abarca anticuerpos generados en un organismo no humano, por ejemplo, una rata o un ratón, y luego modificados, por ejemplo, en el marco variable o región constante, para disminuir la antigenicidad en un ser humano.

Los anticuerpos quiméricos se pueden producir mediante cualquier técnica de ADN recombinante adecuada. Se conocen varios en la técnica (véase Robinson *et al.*, Publicación de Solicitud de Patente Internacional

WO1987/002671; Akira, *et al.*, Publicación de Solicitud de Patente Europea No. 184,187; Taniguchi, M., Publicación de Solicitud de Patente Europea No. 171.496; Morrison *et al.*, Publicación de Solicitud de Patente Europea No. 173,494; Neuberger *et al.*, Publicación de Solicitud de Patente Internacional No. WO 86/01533; Cabilly *et al.* Patente Norteamericana No. 4.816.567; Cabilly *et al.*, E Publicación de Solicitud de Patente Europea No. 125,023; Better *et al.* (1988 Science 240:1041-1043); Liu *et al.* (1987) *PNAS* 84:3439-3443; Liu *et al.*, 1987, *J. Immunol*. 139:3521-3526; Sun *et al.* (1987) *PNAS* 84:214-218; Nishimura *et al.*, 1987, *Canc. Res*. 47:999-1005; Wood *et al.* (1985) *Nature* 314:446-449; and Shaw *et al.*, 1988, *J. Natl Cancer Inst*. 80:1553-1559).

Un anticuerpo humanizado o injertado con CDR tendrá al menos una o dos, pero generalmente las tres CDR receptoras (de cadenas pesadas y/o ligeras de inmunoglobulina) reemplazadas con una CDR del donante. El anticuerpo se puede reemplazar con al menos una porción de una CDR no humana o sólo algunas de las CDR pueden reemplazarse con CDR no humanas. Solo es necesario reemplazar el número de CDR requeridos para la unión del anticuerpo humanizado a lipopolisacárido. En una forma de realización, el donante será un anticuerpo de roedor, por ejemplo, un anticuerpo de rata o ratón, y el receptor será un marco humano o un marco de consenso humano. Habitualmente, la inmunoglobulina que proporciona las CDR se denomina "donante" y la inmunoglobulina que proporciona la estructura se denomina "aceptor". En algunas formas de realización, la inmunoglobulina donante es una no humana (por ejemplo, roedor). El marco aceptor es habitualmente un marco natural (por ejemplo, uno humano) o un marco de consenso, o una secuencia con una identidad de alrededor de 85% o más, por ejemplo, 90%, 95%, 99% o más con la misma.

Como se usa en el presente documento, el término "secuencia de consenso" se refiere a la secuencia formada a partir de los aminoácidos (o nucleótidos) más frecuentes en una familia de secuencias relacionadas (véase, por ejemplo, Winnaker, From Genes to Clones (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany 1987) En una familia de proteínas, cada posición en la secuencia

consenso está ocupada por el aminoácido que ocurre con más frecuencia en esa posición en la familia. Si dos aminoácidos ocurren con la misma frecuencia, cualquiera de ellos puede incluirse en la secuencia consenso. Una "secuencia de consenso" se refiere a la región marco en la secuencia consenso de inmunoglobulina.

Un anticuerpo puede humanizarse mediante cualquier método adecuado, y varios de tales métodos conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Morrison, SL, 1985, *Science* 229: 1202-1207, Oi *et al.*, 1986, *BioTechniques* 4: 214, y Queen *et al.*, documentos US 5.585.089, US 5.693.761 y US 5.693.762, cuyos contenidos se incorporan aquí por referencia).

Los anticuerpos humanizados o injertados con CDR pueden producirse mediante injerto de CDR o sustitución de CDR, en donde pueden reemplazarse una, dos o todas las CDR de una cadena de inmunoglobulina. Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos 5.225.539; Jones *et al.* 1986 *Nature* 321: 552 - 525; Verhoeyan *et al.* 1988 *Science* 239: 1534; Beidler *et al.* 1988 *J. Immunol*. 141: 4053 - 4060; Winter US 5.225.539, cuyos contenidos se incorporan expresamente en el presente documento por referencia. Winter describe un método de injerto de CDR que puede usarse para preparar anticuerpos humanizados (Solicitud de Patente del Reino Unido GB 2188638A, presentada el 26 de marzo de 1987, Winter US 5.225.539), cuyos contenidos se incorporan expresamente por referencia.

También se proporcionan anticuerpos humanizados en los que se han sustituido, eliminado o añadido aminoácidos específicos. Los criterios para seleccionar los aminoácidos del donante se describen, por ejemplo, en el documento US 5.585.089, por ejemplo, columnas 12-16 del documento US 5.585.089, cuyos contenidos se incorporan aquí por referencia. Otras técnicas para humanizar anticuerpos se describen en Padlan *et al.* EP 519596 A1, publicado el 23 de diciembre de 1992.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo tiene una región constante de cadena pesada elegida de, por ejemplo, las regiones constantes de

cadena pesada de IgG1, IgG2 (por ejemplo, IgG2a), IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD e IgE; particularmente, elegidas de, por ejemplo, las regiones constantes de cadena pesada de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 (por ejemplo, humanas). En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo tiene una región constante de cadena ligera elegida de, por ejemplo, las regiones constantes de cadenas ligeras de kappa o lambda (por ejemplo, humanas). La región constante puede ser alterada, por ejemplo, mutada, para modificar las propiedades de la molécula de anticuerpo (por ejemplo, para aumentar o disminuir una o más de: unión a un receptor de Fc, glicosilación del anticuerpo, cantidad de residuos de cisteína, función de la célula efectora y/o función del complemento). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo tiene función efectora y puede fijar el complemento. En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo no recluta células efectoras ni fija el complemento. En ciertas formas de realización, la molécula de anticuerpo tiene una capacidad reducida o nula para unirse a un receptor Fc. Por ejemplo, puede ser un isotipo o subtipo, fragmento u otro mutante, que no es compatible con la unión a un receptor Fc, por ejemplo, tiene una región de unión al receptor Fc mutagenizada o eliminada.

En una forma de realización, se altera una región constante de la molécula de anticuerpo. Los métodos para alterar una región constante de anticuerpo son conocidos en la técnica. Las moléculas de anticuerpo con función alterada, por ejemplo, afinidad alterada por un ligando efector, tal como FcR en una célula, o el componente C1 del complemento, se pueden producir reemplazando al menos un residuo aminoacídico en la porción constante del anticuerpo con un residuo diferente (véanse, por ejemplo, los documentos EP 388.151 Al, los documentos US 5.624.821 y US 5.648.260, cuyos contenidos se incorporan aquí por referencia). También se contemplan las mutaciones de aminoácidos que estabilizan la estructura del anticuerpo, tales como S228P (nomenclatura EU, S241P en la nomenclatura de Kabat) en IgG4 humana. Se podrían describir tipos similares de alteraciones, las que aplicadas a la inmunoglobulina murina u otras especies reducirían o eliminarían estas funciones.

En una forma de realización, los únicos aminoácidos en la molécula de anticuerpo son aminoácidos canónicos. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende aminoácidos de origen natural; análogos, derivados y congéneres de los mismos; análogos de aminoácidos que tienen cadenas laterales variantes; y/o todos los estereoisómeros de cualquiera de los anteriores. La molécula de anticuerpo puede comprender los isómeros ópticos D o L de aminoácidos y peptidomiméticos.

Un polipéptido de una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento puede ser lineal o ramificada, puede comprender aminoácidos modificados y puede estar interrumpida por no aminoácidos. La molécula de anticuerpo también puede ser modificada; por ejemplo, mediante formación de enlaces disulfuro, glicosilación, lipidación, acetilación, fosforilación o cualquier otra manipulación, tal como la conjugación con un componente de etiquetado. El polipéptido se puede aislar de fuentes naturales, puede ser un producto de técnicas recombinantes de un hospedero eucariota o procariota, o puede ser un producto de procedimientos sintéticos.

La molécula de anticuerpo descrita en el presente documento puede usarse sola en forma no conjugada, o puede unirse a una sustancia, por ejemplo, una toxina o resto (por ejemplo, un fármaco terapéutico, un compuesto que emite radiación, moléculas de origen vegetal, fúngico o bacteriano; una proteína biológica (por ejemplo, una toxina proteínica) o una partícula (por ejemplo, una partícula viral recombinante, por ejemplo, a través de una proteína de cubierta viral). Por ejemplo, el anticuerpo anti-APRIL se puede acoplar a un isótopo radiactivo tal como α-, β-, o γ-emisor, o β- y γ-emisor.

Una molécula de anticuerpo puede derivatizarse o unirse a otra molécula funcional (por ejemplo, otro péptido o proteína). Como se usa en el presente documento, una molécula de anticuerpo "derivatizada" es una que se ha modificado. Los métodos de derivación incluyen, pero no se limitan a, la adición de un resto fluorescente, un radionucleótido, una toxina, una enzima o un ligando de afinidad, tal como biotina. Por consiguiente, las moléculas de

anticuerpo pretenden incluir formas derivatizadas y modificadas de algún otro modo de los anticuerpos descritos en el presente documento, incluyendo moléculas de inmunoadherencia. Por ejemplo, una molécula de anticuerpo puede estar funcionalmente unida (por acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente u otra) a una o más entidades moleculares, tal como otro anticuerpo (por ejemplo, un anticuerpo biespecífico o un diacuerpo), un agente detectable, una toxina, un agente farmacéutico, y/o una proteína o péptido que puede mediar la asociación del anticuerpo o porción de anticuerpo con otra molécula (tal como una región central de estreptavidina o una etiqueta de polihistidina).

Algunos tipos de moléculas de anticuerpos derivatizados se producen por entrecruzamiento de dos o más anticuerpos (del mismo tipo o de diferentes tipos, por ejemplo, para crear anticuerpos biespecíficos). Entrecruzadores adecuados incluyen aquellos que son heterobifuncionales, que tienen dos grupos claramente reactivos separados por un espaciador apropiado (por ejemplo, éster de m-maleimidobenzoil-N-hidroxisuccinimida) o homobifuncionales (por ejemplo, suberato de disuccinimidilo). Dichos enlazadores están disponibles en Pierce Chemical Company, Rockford, 111.

Agentes detectables útiles con los que se puede derivatizar (o etiquetar) una molécula de anticuerpo contra el dengue incluyen compuestos fluorescentes, diversas enzimas, grupos prostéticos, materiales luminiscentes, materiales bioluminiscentes, átomos de metal que emiten fluorescencia, por ejemplo, europio (Eu) y otros antígenos y materiales radiactivos (descritos a continuación). Los ejemplos de agentes fluorescentes detectables incluyen fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, cloruro de 5dimetilamina-l-naftalenosulfonilo, ficoeritrina y similares. Un anticuerpo también puede derivatizarse con enzimas detectables, tales como fosfatasa alcalina, peroxidasa de rábano picante, β-galactosidasa, acetilcolinesterasa, glucosa oxidasa y similares. Cuando un anticuerpo se derivatiza con una enzima detectable, se detecta mediante la adición de reactivos adicionales que la enzima usa para producir un producto de reacción detectable. Por ejemplo, cuando está presente

el agente detectable peroxidasa de rábano picante, la adición de peróxido de hidrógeno y diaminobenzidina conduce a un producto de reacción coloreado, que es detectable. Una molécula de anticuerpo también puede derivatizarse con un grupo prostético (por ejemplo, estreptavidina/biotina y avidina/biotina). Por ejemplo, un anticuerpo puede derivatizarse con biotina y detectarse a través de la medición indirecta de avidina o unión a estreptavidina. Los ejemplos de materiales fluorescentes adecuados incluyen umbeliferona, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, diclorotriazinilamina fluoresceína, cloruro de dansilo o ficoeritrina; un ejemplo de un material luminiscente incluye luminol; y ejemplos de materiales bioluminiscentes incluyen luciferasa, luciferina y aequorina.

Las moléculas de anticuerpo marcadas se pueden usar, por ejemplo, de forma diagnóstica y/o experimental en una serie de contextos, que incluyen (i) aislamiento de un antígeno predeterminado mediante técnicas estándar, tales como cromatografía de afinidad o inmunoprecipitación; (ii) detección de un antígeno predeterminado (por ejemplo, en un lisado celular o sobrenadante celular) para evaluar la abundancia y el patrón de expresión de la proteína; (iii) para controlar los niveles de proteína en el tejido como parte de un procedimiento de prueba clínica, por ejemplo, para determinar la eficacia de un régimen de tratamiento dado.

Una molécula de anticuerpo puede conjugarse con otra entidad molecular, habitualmente una etiqueta o un agente o resto terapéutico (por ejemplo, antimicrobiano (por ejemplo, antibacteriano o bactericida), inmunomodulador, inmunoestimulable, (citotóxico o citostático)). Los isótopos radiactivos se pueden usar en aplicaciones de diagnóstico o terapéuticas. Isótopos radiactivos que se pueden acoplar a las moléculas de anticuerpo incluyen, a título de ejemplo y sin carácter limitativo, α-, β-, o γ-emisores, o un β- y γ-emisores. Tales isotopos radiactivos incluyen, a título de ejemplo y sin carácter limitativo, yodo (^{131}I o ^{125}I), itrio (^{90}Y), lutecio (^{177}Lu), actinio (^{225}Ac), praseodimio, astato (^{211}At), renio (^{186}Re), bismuto (^{212}Bi o ^{213}Bi), indio (^{111}In), tecnecio (^{99}Tc), fósforo (^{32}P), rodio (^{105}Rh), sulfuro (^{35}S), carbono (^{14}C), tritio (^{3}H), cromo (^{51}Cr), cloro

(^{36}Cl), cobalto (^{57}Co o ^{58}Co), fierro (^{59}Fe), selenio (^{75}Se), o galio (^{67}Ga). Los radioisótopos útiles como agentes terapéuticos incluyen itrio (^{90}Y), lutecio (^{177}Lu), actinio (^{225}Ac), praseodimio, astato (^{211}At), renio (^{186}Re), bismuto (^{212}Bi o ^{213}Bi), y rodio (^{105}Rh). Los radioisótopos útiles como marcadores, por ejemplo, para uso en diagnósticos, incluyen yodo (^{131}I o ^{125}I), indio (^{111}In), tecnecio (^{99}Tc), fósforo (^{32}P), carbono (^{14}C) y tritio (^{3}H), o uno o más de los isótopos enumerados anteriormente.

La presente divulgación proporciona moléculas de anticuerpo radiomarcadas y métodos de marcación de las mismas. En una forma de realización, se describe un método para marcar una molécula de anticuerpo. El método incluye poner en contacto una molécula de anticuerpo, con un agente quelante, para producir de ese modo un anticuerpo conjugado. El anticuerpo conjugado está radiomarcado con un radioisótopo, por ejemplo, ^{111}Indio, ^{90}Itrio y ^{177}Lutecio, para producir de ese modo una molécula de anticuerpo marcada.

En algunos aspectos, esta divulgación proporciona un método para preparar una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento. El método incluye: proporcionar un antígeno, por ejemplo, APRIL o un fragmento del mismo; obtener una molécula de anticuerpo que se une específicamente al antígeno; evaluar la eficacia de la molécula de anticuerpo en la actividad moduladora del antígeno y/u organismo que expresa el antígeno, por ejemplo, APRIL. El método puede incluir además la administración de la molécula de anticuerpo, que incluye un derivado de la misma (por ejemplo, una molécula de anticuerpo humanizada) a un sujeto, por ejemplo, un ser humano.

Esta divulgación proporciona una molécula de ácido nucleico aislada que codifica la molécula de anticuerpo anterior, vectores y células hospederas de la misma. La molécula de ácido nucleico incluye, pero no se limita a, ARN, ADN genómico y ADNc.

Las secuencias de aminoácidos y nucleótidos de moléculas de anticuerpos ilustrativos se describen en las Tablas 1 y 2, respectivamente. Las secuencias

de aminoácidos de moléculas de anticuerpo humanizadas ilustrativas adicionales se describen en la Tabla 5.

Tabla 1. Secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena pesada (VH) y la región variable de cadena ligera (VL) de anticuerpos anti-APRIL ilustrativos, las que se proporcionan de la siguiente manera: las CDR definidas de acuerdo al sistema de Kabat están en negritas subrayadas, mientras que las CDR definidas de acuerdo al sistema de Chothia están en cursiva

Anticuerpo	Cadena	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO	CDR Chothia		SEQ ID NO	CDR Kabat		SEQ ID NO
2218	VH	DVQLQESGPGLVKPSQSLSLTCSVT*GYSIT**SGYYW*** **NWIRQFPGNKLEWMG*YI**SYDGYNNYNPSLKN**RISI TRDTSKNQFFLKLNSVTTEDTATYYCAN*YYDYEDW** ***YFGV**WGTGTTVTVSS	9	HCDR1	GYSITSGY	1	HCDR1	SGYYWN	7
				HCDR2	SYDGY	2	HCDR2	YISYDGYNNYNPSLKN	8
				HCDR3	YYDYEDWYFGV	3	HCDR3	YYDYEDWYFGV	3
	VL	DIVLTQSPASLAMSLGKRATISC***RASESVSIIGTN*** ***SIH**WYQQKPGQPPKLLIY***HASNLET**GVPARFSGSG SRTDFTLTIDPVEEDDVAIYYC***LQSRKIPYT**FGGG TKLEIK	10	LCDR1	RASESVSIIGTNSIH	4	LCDR1	RASESVSIIGTNSIH	4
				LCDR2	HASNLET	5	LCDR2	HASNLET	5
				LCDR3	LQSRKIPYT	6	LCDR3	LQSRKIPYT	6
2419	VH	QVQLQQSGAELVKPGASVRLSCEASGYTFT***DYTIH*** **WVKQRSGQGLEWIG*WIYPLRGS**INYNEKFKD**KATL TADKSSSTVYLELGRLTSKDSAVYFCAR***HGAYYSN*** ***AFDY**WGQGTTLTVSS	19	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYNEKFKD	18
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	NIVMTQSPASLAVSLGQRATISC***RASESVDNDGIR*** ***FMH**WYQQKPGQPPKLLIY***RASNLES**GIPARFSGSG SRTDFTLTINPVETDDVATYYC***QQSNKDPYT**FGGG TKLELK	20	LCDR1	RASESVDNDGIRFMH	14	LCDR1	RASESVDNDGIRFMH	14
				LCDR2	RASNLES	15	LCDR2	RASNLES	15
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-1305	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS*GYTFT**DYTIH*** **WVRQATGQGLEWMG*WIYPLRGS**INYAQKFQG**RVTM TANKSISTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR***HGAYYSN*** ***AFDY**WGQGTLVTVSS	283	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIR*** ***FLH**WYQQKPGQAPRLLIY***RASNRET**GIPARFSGSG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT**FGGG TKVEIK	284	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
				LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-1306	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS*GYTFT**DYTIH*** **WVRQATGQGLEWMG*WIYPLRGS**INYAQKFQG**RVTM TANKSISTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR***HGAYYSN*** ***AFDY**WGQGTLVTVSS	283	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIR*** ***FLH**WYQQKPGQAPRLLIY***RASTRAT**GIPARFSGSG SRTEFTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT**FGGG TKVEIK	286	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
				LCDR2	RASTRAT	285	LCDR2	RASTRAT	285
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-1310	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKAS*GYTFT**DYTIH*** **WVRQATGQGLEWMG*WIYPLRGS**INYAQKFQG**RVTM TANKSISTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR***HGAYYSN***	283	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13

		AFDYWGQGTLVTVSS								
	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINC***KSSQSVDNDGIR FLH***WYQQKPGQPPKLLIY***RASTRES***GVPDRFSGSG SGTDFTLTISSLQAEDVAVYYC***QQSNKDPYT***FGGG TKVEIK	316	LCDR1	KSSQSVDNDGIRFLH	314	LCDR1	KSSQSVDNDGIRFLH	314
				LCDR2	RASTRES	315	LCDR2	RASTRES	315
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-0806	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFT***DYTIH*** WVRQMPGKGLEWMG***WIYPLRGSINYSPSFQG***QVTI SADKSISTVYLQWSSLKASDTAMYFCAR***HGAYYSN AFDY***WGQGTLVTVSS	288	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYSPSFQG	287
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIR FLH***WYQQKPGQAPRLLIY***RASTRAT***GIPARFSGSG SRTEFTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT***FGGG TKVEIK	286	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
				LCDR2	RASTRAT	285	LCDR2	RASTRAT	285
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-0205	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFT***DYTIH*** WVRQAPGQGLEWMG***WIYPLRGSINYAQKFQG***RVTI TADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCAR***HGAYYSN AFDY***WGQGTLVTVSS	289	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIR FLH***WYQQKPGQAPRLLIY***RASNRET***GIPARFSGSG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT***FGGG TKVEIK	284	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
				LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-0406	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFT***DYTIH*** WVRQAPGQGLEWMG***WIYPLRGSINYAEKFKG***RVTL TADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR***HGAYYSN AFDY***WGQGTLVTVSS	291	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAEKFKG	290
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIR FLH***WYQQKPGQAPRLLIY***RASTRAT***GIPARFSGSG SRTEFTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT***FGGG TKVEIK	286	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
				LCDR2	RASTRAT	285	LCDR2	RASTRAT	285
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-0605	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFT***DYTIH*** WVRQAPGQGLEWMG***WIYPLRGSINYAQKFQG***RVTL TADKSTSTVYMELSSLRSEDTAVYFCAR***HGAYYSN AFDY***WGQGTLVTVSS	317	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIR FLH***WYQQKPGQAPRLLIY***RASNRET***GIPARFSGSG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT***FGGG TKVEIK	284	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
				LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-0805	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLKISCKASGYTFT***DYTIH*** WVRQMPGKGLEWMG***WIYPLRGSINYSPSFQG***QVTI SADKSISTVYLQWSSLKASDTAMYFCAR***HGAYYSN AFDY***WGQGTLVTVSS	288	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYSPSFQG	287
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSC***RASESVDNDGIR FLH***WYQQKPGQAPRLLIY***RASNRET***GIPARFSGSG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYC***QQSNKDPYT***FGGG TKVEIK	284	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
				LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16

2419-0105	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIH WVRQAPGQGLEWMGWIYPLRGSINYAQKFQGRVTM TADKSISTVYMELSRLRSDDTAVYYCARHGAYYSN AFDYWGQGTLVTVSS	292	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVDNDGIR FLHWYQQKPGQAPRLLIYRASNRETGIPARFSGSG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSNKDPYTFGGG TKVEIK	284	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
				LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-1204	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIH WVRQATGQGLEWMGWIYPLRGSINYAQKFQGRVTM TANKSSSTVYMELSSLRSEDTAVYFCARHGAYYSN AFDYWGQGTLVTVSS	294	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVDNDGIR FLHWYQQKPGQAPRLLIYRASTLETGIPARFSGSG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSNKDPYTFGGG TKVEIK	295	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
				LCDR2	RASTLET	293	LCDR2	RASTLET	293
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-1205	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIH WVRQATGQGLEWMGWIYPLRGSINYAQKFQGRVTM TANKSSSTVYMELSSLRSEDTAVYFCARHGAYYSN AFDYWGQGTLVTVSS	294	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVDNDGIR FLHWYQQKPGQAPRLLIYRASNRETGIPARFSGSG SGTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSNKDPYTFGGG TKVEIK	284	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
				LCDR2	RASNRET	281	LCDR2	RASNRET	281
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-1210	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIH WVRQATGQGLEWMGWIYPLRGSINYAQKFQGRVTM TANKSSSTVYMELSSLRSEDTAVYFCARHGAYYSN AFDYWGQGTLVTVSS	294	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVDNDGIR FLHWYQQKPGQPPKLLIYRASTRESGVPDRFSGSG SGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQSNKDPYTFGGG TKVEIK	316	LCDR1	KSSQSVDNDGIRFLH	314	LCDR1	KSSQSVDNDGIRFLH	314
				LCDR2	RASTRES	315	LCDR2	RASTRES	315
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-1406	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIH WVRQATGQGLEWMGWIYPLRGSINYAQKFQGRVTM TADKSISTVYMELSSLRSEDTAVYFCARHGAYYSN AFDYWGQGTLVTVSS	296	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVDNDGIR FLHWYQQKPGQAPRLLIYRASTRATGIPARFSGSG SRTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSNKDPYTFGGG TKVEIK	286	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280
				LCDR2	RASTRAT	285	LCDR2	RASTRAT	285
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2419-0206	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTDYTIH WVRQAPGQGLEWMGWIYPLRGSINYAQKFQGRVTI TADKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYFCARHGAYYSN AFDYWGQGTLVTVSS	289	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYTIH	17
				HCDR2	YPLRGS	12	HCDR2	WIYPLRGSINYAQKFQG	282
				HCDR3	HGAYYSNAFDY	13	HCDR3	HGAYYSNAFDY	13
	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVDNDGIR	286	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280	LCDR1	RASESVDNDGIRFLH	280

		FLHWYQQKPGQAPRLLIYRASTRATGIPARFSGSG SRTEFTLTISSLQSEDFAVYYCQQSNKDPYTFGGG TKVEIK		LCDR2	RASTRAT	285	LCDR2	RASTRAT	285
				LCDR3	QQSNKDPYT	16	LCDR3	QQSNKDPYT	16
2621	VH	EVQLQQSGAELVRPGSSVKMSCKTSGYTFTSYGIN WVKQRPGQGLEWIGYIYIGNGYAEYNERFKGKATL TSDTSSSTAYMQLSSLTSEDSAIYFCALYYPWFTY WGQGTLVTVSA	29	HCDR1	GYTFTSY	21	HCDR1	SYGIN	27
				HCDR2	YIGNGY	22	HCDR2	YIYIGNGYAEYNERFKG	28
				HCDR3	YYPWFTY	23	HCDR3	YYPWFTY	23
	VL	DIQMTQSPASLSASVGDSVTITCRASENIYSYLAW YQQKQGKSPQLLVYNAKTLAEGVPSRFSGSGSGTQ FSLKINSLQPEDFGNYYCQHHYDTPFTFGGGTKLE IK	30	LCDR1	RASENIYSYLA	24	LCDR1	RASENIYSYLA	24
				LCDR2	NAKTLAE	25	LCDR2	NAKTLAE	25
				LCDR3	QHHYDTPFT	26	LCDR3	QHHYDTPFT	26
2922	VH	QVQLHQSGPELVKPGASVKLSCKTSGYTFTSYDVF WVKQRPGQGLEWIGWIYPRDSSTKYNEKFKGKATL TVDTSSSTAYMELHSLTSEDSAVYFCAKEGYDYDK RGFDYWGQGTTLTVSS	39	HCDR1	GYTFTSY	21	HCDR1	SYDVF	37
				HCDR2	YPRDSS	32	HCDR2	WIYPRDSSTKYNEKFKG	38
				HCDR3	EGYDYDKRGFDY	33	HCDR3	EGYDYDKRGFDY	33
	VL	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVSFAGTN LMHWYQQRPGQQPKLLIYRASNLEPGVPTRFSGSG SRTDFTLNIHPVEEDDAATYYCQQSREYPWTFGGG TKLEIK	40	LCDR1	KASQSVSFAGTNLMH	34	LCDR1	KASQSVSFAGTNLMH	34
				LCDR2	RASNLEP	35	LCDR2	RASNLEP	35
				LCDR3	QQSREYPWT	36	LCDR3	QQSREYPWT	36
3125	VH	QVQLQQSGAELVRPGASVTLSCKASGYTFTDYEMH WVKQTPVHGLEWIGAIDPETGGTAYNQRFKGKAIL TTDKSSITAYMELRSLTSEDSAVYYCTRWNDGDYW GQGTTLTVSS	49	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYEMH	47
				HCDR2	DPETGG	42	HCDR2	AIDPETGGTAYNQRFKG	48
				HCDR3	WNDGDY	43	HCDR3	WNDGDY	43
	VL	DVVMTQTPLSLSVTIGQPASISCKSSQSLLYSNGK TYLNWFQQRPGQSPKRLMYQVSKLDPGIPDRFSGS GSETDFTLKISRVEAEDLGLYYCLQGTYYPYTFGG GTKLEIK	50	LCDR1	KSSQSLLYSNGKTYLN	44	LCDR1	KSSQSLLYSNGKTYLN	44
				LCDR2	QVSKLDP	45	LCDR2	QVSKLDP	45
				LCDR3	LQGTYYPYT	46	LCDR3	LQGTYYPYT	46
3327	VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKMSCKASGYSFTGYFMN WVKQSHGKSLEWIGRINPYNGDTFYNQKFKGKATL TVDKSSSTAHMELRSLTSEDSALYYCASEGDGYYW YFDVWGAGTTVTVSS	59	HCDR1	GYSFTGY	51	HCDR1	GYFMN	57
				HCDR2	NPYNGD	52	HCDR2	RINPYNGDTFYNQKFKG	58
				HCDR3	EGDGYYWYFDV	53	HCDR3	EGDGYYWYFDV	53
	VL	DIVLTQSPASLAVSLGQRATISCRASESVDNYGIS FMNWFQQKPGQPPKLLIYAASNQGSGVPARFSGSG SGTDFSLNIHPMEEDDTAMYFCQQSKEVPRTFGGG TKLEIK	60	LCDR1	RASESVDNYGISFMN	54	LCDR1	RASESVDNYGISFMN	54
				LCDR2	AASNQGS	55	LCDR2	AASNQGS	55
				LCDR3	QQSKEVPRT	56	LCDR3	QQSKEVPRT	56
3525	VH	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDHEMH WVRQTPVHGLEWIGVIDPDTGDTTYNQKFKGKATL TADKSSSTAYMDLRSLTSEDSAVFYCTRWTGGDYW GHGTTLTVSS	66	HCDR1	GYTFTDH	61	HCDR1	DHEMH	64
				HCDR2	DPDTGD	62	HCDR2	VIDPDTGDTTYNQKFKG	65
				HCDR3	WTGGDY	63	HCDR3	WTGGDY	63
	VL	DVVMTQTPLSLSVTIGQPASISCKSSQSLLYSNGK TYLNWFQQRPGQSPKRLMYQVSKLDPGIPDRFSGS GSETDFTLKISRVEAEDLGLYYCLQGTYYPYTFGG GTKLEIK	50	LCDR1	KSSQSLLYSNGKTYLN	44	LCDR1	KSSQSLLYSNGKTYLN	44
				LCDR2	QVSKLDP	45	LCDR2	QVSKLDP	45
				LCDR3	LQGTYYPYT	46	LCDR3	LQGTYYPYT	46
3530	VH	QVQLQQSGAELVRPGASVKLSCKASGYTFTDHEMH	66	HCDR1	GYTFTDH	61	HCDR1	DHEMH	64

		WVRQTPVHGLEWIG**VIDPDTGDTTYNQKFKG**KATL TADKSSSTAYMDLRSLTSEDSAVFYCTR**WTGGDY**W GHGTTLTVSS		HCDR2	DPDTGD	62	HCDR2	VIDPDTGDTTYNQKFKG	65
				HCDR3	WTGGDY	63	HCDR3	WTGGDY	63
	VL	DAVMTQTPLSLSVTIGQPASISC**KSSQSLLYSDGK TYLN**WFQQRPGQSPKRLMY**QVSKLDP**GIPDRFSGS GSETDFTLKISRVEAEDLGVYYC**LQGTYYPYT**FGS GTKLEIK	70	LCDR1	KSSQSLLYSDGKTYLN	67	LCDR1	KSSQSLLYSDGKTYLN	67
				LCDR2	QVSKLDP	45	LCDR2	QVSKLDP	45
				LCDR3	LQGTYYPYT	46	LCDR3	LQGTYYPYT	46
4035	VH	QVQLKESGPGLVAPSQSLSITCTVS*GFSLT***IYDVH** WVRQSPGKGLEWLG**VIWSDGSTDYNAAFIS**RLSIS KDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYYCAR**NWVDQAWF AY**WGQGTLVTVSA	101	HCDR1	GFSLTIY	93	HCDR1	IYDVH	99
				HCDR2	WSDGS	94	HCDR2	VIWSDGSTDYNAAFIS	100
				HCDR3	NWVDQAWFAY	95	HCDR3	NWVDQAWFAY	95
	VL	DIQMTQSPASLSASVGETITITC**RASKNIYSYLA**W YQQKQGKSPQLLVY**NAKTLPE**GVPSRFSGSGSGTQ FSLKINSLQPEDFGSYYC**QHHYGTPLT**FGAGTKLE LK	102	LCDR1	RASKNIYSYLA	96	LCDR1	RASKNIYSYLA	96
				LCDR2	NAKTLPE	97	LCDR2	NAKTLPE	97
				LCDR3	QHHYGTPLT	98	LCDR3	QHHYGTPLT	98
4035-062	VH	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVS*GFSLT***IYDVH** WVRQPPGKGLEWIG**VIWSDGSTDYNPSLKS**RVTIS KDTSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAR**NWVDQAWF AY**WGQGTLVTVSS	225	HCDR1	GFSLTIY	93	HCDR1	IYDVH	99
				HCDR2	WSDGS	94	HCDR2	VIWSDGSTDYNPSLKS	273
				HCDR3	NWVDQAWFAY	95	HCDR3	NWVDQAWFAY	95
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC**RASKNIYSYLA**W YQQKPGKAPKLLVY**NAKTLPE**GVPSRFSGSGSGTD FTLTISSLQPEDFATYYC**QHHYGTPLT**FGQGTKLE IK	229	LCDR1	RASKNIYSYLA	96	LCDR1	RASKNIYSYLA	96
				LCDR2	NAKTLPE	97	LCDR2	NAKTLPE	97
				LCDR3	QHHYGTPLT	98	LCDR3	QHHYGTPLT	98
3934	VH	QVQLQQSGPELVKPGASVKLSCKAA*GYIFT***DYTIN** WVKQSPGQGLEWIG**WIYPGSGNRKYNDKFKG**KATM TADKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYFCAR**ESNYVGY YAMDY**WGQGTSVTVSS	111	HCDR1	GYIFTDY	103	HCDR1	DYTIN	109
				HCDR2	YPGSGN	104	HCDR2	WIYPGSGNRKYNDKFKG	110
				HCDR3	ESNYVGYYAMDY	105	HCDR3	ESNYVGYYAMDY	105
	VL	DVLMTQTPLSLPVSLGDQASISC**RSSQSVVNSNGN TYLE**WYLQKPGQSPNLLIY**KVSNRFS**GVPDRFSGS GSGTDFTLKISRVEAEDLGVYYC**FQGSHVPWT**FGG GTKLEIK	112	LCDR1	RSSQSVVNSNGNTYLE	106	LCDR1	RSSQSVVNSNGNTYLE	106
				LCDR2	KVSNRFS	107	LCDR2	KVSNRFS	107
				LCDR3	FQGSHVPWT	108	LCDR3	FQGSHVPWT	108
3833	VH	QVQLQQSGAELVRPGTSVKMSCKAA*GYTFT***NYWIG** WVKQRPGHGLEWIG**DIYPGGIGGGYTKYNEKFKG**K ATLTADTSSSTAYMQLGSLTSEDSAIYFCSR**SETG RAMDY**WGQGTSVTVSS	121	HCDR1	GYTFTNY	113	HCDR1	NYWIG	119
				HCDR2	YPGGIGGGY	114	HCDR2	DIYPGGIGGGYTKYNEK FKG	120
				HCDR3	SETGRAMDY	115	HCDR3	SETGRAMDY	115
	VL	DIQMTQSPSSLSASLGGKVTITC**KASQDINKYIA**W YQHKPGKGPRLLIH**YTSTLKP**GIPSRFSGSGSGRD YSFSISDLEPEDIATYYC**LQYDNLNT**FGGGTKLEI K	122	LCDR1	KASQDINKYIA	116	LCDR1	KASQDINKYIA	116
				LCDR2	YTSTLKP	117	LCDR2	YTSTLKP	117
				LCDR3	LQYDNLNT	118	LCDR3	LQYDNLNT	118
3631	VH	EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKAS*GYSFT***DYNIY** WVKQSHGKSLEWIG**YIDPSNGGPGYNQKFRG**KATL TVDKSSSTAFLHLNSLTSEDSAVYYCAR**RDNYGSG TMDY**WGQGTSVTVSS	131	HCDR1	GYSFTDY	123	HCDR1	DYNIY	129
				HCDR2	DPSNGG	124	HCDR2	YIDPSNGGPGYNQKFRG	130
				HCDR3	RDNYGSGTMDY	125	HCDR3	RDNYGSGTMDY	125
	VL	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSITC**KASQNVGTDVS**W	132	LCDR1	KASQNVGTDVS	126	LCDR1	KASQNVGTDVS	126

		YQQKPGKSPKPLIY***WASNRFT***GVPDRFIGSGSGTD FTLTISNVQSEDLADYFC***EQYSIYPLT***FGAGTKLE LK		LCDR2	WASNRFT	127	LCDR2	WASNRFT	127
				LCDR3	EQYSIYPLT	128	LCDR3	EQYSIYPLT	128
3732	VH	EIQLQQSGPELVKPGASVKVSCKAS*GYSFT**DDNMY*** WVKQSHGKSLEWIG***YIDPLNGGTGYNQKFKG***KATL TVDKSSSTAFLHLNSLTSEDSAVYYCAR***RDNYATG TMDY***WGQGTSVTVSS	140	HCDR1	GYSFTDD	133	HCDR1	DDNMY	138
				HCDR2	DPLNGG	134	HCDR2	YIDPLNGGTGYNQKFKG	139
				HCDR3	RDNYATGTMDY	135	HCDR3	RDNYATGTMDY	135
	VL	DIVMTQSQKFMSTSVGDRVSITC***KASKNVGTDVS***W YQQKPGKSPKPLIY***WASNRFT***GVPDRFTGSGSGTD FTLTINNVQSEDLADYFC***EQYSSYPLT***FGAGTKLE LK	141	LCDR1	KASKNVGTDVS	136	LCDR1	KASKNVGTDVS	136
				LCDR2	WASNRFT	127	LCDR2	WASNRFT	127
				LCDR3	EQYSSYPLT	137	LCDR3	EQYSSYPLT	137
4338	VH	EVQLQQSGPELVKPGASVKISCKAS*GYTFT**DYNMD*** WVKQSHGKSLEWIG***NIYPINGYTGYNQRFKN***KATL TVDKSSSTAYMELHSLTSEDSAVYYCAR***DSNYVGW YFDV***WGAGTTVTVSS	151	HCDR1	GYTFTDY	11	HCDR1	DYNMD	149
				HCDR2	YPINGY	142	HCDR2	NIYPINGYTGYNQRFKN	150
				HCDR3	DSNYVGWYFDV	143	HCDR3	DSNYVGWYFDV	143
	VL	DVVMTQTPLSLPVSLGDQASISC***RSSQSLVHSNGN TYLH***WYLQKPGQSPKLLIY***KVSNRFS***GVPDRFSGS GSGTDFTFKISRVEAEDLGVYFC***SQSTHVPRT***FGG GTKLEIK	152	LCDR1	RSSQSLVHSNGNTYLH	144	LCDR1	RSSQSLVHSNGNTYLH	144
				LCDR2	KVSNRFS	107	LCDR2	KVSNRFS	107
				LCDR3	SQSTHVPRT	145	LCDR3	SQSTHVPRT	145
	VL	DIVLTQSPASLTVSLGQRATFSC***RASKSVSTSGYS YMH***WYQQKPGQPPKLLIY***FTSDLEP***GVPARFTGSG SGTDFTLNIHPVEEEDAATYYC***QHSRELPYP***FGGG TKLEIK	153	LCDR1	RASKSVSTSGYSYMH	146	LCDR1	RASKSVSTSGYSYMH	146
				LCDR2	FTSDLEP	147	LCDR2	FTSDLEP	147
				LCDR3	QHSRELPYP	148	LCDR3	QHSRELPYP	148
4540	VH	QVQLQQSGPELVKPGASVKISCKASGYTFA***DYYIN*** WVKQRPGQGLEWIG***WIFPGSGSTYYNEKFKG***KATL TVDKSSSTAYMLLSSLTSEDSAVYFCAR***GDSGRAM DY***WGQGTSVTVSS	161	HCDR1	GYTFADY	154	HCDR1	DYYIN	159
				HCDR2	FPGSGS	155	HCDR2	WIFPGSGSTYYNEKFKG	160
				HCDR3	GDSGRAMDY	156	HCDR3	GDSGRAMDY	156
	VL	DIQMTQSPSSLSASLGGKVTITC***KASQDINKYIA***W YQHKPGKGPRLLIH***YTSTLQS***GIPSRFSGSGSGRD YSFSISNLEPEDNATYYC***LQYDNLLT***FGAGTKLEL K	162	LCDR1	KASQDINKYIA	116	LCDR1	KASQDINKYIA	116
				LCDR2	YTSTLQS	157	LCDR2	YTSTLQS	157
				LCDR3	LQYDNLLT	158	LCDR3	LQYDNLLT	158
4540-063	VH	QVQLVQSGAELKKPGASVKVSCKASGYTFA***DYYMN*** WVRQAPGQGLEWMG***WIFPGSGSTYYNQKFQG***RVTM TVDKSSSTAYMELSRLRSDDTAVYYCAR***GDSGRAM DY***WGQGTLVTVSS	258	HCDR1	GYTFADY	154	HCDR1	DYYMN	276
				HCDR2	FPGSGS	155	HCDR2	WIFPGSGSTYYNQKFQG	277
				HCDR3	GDSGRAMDY	156	HCDR3	GDSGRAMDY	156
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC***QASQDINKYLA***W YQHKPGKAPKLLIH***YTSTLET***GVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYYC***LQYDNLLT***FGGGTKVEI K	261	LCDR1	QASQDINKYLA	274	LCDR1	QASQDINKYLA	274
				LCDR2	YTSTLET	275	LCDR2	YTSTLET	275
				LCDR3	LQYDNLLT	158	LCDR3	LQYDNLLT	158
4540-033	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFA***DYYIN*** WVRQAPGQGLEWMG***WIFPGSGSTYYAQKLQG***RVTM TTDTSTSTAYMELRSLRSDDTAVYYCAR***GDSGRAM DY***WGQGTLVTVSS	256	HCDR1	GYTFADY	154	HCDR1	DYYIN	159
				HCDR2	FPGSGS	155	HCDR2	WIFPGSGSTYYAQKLQG	278
				HCDR3	GDSGRAMDY	156	HCDR3	GDSGRAMDY	156
	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC***QASQDINKYLA***W	261	LCDR1	QASQDINKYLA	274	LCDR1	QASQDINKYLA	274

		YQHKPGKAPKLLIH***YTSTLET***GVPSRFSGSGSGTD FTFTISSLQPEDIATYYC***LQYDNLLT***FGGGTKVEI K		LCDR2	YTSTLET	275	LCDR2	YTSTLET	275
				LCDR3	LQYDNLLT	158	LCDR3	LQYDNLLT	158
4237	VH	QAHLKESGPGLVAPSQSLSITCTVS***GFSLT*** ***DYDVH*** WVRQSPGKGLEWLG***VIWNDGSTDYNTAFIS***RLTIS KDNSKSQVFFKMNSLQADDTAIYYCAR***NWYGGYWF AY***WGQGTLVTVSA	171	HCDR1	GFSLTDY	163	HCDR1	DYDVH	169
				HCDR2	WNDGS	164	HCDR2	VIWNDGSTDYNTAFIS	170
				HCDR3	NWYGGYWFAY	165	HCDR3	NWYGGYWFAY	165
	VL	DIQMTQSPASLSASAGETVTITC***RSSENIYSYLA***W YQQKQGKSPQLLVY***NANALAE***GVPSRFSGSGSVTQ FSLKINSLQPEDFGSYYC***QHHYGTPFT***FGSGTKLE IK	172	LCDR1	RSSENIYSYLA	166	LCDR1	RSSENIYSYLA	166
				LCDR2	NANALAE	167	LCDR2	NANALAE	167
				LCDR3	QHHYGTPFT	168	LCDR3	QHHYGTPFT	168
4439	VH	EIQLQQSGAELVKPGASVKISCKA***SDYSFT*** ***GYNMN*** WVMQSHGKSLEWIG***NIHPYYGGTSFNQKFMG***KATL TADKSSSTAYMQLNSLTSEDSAVYYCAR***ERSNFHA LDY***WGQGTSVTVSS	271	HCDR1	DYSFTGY	266	HCDR1	GYNMN	269
				HCDR2	HPYYGG	267	HCDR2	NIHPYYGGTSFNQKFMG	270
				HCDR3	ERSNFHALDY	268	HCDR3	ERSNFHALDY	268
	VL	DIVLTQSPASLTVSLGQRATFSC***RASKSVSTSGYS YMH***WYQQKPGQPPKLLIY***FTSDLEP***GVPARFTGSG SGTDFTLNIHPVEEEDAATYYC***QHSRELPYP***FGGG TKLEIK	272	LCDR1	RASKSVSTSGYSYMH	146	LCDR1	RASKSVSTSGYSYMH	146
				LCDR2	FTSDLEP	147	LCDR2	FTSDLEP	147
				LCDR3	QHSRELPYP	148	LCDR3	QHSRELPYP	148

Tabla 2. Secuencias de nucleótidos de las regiones variables de cadena pesada (VH) y las regiones variables de cadena ligera (VL) de moléculas de anticuerpos ilustrativos

Anticuerpo	Cadena	Secuencia de nucleótido	SEQ ID NO
2218	VH	GATGTACAGCTTCAGGAGTCAGGACCTGGCCTCGTGAAACCTTCTCAGTCTCTGTCTCTCACCTGCTCTGTCACTGGC TACTCCATCACCAGTGGTTATTACTGGAACTGGATCCGGCAGTTTCCAGGAAACAAACTGGAATGGATGGGCTACATA AGCTACGATGGTTACAATAACTACAACCCATCTCTCAAAAATCGAATCTCCATCACTCGTGACACATCTAAGAACCAG TTTTTCCTGAAGTTGAATTCTGTGACTACTGAGGACACAGCCACATATTACTGTGCAAACTACTATGATTACGAAGAC TGGTACTTCGGTGTCTGGGGCACAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	71
	VL	GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTATGTCTCTAGGGAAGAGGGCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGC GAAAGTGTCAGTATTATTGGTACTAATTCAATACACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATC TATCATGCATCCAACCTAGAAACTGGAGTCCCTGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTAGAACAGACTTCACCCTCACC ATTGATCCTGTGGAGGAAGATGATGTTGCAATCTATTACTGTCTGCAAAGTAGGAAGATTCCGTACACGTTCGGAGGG GGGACCAAGCTGGAAATAAAA	72
2419	VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTGAAACCCGGGGCATCAGTGAGGCTGTCCTGCGAGGCTTCTGGC TACACCTTCACGGACTATACTATACACTGGGTAAAGCAGAGGTCTGGACAGGGTCTTGAGTGGATTGGATGGATTTAC CCTCTAAGAGGTAGTATAAACTACAATGAGAAATTCAAGGACAAGGCCACATTGACTGCGGACAAATCCTCCAGCACA GTCTATTTGGAGCTTGGTAGATTGACATCTAAGGACTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAGACACGGAGCCTACTATAGT AACGCCTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA	73
	VL	AACATTGTAATGACCCAATCTCCAGCTTCATTGGCTGTGTCTCTAGGTCAGAGGGCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGC GAGAGTGTTGATAATGATGGCATTAGATTTATGCACTGGTACCAGCAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATC TATCGTGCATCCAACCTAGAATCTGGGATCCCTGCCAGGTTCAGTGGCAGTGGGTCTAGGACAGACTTCACCCTCACT ATTAATCCTGTGGAGACTGATGATGTTGCAACCTATTACTGTCAGCAAAGTAATAAGGATCCGTACACGTTCGGAGGG GGGACCAAGCTGGAGCTGAAA	74
2419-1305	VH	CAAGTTCAGTTGGTGCAAAGCGGGGCAGAAGTGAAGAAACCTGGTGCTTCTGTGAAAGTTTCCTGCAAGGCCAGCGGC TACACCTTTACTGATTACACAATACACTGGGTACGGCAGGCAACTGGGCAAGGATTGGAATGGATGGGGTGGATATAC CCATTGCGAGGGTCTATAAACTACGCACAGAAATTTCAAGGTCGAGTAACAATGACAGCCAACAAATCAATAAGCACC GTTTATATGGAACTCTCATCTCTCAGGAGTGAGGATACCGCCGTGTATTTCTGCGCACGACACGGTGCATATTACTCA AACGCTTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTTGTGACTGTTAGTAGC	304
	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGCGAGCAACCCTCAGTTGCAGAGCATCT GAGAGTGTTGATAATGATGGAATACGTTTTCTCCATTGGTATCAACAAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGATTGCTGATC TACCGTGCTTCCAATCGCGAGACTGGCATTCCTGCACGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACACTTACT ATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAACAAGGACCCATACACTTTCGGAGGC GGCACTAAGGTTGAGATCAAA	305
2419-1306	VH	CAAGTTCAGTTGGTGCAAAGCGGGGCAGAAGTGAAGAAACCTGGTGCTTCTGTGAAAGTTTCCTGCAAGGCCAGCGGC TACACCTTTACTGATTACACAATACACTGGGTACGGCAGGCAACTGGGCAAGGATTGGAATGGATGGGGTGGATATAC CCATTGCGAGGGTCTATAAACTACGCACAGAAATTTCAAGGTCGAGTAACAATGACAGCCAACAAATCAATAAGCACC GTTTATATGGAACTCTCATCTCTCAGGAGTGAGGATACCGCCGTGTATTTCTGCGCACGACACGGTGCATATTACTCA AACGCTTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTTGTGACTGTTAGTAGC	304
	VL	GAGATAGTTATGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTGAACGCGCCACCCTGTCCTGCCGTGCTTCC GAATCAGTGGATAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACTGGTACCAACAAAAGCCCGGACAGGCCCCCCGCCTGCTGATA	306

		TATCGTGCATCAACACGAGCAACAGGGATCCCCGCTCGATTTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTACACTTACC ATTTCCTCACTTCAGTCAGAAGATTTCGCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAATAAGGATCCTTACACATTTGGGGGC GGTACAAAAGTCGAGATCAAA	
2419-1310	VH	CAAGTTCAGTTGGTGCAAAGCGGGGCAGAAGTGAAGAAACCTGGTGCTTCTGTGAAAGTTTCCTGCAAGGCCAGCGGC TACACCTTTACTGATTACACAATACACTGGGTACGGCAGGCAACTGGGCAAGGATTGGAATGGATGGGGTGGATATAC CCATTGCGAGGGTCTATAAACTACGCACAGAAATTTCAAGGTCGAGTAACAATGACAGCCAACAAATCAATAAGCACC GTTTATATGGAACTCTCATCTCTCAGGAGTGAGGATACCGCCGTGTATTTCTGCGCACGACACGGTGCATATTACTCA AACGCTTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTTGTGACTGTTAGTAGC	304
	VL	GACATTGTAATGACCCAGTCTCCCGATAGCCTCGCTGTCTCACTCGGAGAACGCGCAACCATCAACTGCAAGTCCTCC CAAAGCGTTGACAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACTGGTACCAGCAGAAACCCGGTCAACCTCCTAAGTTGCTCATT TACCGAGCATCTACCCGCGAGTCAGGAGTACCTGATCGCTTTTCCGGTAGCGGTAGTGGAACAGATTTTACTCTGACC ATTAGTTCACTCCAGGCAGAAGATGTGGCTGTCTACTACTGCCAACAGTCAAATAAAGACCCTTATACCTTCGGTGGG GGTACCAAAGTAGAGATCAAA	318
2419-0806	VH	GAGGTCCAGTTGGTCCAGTCAGGAGCCGAAGTCAAGAAGCCTGGGGAAAGCCTGAAAATAAGTTGCAAAGCTAGTGGA TATACATTTACAGATTATACCATTCATTGGGTCCGGCAAATGCCAGGAAAAGGCTTGGAGTGGATGGGGTGGATTTAT CCCCTCCGAGGCTCAATAAATTATAGTCCTAGTTTTCAGGGGCAGGTAACTATTAGCGCTGATAAAAGTATTTCTACA GTTTATTTGCAGTGGAGTTCATTGAAGGCTAGTGACACCGCTATGTATTTCTGCGCTAGACATGGTGCATATTATTCA AATGCCTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTCGTCACTGTGAGTTCC	307
	VL	GAGATAGTTATGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTGAACGCGCCACCCTGTCCTGCCGTGCTTCC GAATCAGTGGATAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACTGGTACCAACAAAAGCCCGGACAGGCCCCCCGCCTGCTGATA TATCGTGCATCAACACGAGCAACAGGGATCCCCGCTCGATTTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTACACTTACC ATTTCCTCACTTCAGTCAGAAGATTTCGCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAATAAGGATCCTTACACATTTGGGGGC GGTACAAAAGTCGAGATCAAA	306
2419-0205	VH	CAGGTGCAACTTGTTCAGTCAGGGGCTGAAGTAAAGAAGCCAGGCTCATCAGTCAAGGTATCATGCAAAGCATCTGGC TATACATTTACAGATTACACCATTCACTGGGTGAGGCAAGCTCCCGGTCAAGGTCTCGAGTGGATGGGGTGGATATAC CCTCTCAGAGGCTCTATAAATTACGCTCAGAAATTTCAAGGGAGAGTTACAATTACTGCTGATAAAAGTACCAGCACT GCTTATATGGAGCTTTCCTCACTTCGTTCAGAGGACACCGCCGTTTACTTTTGTGCCCGGCATGGTGCCTATTATTCA AATGCCTTCGATTATTGGGGGCAGGGAACTTTGGTCACAGTTTCATCT	308
	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGCGAGCAACCCTCAGTTGCAGAGCATCT GAGAGTGTTGATAATGATGGAATACGTTTTCTCCATTGGTATCAACAAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGATTGCTGATC TACCGTGCTTCCAATCGCGAGACTGGCATTCCTGCACGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACACTTACT ATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAACAAGGACCCATACACTTTCGGAGGC GGCACTAAGGTTGAGATCAAA	305
2419-0406	VH	CAAGTTCAACTTGTCCAAAGTGGGGCTGAAGTTAAAAAACCTGGATCATCAGTCAAGGTTTCATGCAAAGCCAGCGGT TACACATTTACAGACTATACAATACATTGGGTTCGACAGGCTCCCGGGCAAGGGCTCGAATGGATGGGATGGATTTAT CCCCTCAGGGGCTCAATTAACTATGCTGAGAAATTTAAGGGTCGTGTAACACTCACCGCCGATAAATCCACCTCAACC GTATATATGGAGCTTTCTTCTCTTCGCTCTGAAGATACCGCCGTCTATTTCTGCGCACGACACGGGGCATACTATTCT AATGCTTTTGACTACTGGGGACAAGGGACACTTGTGACCGTTAGTAGC	309
	VL	GAGATAGTTATGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTGAACGCGCCACCCTGTCCTGCCGTGCTTCC GAATCAGTGGATAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACTGGTACCAACAAAAGCCCGGACAGGCCCCCCGCCTGCTGATA	306

		TATCGTGCATCAACACGAGCAACAGGGATCCCCGCTCGATTTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTACACTTACC ATTTCCTCACTTCAGTCAGAAGATTTCGCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAATAAGGATCCTTACACATTTGGGGGC GGTACAAAAGTCGAGATCAAA	
2419-0605	VH	CAGGTGCAGTTGGTCCAGAGCGGGGCAGAGGTTAAGAAGCCTGGGGCCTCAGTAAAGGTATCCTGCAAGGCTTCTGGG TACACCTTCACAGATTACACTATTCATTGGGTGCGCCAAGCACCTGGTCAAGGCCTTGAATGGATGGGATGGATTTAC CCCTTGCGAGGGAGTATTAATTATGCACAGAAGTTCCAGGGAAGGGTTACTCTTACCGCCGACAAGTCCACATCAACC GTTTACATGGAGCTTTCCTCTCTCAGGTCCGAAGACACTGCTGTATATTTCTGCGCTCGGCATGGGGCTTATTACAGC AACGCCTTCGATTACTGGGGTCAGGGTACATTGGTCACAGTGTCCAGT	319
	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGCGAGCAACCCTCAGTTGCAGAGCATCT GAGAGTGTTGATAATGATGGAATACGTTTTCTCCATTGGTATCAACAAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGATTGCTGATC TACCGTGCTTCCAATCGCGAGACTGGCATTCCTGCACGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACACTTACT ATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAACAAGGACCCATACACTTTCGGAGGC GGCACTAAGGTTGAGATCAAA	305
2419-0805	VH	GAGGTCCAGTTGGTCCAGTCAGGAGCCGAAGTCAAGAAGCCTGGGGAAAGCCTGAAAATAAGTTGCAAAGCTAGTGGA TATACATTTACAGATTATACCATTCATTGGGTCCGGCAAATGCCAGGAAAAGGCTTGGAGTGGATGGGGTGGATTTAT CCCCTCCGAGGCTCAATAAATTATAGTCCTAGTTTTCAGGGGCAGGTAACTATTAGCGCTGATAAAAGTATTTCTACA GTTTATTTGCAGTGGAGTTCATTGAAGGCTAGTGACACCGCTATGTATTTCTGCGCTAGACATGGTGCATATTATTCA AATGCCTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTCGTCACTGTGAGTTCC	307
	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGCGAGCAACCCTCAGTTGCAGAGCATCT GAGAGTGTTGATAATGATGGAATACGTTTTCTCCATTGGTATCAACAAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGATTGCTGATC TACCGTGCTTCCAATCGCGAGACTGGCATTCCTGCACGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACACTTACT ATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAACAAGGACCCATACACTTTCGGAGGC GGCACTAAGGTTGAGATCAAA	305
2419-0105	VH	CAAGTGCAGTTGGTCCAGAGTGGAGCAGAGGTGAAGAAGCCTGGTGCTTCCGTCAAGGTGAGTTGCAAGGCATCTGGT TATACTTTCACTGACTACACAATTCATTGGGTCAGGCAGGCCCCTGGACAGGGACTGGAATGGATGGGATGGATCTAT CCACTTAGAGGATCAATCAACTATGCTCAAAAGTTCCAGGGTCGTGTAACAATGACCGCAGACAAAAGTATCTCAACT GTATACATGGAATTGTCCCGATTGAGGAGCGACGACACAGCCGTATATTATTGTGCCAGGCACGGAGCCTACTACAGT AATGCCTTCGACTACTGGGGGCAGGGCACCCTTGTTACCGTGTCCAGC	310
	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGCGAGCAACCCTCAGTTGCAGAGCATCT GAGAGTGTTGATAATGATGGAATACGTTTTCTCCATTGGTATCAACAAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGATTGCTGATC TACCGTGCTTCCAATCGCGAGACTGGCATTCCTGCACGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACACTTACT ATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAACAAGGACCCATACACTTTCGGAGGC GGCACTAAGGTTGAGATCAAA	305
2419-1204	VH	CAAGTGCAGCTCGTTCAGTCTGGCGCAGAAGTGAAGAAGCCAGGAGCTTCCGTTAAAGTGTCCTGTAAAGCCTCTGGA TATACATTCACAGATTATACAATTCACTGGGTGAGACAAGCAACCGGTCAAGGTCTCGAATGGATGGGCTGGATATAC CCCCTCCGAGGTTCCATCAACTACGCTCAAAAATTCCAAGGACGAGTCACTATGACAGCAAACAAGAGTTCCTCCACT GTATATATGGAACTCTCTAGTTTGCGCTCTGAAGACACCGCCGTGTACTTCTGTGCCAGGCACGGCGCATACTATTCT AATGCATTTGACTATTGGGGGCAGGGCACATTGGTAACAGTTAGTTCC	311
	VL	GAAATTGTAATGACCCAGAGCCCCGCCACCCTTAGTGTGTCCCCAGGCGAGAGGGCCACTCTTTCTTGCCGCGCAAGC GAATCCGTAGACAACGATGGTATAAGATTTTTGCATTGGTATCAGCAAAAGCCAGGCCAGGCACCCCGGCTTCTCATC	312

		TACAGAGCTAGCACCCTCGAAACTGGAATCCCCGCTCGTTTTTCAGGATCTGGTAGCGGAACAGAATTTACTTTGACA ATTAGTAGTTTGCAGTCAGAGGACTTTGCTGTCTATTATTGCCAGCAGTCTAATAAAGATCCATACACCTTCGGCGGA GGGACCAAAGTAGAGATTAAA	
2419-1210	VH	CAAGTGCAGCTCGTTCAGTCTGGCGCAGAAGTGAAGAAGCCAGGAGCTTCCGTTAAAGTGTCCTGTAAAGCCTCTGGA TATACATTCACAGATTATACAATTCACTGGGTGAGACAAGCAACCGGTCAAGGTCTCGAATGGATGGGCTGGATATAC CCCCTCCGAGGTTCCATCAACTACGCTCAAAAATTCCAAGGACGAGTCACTATGACAGCAAACAAGAGTTCCTCCACT GTATATATGGAACTCTCTAGTTTGCGCTCTGAAGACACCGCCGTGTACTTCTGTGCCAGGCACGGCGCATACTATTCT AATGCATTTGACTATTGGGGGCAGGGCACATTGGTAACAGTTAGTTCC	311
	VL	GACATTGTAATGACCCAGTCTCCCGATAGCCTCGCTGTCTCACTCGGAGAACGCGCAACCATCAACTGCAAGTCCTCC CAAAGCGTTGACAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACTGGTACCAGCAGAAACCCGGTCAACCTCCTAAGTTGCTCATT TACCGAGCATCTACCCGCGAGTCAGGAGTACCTGATCGCTTTTCCGGTAGCGGTAGTGGAACAGATTTTACTCTGACC ATTAGTTCACTCCAGGCAGAAGATGTGGCTGTCTACTACTGCCAACAGTCAAATAAAGACCCTTATACCTTCGGTGGG GGTACCAAAGTAGAGATCAAA	318
2419-1406	VH	CAAGTTCAGTTGGTGCAAAGCGGGGCAGAAGTGAAGAAACCTGGTGCTTCTGTGAAAGTTTCCTGCAAGGCCAGCGGC TACACCTTTACTGATTACACAATACACTGGGTACGGCAGGCAACTGGGCAAGGATTGGAATGGATGGGGTGGATATAC CCATTGCGAGGGTCTATAAACTACGCACAGAAATTTCAAGGTCGAGTAACAATGACAGCCGACAAATCAATAAGCACC GTTTATATGGAACTCTCATCTCTCAGGAGTGAGGATACCGCCGTGTATTTCTGCGCACGACACGGTGCATATTACTCA AACGCTTTCGACTATTGGGGCCAGGGCACCCTTGTGACTGTTAGTAGC	313
	VL	GAGATAGTTATGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTGAACGCGCCACCCTGTCCTGCCGTGCTTCC GAATCAGTGGATAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACTGGTACCAACAAAAGCCCGGACAGGCCCCCCGCCTGCTGATA TATCGTGCATCAACACGAGCAACAGGGATCCCCGCTCGATTTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTACACTTACC ATTTCCTCACTTCAGTCAGAAGATTTCGCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAATAAGGATCCTTACACATTTGGGGGC GGTACAAAAGTCGAGATCAAA	306
2419-1205	VH	CAAGTGCAGCTCGTTCAGTCTGGCGCAGAAGTGAAGAAGCCAGGAGCTTCCGTTAAAGTGTCCTGTAAAGCCTCTGGA TATACATTCACAGATTATACAATTCACTGGGTGAGACAAGCAACCGGTCAAGGTCTCGAATGGATGGGCTGGATATAC CCCCTCCGAGGTTCCATCAACTACGCTCAAAAATTCCAAGGACGAGTCACTATGACAGCAAACAAGAGTTCCTCCACT GTATATATGGAACTCTCTAGTTTGCGCTCTGAAGACACCGCCGTGTACTTCTGTGCCAGGCACGGCGCATACTATTCT AATGCATTTGACTATTGGGGGCAGGGCACATTGGTAACAGTTAGTTCC	311
	VL	GAGATAGTAATGACTCAGTCTCCCGCTACACTTAGTGTAAGCCCAGGGGAGCGAGCAACCCTCAGTTGCAGAGCATCT GAGAGTGTTGATAATGATGGAATACGTTTTCTCCATTGGTATCAACAAAAACCAGGGCAGGCCCCCAGATTGCTGATC TACCGTGCTTCCAATCGCGAGACTGGCATTCCTGCACGTTTCAGCGGCAGCGGCTCCGGAACCGAGTTTACACTTACT ATTAGCTCACTCCAGTCTGAAGACTTCGCTGTGTATTACTGTCAGCAATCCAACAAGGACCCATACACTTTCGGAGGC GGCACTAAGGTTGAGATCAAA	305
2419-0206	VH	CAGGTGCAACTTGTTCAGTCAGGGGCTGAAGTAAAGAAGCCAGGCTCATCAGTCAAGGTATCATGCAAAGCATCTGGC TATACATTTACAGATTACACCATTCACTGGGTGAGGCAAGCTCCCGGTCAAGGTCTCGAGTGGATGGGGTGGATATAC CCTCTCAGAGGCTCTATAAATTACGCTCAGAAATTTCAAGGGAGAGTTACAATTACTGCTGATAAAAGTACCAGCACT GCTTATATGGAGCTTTCCTCACTTCGTTCAGAGGACACCGCCGTTTACTTTTGTGCCCGGCATGGTGCCTATTATTCA AATGCCTTCGATTATTGGGGGCAGGGAACTTTGGTCACAGTTTCATCT	308
	VL	GAGATAGTTATGACTCAGTCTCCCGCCACACTTTCAGTAAGTCCCGGTGAACGCGCCACCCTGTCCTGCCGTGCTTCC GAATCAGTGGATAATGACGGCATTAGGTTTTTGCACTGGTACCAACAAAAGCCCGGACAGGCCCCCCGCCTGCTGATA	306

		TATCGTGCATCAACACGAGCAACAGGGATCCCCGCTCGATTTAGTGGATCCGGAAGCAGGACCGAATTTACACTTACC ATTTCCTCACTTCAGTCAGAAGATTTCGCCGTTTACTACTGTCAGCAGTCAAATAAGGATCCTTACACATTTGGGGGC GGTACAAAAGTCGAGATCAAA	
2621	VH	GAGGTCCAGCTTCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGTCCTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGACTTCTGGA TATACTTTCACAAGCTACGGTATAAACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAGGGCCTGGAATGGATTGGATATATTTAT ATTGGAAATGGTTATGCTGAGTACAATGAGAGGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTTCAGACACATCCTCCAGCACA GCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAATCTATTTCTGTGCACTATACTATCCCTGGTTTACT TACTGGGGCCAGGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA	75
	VL	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTTTCTGCATCTGTGGGAGATTCTGTCACCATCACATGTCGAGCAAGT GAGAATATTTACAGTTATTTAGCATGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTGGTCTATAATGCAAAA ACCTTAGCTGAAGGTGTGCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACACAGTTTTCTCTGAAGATCAACAGCCTG CAGCCTGAAGATTTTGGGAATTATTACTGTCAACATCATTATGATACTCCGTTCACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTG GAAATAAAA	76
2922	VH	CAGGTTCAGCTGCACCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGTTGTCCTGCAAGACTTCTGGC TACACCTTCACAAGCTACGATGTCTTCTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAGGGACTTGAGTGGATTGGATGGATTTAT CCTAGAGATAGTAGTACTAAATACAATGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACACATCCTCCAGCACA GCATACATGGAGCTCCACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAAAGAGGGGTATGATTATGAC AAGAGGGGCTTTGACTACTGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA	77
	VL	GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCATCATCTCCTGCAAGGCCAGC CAAAGTGTCAGTTTTGCTGGTACTAATTTAATGCACTGGTACCAACAGAGACCAGGGCAGCAACCCAAACTCCTCATC TATCGTGCATCCAACCTAGAACCTGGGGTTCCTACCAGGTTTAGTGGCAGTGGGTCTAGGACAGACTTCACCCTCAAT ATCCATCCTGTGGAGGAAGATGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCAAAGTAGGGAATATCCGTGGACGTTCGGTGGA GGCACCAAGCTGGAAATCAAA	78
3125	VH	CAGGTTCAACTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGACGCTGTCCTGCAAGGCTTCGGGC TACACTTTTACTGACTATGAAATGCACTGGGTGAAGCAGACACCTGTGCATGGCCTGGAATGGATTGGAGCTATTGAT CCTGAAACTGGTGGTACTGCCTACAATCAGAGGTTCAAGGGCAAGGCCATACTGACTACAGACAAATCCTCCATCACA GCCTACATGGAGCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTATTACTGTACAAGATGGAATGATGGCGACTAC TGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA	79
	VL	GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTGTCTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCAGCCTCCATTTCTTGCAAGTCAAGT CAGAGCCTCTTATACAGTAATGGAAAGACATATTTGAATTGGTTTCAACAGAGGCCTGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTA ATGTATCAGGTGTCCAAACTGGACCCTGGCATCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGAAACAGATTTTACACTT AAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATTTGGGACTTTATTACTGCTTGCAAGGTACATATTATCCGTACACGTTCGGA GGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA	80
3327	VH	GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTTCTGGT TACTCCTTTACTGGCTACTTTATGAACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGACGTATTAAT CCTTACAATGGTGATACTTTCTACAACCAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACATTGACTGTAGACAAATCCTCTAGCACA GCCCACATGGAGCTCCGGAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCACTCTATTATTGTGCAAGCGAAGGTGATGGTTACTAC TGGTACTTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	81
	VL	GACATTGTGCTGACCCAATCTCCAGCTTCTTTGGCTGTGTCTCTAGGGCAGAGGGCCACCATCTCCTGCAGAGCCAGC GAAAGTGTTGATAATTATGGCATTAGTTTTATGAACTGGTTCCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATC	82

		TATGCTGCATCCAACCAAGGATCCGGGGTCCCTGCCAGGTTTAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCAGCCTCAAC ATCCATCCTATGGAGGAGGATGATACTGCAATGTATTTCTGTCAGCAAAGTAAGGAGGTTCCTCGGACGTTCGGTGGA GGCACCAAGCTGGAAATCAAA	
3525	VH	CAGGTTCAACTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCTTCGGGC TACACATTTACTGACCATGAAATGCACTGGGTGAGACAGACACCTGTGCATGGCCTGGAATGGATTGGAGTTATTGAT CCTGACACTGGTGATACTACCTACAATCAGAAATTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACA GCCTACATGGACCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTTTTACTGTACACGGTGGACTGGGGGGGACTAC TGGGGCCATGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA	83
	VL	GATGTTGTGATGACCCAGACTCCACTGTCTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCAGCCTCCATTTCTTGCAAGTCAAGT CAGAGCCTCTTATACAGTAATGGAAAGACATATTTGAATTGGTTTCAACAGAGGCCTGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTA ATGTATCAGGTGTCCAAACTGGACCCTGGCATCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGAAACAGATTTTACACTT AAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAAGATTTGGGACTTTATTACTGCTTGCAAGGTACATATTATCCGTACACGTTCGGA GGGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA	80
3530	VH	CAGGTTCAACTGCAGCAGTCTGGGGCTGAGCTGGTGAGGCCTGGGGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCTTCGGGC TACACATTTACTGACCATGAAATGCACTGGGTGAGACAGACACCTGTGCATGGCCTGGAATGGATTGGAGTTATTGAT CCTGACACTGGTGATACTACCTACAATCAGAAATTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACA GCCTACATGGACCTCCGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCGTCTTTTACTGTACACGGTGGACTGGGGGGGACTAC TGGGGCCATGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA	83
	VL	GATGCTGTGATGACCCAGACTCCACTGTCTTTGTCGGTTACCATTGGACAACCAGCCTCTATCTCTTGCAAGTCGAGT CAGAGCCTCTTATATAGTGATGGAAAGACATATTTGAATTGGTTCCAACAGAGGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCGCCTA ATGTATCAGGTGTCCAAACTGGACCCTGGCATCCCTGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGAGACAGATTTTACACTT AAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATTTGGGAGTTTATTACTGCTTGCAAGGTACATATTATCCGTATACGTTCGGA TCGGGGACCAAGCTGGAAATAAAA	84
4035	VH	CAGGTGCAGCTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCCATCACCTGCACAGTCTCTGGT TTCTCATTAACCATCTATGATGTACACTGGGTTCGCCAGTCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTGATATGG AGTGATGGAAGCACAGACTATAATGCAGCTTTCATATCTAGACTGAGCATCAGCAAGGACAACTCCAAGAGCCAAGTT TTCTTTAAAATGAACAGTCTGCAAGCTGATGACACAGCCATATACTACTGTGCCAGAAATTGGGTCGACCAGGCCTGG TTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA	173
	VL	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTATCTGCATCTGTGGGAGAAACTATCACCATCACATGTCGAGCAAGT AAGAATATTTACAGTTATTTAGCATGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTGGTCTATAATGCAAAA ACCTTACCAGAAGGTGTGCCATCAAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACACAGTTTTCTCTGAAGATCAACAGCCTG CAGCCTGAAGATTTTGGGAGTTATTACTGTCAACATCATTATGGTACTCCGCTCACGTTCGGTGCTGGGACCAAGCTG GAGCTGAAA	174
4035-062	VH	CAGGTACAACTCCAGGAATCCGGGCCTGGGCTCGTCAAACCAAGCGAAACACTCTCTCTCACCTGCACCGTTTCTGGG TTTTCTCTTACTATCTATGACGTACATTGGGTAAGGCAACCACCCGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGTGTAATCTGG TCAGATGGATCTACAGACTACAACCCATCCCTTAAAAGCAGGGTGACCATTTCTAAGGACACTTCCAAGAACCAAGTA TCCCTTAAATTGTCCTCTGTAACCGCAGCAGACACCGCAGTTTACTACTGCGCACGAAATTGGGTTGACCAAGCATGG TTTGCATATTGGGGACAGGGAACTCTTGTCACTGTGTCTTCA	299
	VL	GATATTCAAATGACCCAATCCCCCTCATCACTTTCAGCATCTGTCGGTGATCGGGTCACCATTACTTGCAGAGCCAGT AAGAATATCTACAGCTACCTGGCTTGGTATCAGCAAAAACCTGGTAAGGCCCCTAAACTTCTCGTTTACAATGCTAAG	300

		ACCCTTCCCGAGGGAGTTCCTTCCAGGTTTTCCGGTAGCGGGAGTGGAACAGATTTCACCTTGACTATTTCTAGCTTG CAGCCCGAGGATTTCGCTACATACTACTGCCAGCATCACTATGGAACCCCCCTGACCTTCGGTCAGGGAACCAAGCTC GAGATCAAA	
3934	VH	CAGGTCCAACTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGAGCTTCAGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCTGCTGGC TACATCTTCACTGACTATACTATAAACTGGGTGAAGCAGAGTCCTGGACAGGGACTTGAGTGGATTGGATGGATTTAT CCTGGAAGTGGTAATCGTAAATACAATGACAAGTTCAAGGGCAAGGCCACAATGACTGCAGACAAATCCTCCAGCACA GCCTACATGCAGCTCAGCAGCCTGACCTCTGAGGATTCTGCGGTCTATTTCTGTGCAAGAGAGAGTAACTACGTGGGG TACTATGCTATGGACTATTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA	175
	VL	GATGTTTTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGCAGATCTAGT CAGAGCGTTGTAAATAGTAATGGAAACACCTATTTAGAATGGTACCTGCAGAAACCAGGCCAGTCTCCAAATCTCCTG ATCTACAAAGTTTCCAATCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCGGGGACAGATTTCACACTC AAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTACTGTTTTCAAGGTTCACATGTTCCGTGGACGTTCGGT GGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA	176
3833	VH	CAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAGCTGGTAAGGCCTGGGACTTCAGTGAAGATGTCCTGCAAGGCTGCTGGA TACACCTTCACAAACTACTGGATAGGTTGGGTAAAGCAGAGGCCTGGACATGGCCTTGAGTGGATTGGAGATATTTAC CCTGGAGGTATAGGAGGTGGTTATACTAAGTACAATGAGAAGTTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGCAGACACATCC TCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCGGCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCCATCTATTTCTGTTCAAGATCGGAAACT GGACGGGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA	177
	VL	GACATCCAGATGACACAGTCTCCATCCTCACTGTCTGCATCTCTGGGAGGCAAAGTCACCATCACTTGCAAGGCAAGC CAAGACATTAATAAGTATATAGCTTGGTACCAACACAAGCCTGGAAAAGGTCCTAGGCTGCTCATACATTACACATCT ACATTAAAGCCAGGCATCCCATCAAGGTTCAGTGGAAGTGGGTCTGGGAGAGATTATTCCTTCAGCATCAGTGACCTG GAGCCTGAAGATATTGCAACTTATTATTGTCTACAGTATGATAATCTGAACACGTTCGGAGGGGGGACCAAGCTGGAA ATAAAA	178
3631	VH	GAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCTTCTGGT TATTCATTCACTGACTACAACATCTACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGATATATTGAT CCTTCCAATGGTGGTCCTGGCTACAACCAGAAGTTCAGGGGCAAGGCCACATTGACTGTTGACAAGTCCTCCAGCACA GCCTTCCTGCATCTCAACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAAGGGACAACTACGGCTCG GGGACTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA	179
	VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTCAGCATCACCTGTAAGGCCAGT CAGAATGTGGGTACTGATGTATCCTGGTATCAACAGAAACCAGGGAAATCTCCTAAACCACTGATTTACTGGGCATCA AACCGGTTCACTGGAGTCCCTGATCGCTTCATAGGTAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAATGTG CAGTCTGAAGACTTGGCAGATTATTTCTGTGAGCAATATAGCATCTATCCGCTCACGTTCGGTGCTGGGACCAAGCTG GAGCTGAAA	180
3732	VH	GAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGGACCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCGTCAGTGAAGGTATCCTGCAAGGCTTCTGGT TACTCATTCACTGACGACAACATGTACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGATATATTGAT CCTCTCAATGGTGGTACTGGCTACAACCAGAAATTCAAGGGCAAGGCCACACTGACTGTTGACAAGTCCTCCAGCACA GCCTTCCTGCATCTCAACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAAGGGACAACTACGCCACG GGGACTATGGACTACTGGGGTCAAGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA	181
	VL	GACATTGTGATGACCCAGTCTCAAAAATTCATGTCCACATCAGTAGGAGACAGGGTCAGCATCACCTGCAAGGCCAGT AAGAATGTGGGTACTGATGTATCCTGGTATCAACAGAAACCAGGGAAATCTCCTAAACCACTGATTTACTGGGCATCA	182

		AACCGGTTCACTGGAGTCCCTGATCGCTTCACAGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAACAATGTG CAGTCTGAAGACTTGGCAGATTATTTCTGTGAGCAATATAGCAGCTATCCGCTCACGTTCGGTGCTGGGACCAAGCTG GAGCTGAAA	
4338	VH	GAGGTCCAGCTGCAGCAGTCTGGCCCTGAGCTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTTCTGGA TACACATTCACTGACTACAACATGGACTGGGTGAAGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTTAT CCTATCAATGGTTATACTGGCTACAACCAGAGGTTCAAGAACAAGGCCACATTGACTGTAGACAAGTCCTCCAGCACA GCCTACATGGAACTCCACAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTACTGCGCAAGAGATAGTAACTACGTTGGC TGGTACTTCGATGTCTGGGGCGCAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA	183
	VL	GATGTTGTGATGACCCAAACTCCACTCTCCCTGCCTGTCAGTCTTGGAGATCAAGCCTCCATCTCTTGCAGATCTAGT CAGAGCCTTGTACACAGTAATGGAAACACCTATTTACATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGCCAGTCTCCAAAGCTCCTG ATCTACAAAGTTTCCAACCGATTTTCTGGGGTCCCAGACAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGGGACAGATTTCACATTC AAGATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGATCTGGGAGTTTATTTCTGCTCTCAAAGTACACATGTTCCTCGGACGTTCGGT GGAGGCACCAAGCTGGAAATCAAA	184
	VL	GACATTGTGCTGACACAGTCTCCTGCTTCCTTAACTGTATCTCTGGGGCAGAGGGCCACCTTCTCATGCAGGGCCAGC AAAAGTGTCAGTACATCTGGCTATAGTTATATGCACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATC TATTTTACATCCGACCTAGAACCTGGGGTCCCTGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACCCTCAAC ATCCATCCTGTGGAGGAGGAGGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCACAGTAGGGAGCTTCCGTACCCCTTCGGAGGG GGGACCAAGTTGGAAATAAAA	185
4540	VH	caggtccagctacagcagtctggacctgagctggtgaagcctggggcttcagtgaagatatcctgcaaggcttctggc tacaccttcgctgactactatataaactgggtgaagcagaggcctggacagggacttgagtggattggatggatttttt cctggaagtggtagtacttactacaatgagaagttcaagggcaaggccacacttactgtagacaaatcctccagcaca gcctacatgttgctcagcagcctgacctctgaggactctgcggtctatttctgtgcaagaggggactccggtagggct atggactactggggtcaaggaacctcagtcaccgtctcctca	186
	VL	gacatccagatgacacagtctccatcctcactgtctgcatctctgggaggcaaagtcaccatcacttgcaaggcaagc caagacattaacaaatatatagcttggtaccaacacaagcctggaaaaggtcctaggctgctcatacattacacatct acattacagtcaggcatcccatcaaggttcagtggaagtgggtctgggagagattattccttcagcatcagcaacctg gagcctgaagataatgcaacttattattgtctacagtatgataatcttctcacgttcggtgctgggaccaagctggag ctgaaa	187
4540-063	VH	CAAGTCCAGCTCGTACAGAGCGGGGCAGAGCTGAAGAAGCCTGGGGCCTCCGTCAAGGTCTCCTGTAAGGCTTCTGGT TACACATTTGCCGACTACTACATGAACTGGGTACGGCAAGCCCCAGGTCAAGGGCTGGAATGGATGGGATGGATTTTT CCAGGGAGCGGCAGCACTTACTACAACCAGAAATTTCAAGGTCGTGTGACAATGACCGTGGATAAAAGCAGCTCTACA GCTTACATGGAGCTTTCCCGCTTGAGGTCCGATGATACTGCCGTATATTATTGTGCCCGTGGTGACTCAGGTAGGGCC ATGGACTATTGGGGACAGGGCACCCTCGTGACCGTGTCCAGC	301
	VL	GATATCCAGATGACACAATCCCCTTCATCCTTGAGCGCATCAGTTGGCGACAGGGTCACCATAACTTGTCAGGCTAGT CAGGATATTAACAAGTACCTGGCTTGGTATCAACACAAGCCTGGAAAGGCCCCCAAATTGCTGATTCACTACACCTCT ACATTGGAAACTGGCGTACCCAGTCGCTTTTCTGGGAGTGGAAGCGGAACTGATTTCACTTTCACTATATCCAGTCTT CAGCCAGAAGATATCGCAACTTACTATTGTCTTCAGTATGATAACTTGCTTACTTTCGGAGGAGGGACCAAAGTTGAA ATCAAG	302
4540-033	VH	CAGGTGCAGTTGGTCCAATCCGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTCTGTTAAAGTTAGTTGCAAGGCATCAGGC TACACCTTCGCTGACTACTACATCAACTGGGTTAGACAGGCCCCCGGGCAGGGGTTGGAGTGGATGGGTTGGATTTTT	303

		CCAGGATCAGGTTCAACATATTACGCACAAAAACTGCAAGGTAGAGTAACCATGACAACTGATACTAGCACCTCCACA GCCTATATGGAACTCCGCTCTCTCAGGAGTGACGATACAGCCGTTTATTACTGCGCCCGTGGGGATTCAGGCCGTGCA ATGGATTACTGGGGTCAAGGGACCCTCGTGACCGTAAGTTCA	
	VL	GATATCCAGATGACACAATCCCCTTCATCCTTGAGCGCATCAGTTGGCGACAGGGTCACCATAACTTGTCAGGCTAGT CAGGATATTAACAAGTACCTGGCTTGGTATCAACACAAGCCTGGAAAGGCCCCCAAATTGCTGATTCACTACACCTCT ACATTGGAAACTGGCGTACCCAGTCGCTTTTCTGGGAGTGGAAGCGGAACTGATTTCACTTTCACTATATCCAGTCTT CAGCCAGAAGATATCGCAACTTACTATTGTCTTCAGTATGATAACTTGCTTACTTTCGGAGGAGGGACCAAAGTTGAA ATCAAG	302
4237	VH	CAGGCGCACCTGAAGGAGTCAGGACCTGGCCTGGTGGCGCCCTCACAGAGCCTGTCCATCACCTGCACAGTCTCTGGT TTCTCATTAACCGACTATGATGTACACTGGGTTCGCCAGTCTCCAGGAAAGGGTCTGGAGTGGCTGGGAGTGATATGG AATGATGGAAGCACAGACTATAATACAGCTTTCATATCTAGACTGACCATCAGCAAGGACAACTCCAAGAGCCAAGTT TTCTTTAAAATGAACAGTCTGCAAGCTGATGACACAGCCATATACTACTGTGCCAGAAATTGGTATGGTGGCTACTGG TTTGCTTACTGGGGCCAAGGGACTCTGGTCACTGTCTCTGCA	188
	VL	GACATCCAGATGACTCAGTCTCCAGCCTCCCTATCTGCATCTGCGGGAGAAACTGTCACCATCACATGTCGATCAAGT GAGAATATTTACAGTTATTTAGCATGGTATCAGCAGAAACAGGGAAAATCTCCTCAGCTCCTAGTCTATAATGCAAAT GCCTTAGCAGAAGGTGTGCCATCGAGGTTCAGTGGCAGTGGATCAGTCACACAGTTTTCTCTGAAGATCAACAGCCTG CAGCCTGAAGATTTTGGGAGTTATTACTGTCAACATCATTATGGTACTCCATTCACGTTCGGCTCGGGGACAAAGTTG GAAATAAAA	189
4439	VH	GAGATCCAGCTGCAGCAGTCTGGAGCTGAACTGGTGAAGCCTGGGGCTTCAGTGAAGATATCCTGCAAGGCTTCTGAT TACTCATTCACTGGCTACAACATGAACTGGGTGATGCAGAGCCATGGAAAGAGCCTTGAGTGGATTGGAAATATTCAT CCTTACTATGGTGGTACTAGCTTCAATCAGAAGTTCATGGGCAAGGCCACATTGACTGCAGACAAATCTTCCAGCACA GCCTACATGCAGCTCAACAGCCTGACATCTGAAGACTCTGCAGTCTATTACTGTGCAAGAGAGAGAAGTAACTTCCAT GCTCTGGACTACTGGGGTCAGGGAACCTCAGTCACCGTCTCCTCA	297
	VL	GACATTGTGCTGACACAGTCTCCTGCTTCCTTAACTGTATCTCTGGGGCAGAGGGCCACCTTCTCATGCAGGGCCAGC AAAAGTGTCAGTACATCTGGCTATAGTTATATGCACTGGTACCAACAGAAACCAGGACAGCCACCCAAACTCCTCATC TATTTTACATCCGACCTAGAACCTGGGGTCCCTGCCAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACCCTCAAC ATCCATCCTGTGGAGGAGGAGGATGCTGCAACCTATTACTGTCAGCACAGTAGGGAGCTTCCGTACCCCTTCGGAGGG GGGACCAAGTTGGAAATAAAA	298

Tabla 5. Las secuencias de aminoácidos de la región variable de cadena pesada (VH) y la región variable de cadena ligera (VL) de anticuerpos anti-APRIL humanizados ilustrativos, se proporcionan de la siguiente manera:

Cadena de Anticuerpo	Secuencia de aminoácidos	SEQ ID NO
>Hu_2218_VH01	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGYYWNWIRQHPGKGLEWIGYISYDGYNNYNPSLKNRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARYYDYEDWYFGVWGQGTMVTVSS	190
>Hu_2218_VH02	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGYYWSWIRQHPGKGLEWIGYISYDGYTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARYYDYEDWYFGVWGQGTMVTVSS	191
>Hu_2218_VH03	QVQLQESGPGLVKPSQTLSLTCTVSGYSITSGYYWNWIRQHPGKGLEWIGYISYDGYNNYNPSLKSRVTISRDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARYYDYEDWYFGVWGQGTMVTVSS	192
>Hu_2218_VH04	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYISYDGYNNYNPSLKNRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTTVTVSS	193
>Hu_2218_VH05	QVQLQQWGAGLVKPSETLSLTCAVYGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYISYDGYNNYNPSLKNRVTISRDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTTVTVSS	194
>Hu_2218_VH06	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYISYDGYNNYNPSLKNRVTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTTVTVSS	195
>Hu_2218_VH07	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGYSITSGYYWNWIRQPPGKGLEWIGYISYDGYNNYNPSLKNRVTISRDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTTVTVSS	196
>Hu_2218_VH08	QVQLQESGPGLMKPSETLSLTCSVSGYSITSGYYWSWIRKPPGKGLEYIGYVSYDGSTYYNPSLKSRVTISVDTSKNRF SLKLNSVTAADTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGILVTVSS	197
>Hu_2218_VH09	QVQLQESGPGLMKPSETLSLTCSVSGYSITSGYYWNWIRKPPGKGLEWIGYISYDGYNNYNPSLKSRVTISRDTSKNRF SLKLNSVTAADTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGILVTVSS	198
>Hu_2218_VH10	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSGYYWNWIRQAPGKGLEWVASISYDGYNNYNPSVKGRITISRDDSKNTF YLQMNSLRAEDTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTLVTVSS	199
>Hu_2218_VH11	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGYSITSGYYWNWIRQAPGKGLEWVAYISYDGYNNYNPSVKGRITISRDTSKNTF YLQMNSLRAEDTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTLVTVSS	200
>Hu_2218_VH12	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGYSITSGYYWNWVRQAPGKGLEWVAYISYDGYNNYNPSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCANYYDYEDWYFGVWGQGTMVTVSS	201
>Hu_2218_VL01	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVSIIGTNSIHWYQQKPGQAPRLLIYHASNLETGIPARFSGSGPGTDFTLTI SSLEPEDFAVYYCLQSRKIPYTFGQGTKLEIK	202
>Hu_2218_VL02	DIVLTQSPASLAVSPGQRATITCRASESVSIIGTNSIHWYQQKPGQPPKLLIYHASNLETGVPARFSGSGSGTDFTLTI NPVEANDTANYYCLQSRKIPYTFGGGTKLEIK	203
>Hu_2218_VL03	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSIIGTNSLHWYQQKPGQAPRLLIYHASQSISGIPARFSGSGSGTEFTLTI SSLQSEDFAVYYCQQSRKIPYTFGGGTKVEIK	204
>Hu_2218_VL04	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSIIGTNSIHWYQQKPGQAPRLLIYHASNLETGIPARFSGSGSRTEFTLTI SSLQSEDFAVYYCLQSRKIPYTFGGGTKVEIK	205
>Hu_2218_VL05	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVSIIGTNSMNWYQQKPGKAPKLLIYHASYLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTI SSLQPEDFATYYCLQSRKIPYTFGQGTKVEIK	206
>Hu_2218_VL06	DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVSIIGTNSMHWYQQKPGKAPKLLIYHASNLESGVPSRFSGSGSRTDFTLTI	207

	SSLQPEDFATYYCLQSRKIPYTFGQGTKVEIK	
>Hu_2218_VL07	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASESVSIIGTNSMHWYQQKPGKAPKLLIYHASNLESGVPSRFSGSGSGTDFTFTI SSLQPEDIATYYCLQSRKIPYTFGQGTKVEIK	208
>Hu_2419_VH01	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIHWVRQAPGQGLEWMGWIYPLRGSINYNEKFKDRVTSTRDTSISTA YMELSRLRSDDTVVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS	209
>Hu_2419_VH02	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYYMHWVRQAPGQGLEWMGRIYPLRGSTNYAQKFQGRVTSTRDTSISTA YMELSRLRSDDTVVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS	210
>Hu_2419_VH03	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYTIHWVRQAPGQGLEWMGWIYPLRGSINYNEKFKDRVTMTADTSSSTA YMELSRLRSDDTVVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS	211
>Hu_2419_VH04	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCEASGYTFTDYTIHWVRQAPGKGLEWMGWIYPLRGSINYNEKFKDRVTMTADTSTDTA YMELSSLRSKDTAVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS	212
>Hu_2419_VH05	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTDYTMYWVKQAPGQGLEWIGEIYPLRGSINFNEKFKSKATLTVDKSASTA YMELSSLRSEDTAVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS	213
>Hu_2419_VH06	QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTDYTMHWVKQAPGQGLEWIGEIYPLRGSINFNEKFKSKATLTVDKSASTA YMELSSLRSEDTAVYYCARHGAYYSNAFDYWGQGTLVTVSS	214
>Hu_2419_VL01	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQAPRLLIYRASNLESGIPARFSGSGPGTDFTLTI SSLEPEDFAVYYCQQSNKDPYTFGQGTKLEIK	215
>Hu_2419_VL02	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQAPRLLIYRASNLESGIPARFSGSGPGTDFTLTI SSLEPEDVAVYYCQQSNKDPYTFGQGTKLEIK	216
>Hu_2419_VL03	DIVMTQSPASLAVSLGERATINCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLESGVPDRFSGSGSRTDFTLTI SSLQAEDVAVYYCQQSNKDPYTFGGGTKVEIK	217
>Hu_2419_VL04	DIVMTQSPASLAVSLGERATINCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLESGVPDRFSGSGSRTDFTLTI NSLQAEDVAVYYCQQSNKDPYTFGGGTKVEIK	218
>Hu_2419_VL05	DIVLTQSPATLSVSPGERATISCRASESVDNDGIRFMHWYQQKPGQPPKLLIYRASNLESGVPARFSGSGSRTDFTLTI SSVEPEDFATYYCQHSWEIPPTFGGGTKLEIK	219
>hu_4035_VH01	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLTIYDVHWVRQAPGKGLEWVAVIWSDGSTDYNAAFISRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	220
>hu_4035_VH02	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLTIYDVHWVRQAPGKGLEWVGVIWSDGSTDYNAAFISRFTISKDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	221
>hu_4035_VH03	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSLTIYDVHWVRQAPGKGLEWVAVIWSDGSTDYADSVKGRFTISKDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	222
>hu_4035_VH04	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAVSGFSLTIYDVHWVRQAPGKGLEWVGVIWSDGSTDYADSVKGRFTISKDNSKNTVY LQMNSLRAEDIAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	223
>hu_4035_VH05	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTIYDVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNAAFISRVTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	224
>hu_4035_VH06	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTIYDVHWVRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPSLKSRVTISKDTSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	225
>hu_4035_VH07	QVQLQESGPGLMKPSETLSLTCSVSGDSITIYDWHWIRQPPGKGLEWIGVVWSDGSTDYNPSLKSRVTISVDTSKNRFS LKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	226
>hu_4035_VH07	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTIYDVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPSLKSRVTISKDNSKNQFS	227

	LKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	
>hu_4035_VH09	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGFSLTIYDVHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPSLKSRVTISKDTSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	262
>hu_4035_VH10	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITIYDWHWVRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPSLKSRVTISKDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	263
>hu_4035_VH11	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITIYDWHWVRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPSLKSRVTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	264
>hu_4035_VH12	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSITIYDWHWIRQPPGKGLEWIGVIWSDGSTDYNPSLKSRVTISVDTSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARNWVDQAWFAYWGQGTLVTVSS	265
>hu_4035_VL01	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKNIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKTLPEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQHHYGTPLTFGQGTKLEIK	228
>hu_4035_VL02	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKNIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNAKTLPEGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQHHYGTPLTFGQGTKLEIK	229
>hu_4035_VL03	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKNIYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYNAKTRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLE PEDFAVYYCQHHYGTPLTFGQGTKLEIK	230
>hu_4035_VL04	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKNIYSYLAWYQQKPGQAPRLLVYNAKTLPEGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLE PEDFAVYYCQHHYGTPLTFGQGTKLEIK	231
>hu_4035_VL05	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASKNIYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYNAKTRATGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQ SEDFAVYYCQHHYGTPLTFGGGTKVEIK	232
>hu_4035_VL06	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKNIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQ PEDFATYYCQHHYGTPLTFGGGTKLEIK	233
>hu_4035_VL07	DIQLTQSPSFLSASVGDRVTITCRASKNIYSYLAWYQQKPGKAPKLLIYNAKSLQSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQ PEDFATYYCQHHYGTPLTFGGGTKLEIK	234
>hu_4237_VH01	QLQLQESGSGLVKPSQTLSLTCAVSGFSLTDYDVHWVRQPPGKGLEWIGVIWNDGSTDYNPSLISRVTISKDNSKNQVS LKLSSVTAADTAVYYCARNWYGGYWFAYWGQGTLVTVSS	235
>hu_4237_VH02	QLQLQESGSGLVKPSQTLSLTCAVSGGSITDYDWHWVRQPPGKGLEWIGVIWNDGSTDYNPSLISRVTISVDNSKNQFS LKLSSVTAADTAVYYCARNWYGGYWFAYWGQGTLVTVSS	236
>hu_4237_VH03	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFTDYDMHWVRQAPGKGLEWVAVIWNDGSTDYATSVIGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARNWYGGYWFAYWGQGTLVTVSS	237
>hu_4237_VH04	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFSFTDYDMHWVRQAPGKGLEWVGVIWNDGSTDYATSVIGRFTISRDNSKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARNWYGGYWFAYWGQGTLVTVSS	238
>hu_4237_VH05	QVQLQESGPGLMKPSETLSLTCSVSGGSITDYDWHWIRQPPGKGLEWIGVVWNDGSTDYNPSLKSRVTISVDTSKNRFS LKLNSVTAADTAVYYCARNWYGGYWFAYWGQGILVTVSS	239
>hu_4237_VH06	QVTLKESGPALVKPTQTLTLTCTFSGFSLTDYDVHWIRQPPGKALEWLAVIWNDGSTDYSPSLKSRLTITKDTSKNQVV LTMTNMDPVDTATYYCARNWYGGYWFAYWGQGTLVTVSS	240
>hu_4237_VL01	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRSSENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNANALAEGVPSRFSGSGSVTDFTLTISSLQ PEDFATYYCQHHYGTPFTFGQGTKLEIK	241
>hu_4237_VL02	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCRSSENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLVYNANALAEGVPSRFSGSGSVTEFTLTISSLQ PDDFATYYCQHHYGTPFTFGQGTKLEIK	242
>hu_4237_VL03	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASENIYSYLAWYQQKPGQAPRLLIYNANASAEGIPARFSGSGSGTEFTLTISSLQ	243

	SEDFAVYYCQQHYGTPFTFGGGTKVEIK	
>hu_4237_VL04	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLLYNANRLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQ PEDFASYYCQHHYGTPFTFGSGTKLEIK	244
>hu_4237_VL05	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIYSYLAWYQQKPGKAPKLLLYNANRLESGVPSRFSGSGSGTDYTLTISSLQ PEDFASYYCQHHYGTPFTFGSGTKLEIK	245
>hu_3833_VH01	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGIGGGYTKYNEKFKGRVTMTADTST STAYMELRSLRSDDTAVYYCSRSETGRAMDYWGQGTLVTVSS	246
>hu_3833_VH02	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGIGGGYTKYAQKLQGRVTMTADTST STAYMELRSLRSDDTAVYYCSRSETGRAMDYWGQGTLVTVSS	247
>hu_3833_VH03	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGIGGGYTKYAQKFQGRVTMTADTST STAYMELSSLRSEDTAVYYCSRSETGRAMDYWGQGTLVTVSS	248
>hu_3833_VH04	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTNYWIGWVRQAPGQGLEWMGDIYPGGIGGGYTKYNEKFKGRVTMTADTST STAYMELSSLRSEDTAVYFCSRSETGRAMDYWGQGTLVTVSS	249
>hu_3833_VH05	QVQLVQSGAELKRPGASVKVSCKASGYTFTNYWMGWVKQAPGQGLEWMGDIYPGGIGGGYTNYAQKFKGKATMTADTSS STAYMQLSRLRSEDTAVYYCSRSETGRAMDYWGQGTLVTVSS	250
>hu_3833_VL01	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINKYLAWYQQKPGKAPKLLIHYTSTLKPGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ PEDIATYYCLQYDNLNTFGGGTKLEIK	251
>hu_3833_VL02	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINKYIAWYQQKPGKAPKLLIHYTSTLKPGVPSRFSGSGSGRDYTFTISSLQ PEDIATYYCLQYDNLNTFGGGTKLEIK	252
>hu_3833_VL03	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINKYLAWYQQKPGKAPKLLIYYTSTLETGVPSRFSGSGSGTDFTFSISSLQ PEDIATYYCLQYDNLNTFGGGTKLEIK	253
>hu_4540_VH01	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFADYYINWVRQAPGKGLEWMGWIFPGSGSTYYNEKFKGRVTMTVDKSTSTA YMELSSLRSEDTAVYFCARGDSGRAMDYWGQGTLVTVSS	254
>hu_4540_VH02	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFADYYMNWVRQAPGQGLEWMGWIFPGSGSTYYAEKFKGRVTSTRDTSISTA YMELSRLRSDDTVVYYCARGDSGRAMDYWGQGTLVTVSS	255
>hu_4540_VH03	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFADYYINWVRQAPGQGLEWMGWIFPGSGSTYYAQKLQGRVTMTTDTSTSTA YMELRSLRSDDTAVYYCARGDSGRAMDYWGQGTLVTVSS	256
>hu_4540_VH04	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFADYYINWVRQAPGQGLEWMGWIFPGSGSTYYAQKLQGRVTMTVDKSSSTA YMELRSLRSDDTAVYYCARGDSGRAMDYWGQGTLVTVSS	257
>hu_4540_VH05	QVQLVQSGAELKKPGASVKVSCKASGYTFADYYMNWVRQAPGQGLEWMGWIFPGSGSTYYNQKFQGRVTMTVDKSSSTA YMELSRLRSDDTAVYYCARGDSGRAMDYWGQGTLVTVSS	258
>hu_4540_VL01	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINKYIAWYQQKPGKAPKLLIHYTSTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ PEDIATYYCLQYDNLLTFGQGTKLEIK	259
>hu_4540_VL02	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDINKYIAWYQHKPGKAPKLLIHYTSTLQSGVPSRFSGSGSGRDYTFTISSLQ PEDIATYYCLQYDNLLTFGQGTKLEIK	260
>hu_4540_VL03	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQDINKYLAWYQHKPGKAPKLLIHYTSTLETGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQ PEDIATYYCLQYDNLLTFGGGTKVEIK	261

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una, dos o tres CDR de la región VH de la molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, por ejemplo, en la Tabla 1 o 5 (por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos monoclonales 2218, 419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, 4439, o 4237), usando las definiciones de CDR de Kabat o Chothia. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende uno, dos o tres CDR de la región VL de una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, por ejemplo, en la Tabla 1 o 5, por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos monoclonales 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419- 605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 540-063, 4540-033, 4439, 4439, o 4237), usando las definiciones de CDR de Kabat o Chothia. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o más (por ejemplo, dos o tres) CDR de la región VH y/o una o más (por ejemplo, dos o tres) CDR de la región VL de una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, por ejemplo, en la Tabla 1 o 5 (por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos monoclonales 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419- 306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, 4439, o 4237), utilizando las definiciones de CDR de Kabat o Chothia.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una, dos o tres CDR de VH descritas en la Tabla 1 o 5. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una, dos o tres CDR de VL descritas en la Tabla 1 o 5. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o más (por ejemplo, dos o tres) CDR de VH y/o una o más (por ejemplo, dos o tres) CDR de VL descritas en la Tabla 1 o 5.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende uno, dos, tres o cuatro marcos de la región VH de una molécula de anticuerpo descrita en la Tabla 1 o 5 (por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos monoclonales 2218, 419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, 4439, o 4237). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende uno, dos, tres o cuatro marcos de la región VL de una molécula de anticuerpo descrita en la Tabla 1 o 5 (por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos monoclonales 2218, 2419, 2419- 105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, 4439, o 4237). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende uno o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) marcos de la región VH y/o uno o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) marcos de la región VL de una molécula de anticuerpo descrita en la Tabla 1 o 5 (por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos monoclonales 2218, 2419, 2419-0105, 2419- 205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, o 4237).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada de una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, por ejemplo, en la Tabla 1 o 5 (por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos monoclonales 2218, 2419, 2419- 105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, o 4237). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera de una molécula de

anticuerpo descrita en el presente documento, por ejemplo, En la Tabla 1 o 5 (por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos monoclonales 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419- 306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, o 4237). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera de una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, por ejemplo, en la Tabla 1 o 5 (por ejemplo, cualquiera de los anticuerpos monoclonales 2218, 2419, 2419-0105, 2419- 205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, o 4237).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos descrita en la Tabla 1 o 5, o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a la misma. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos descrita en la Tabla 1 o 5, o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a la misma. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos descrita en la Tabla 1 o 5 (o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a la misma) y una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos descrita en la Tabla 1 o 5 (o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a la misma).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada codificada por una secuencia de nucleótido descrita en la Tabla 2, o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera codificada por una secuencia de nucleótidos

descrita en la Tabla 2, o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada codificada por una secuencia de nucleótidos descrita en la Tabla 2 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma) y una región variable de cadena ligera codificada por una secuencia de nucleótidos descrita en la Tabla 2 (o una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica a la misma).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende además una región constante de cadena pesada. En una forma de realización, la región constante de cadena pesada es una región constante de IgG1, por ejemplo, cualquiera de las SEQ ID NO: 320-22, o una porción funcional de la misma. En otra forma de realización, la región constante de cadena pesada es una región constante de IgG2, por ejemplo, cualquiera de las SEQ ID NO: 323-326, o una porción funcional de la misma. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende además una región constante de cadena ligera. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende además una región constante de cadena pesada y una región constante de cadena ligera. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región constante de cadena pesada, una región constante de cadena ligera y regiones variables de cadena pesada y ligera de una molécula de anticuerpo descrita en la Tabla 1 o 5. En algunas formas de realización, la molécula de anticuerpo comprende una región constante de cadena pesada, una región constante de cadena ligera, y regiones variables que comprenden una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR de una molécula de anticuerpo descrita en la Tabla 1 o 5.

A continuación se describen ejemplos de regiones constantes de cadena pesada.

Regiones constantes de IgG1 ilustrativas

>IGHG1*01
STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV
PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE
VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKAL
PAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVL
DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 320)

>IGHG1*03
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 321)

>IGHG1*04
ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT
VPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKA
LPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPV
LDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNIFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 322)

Regiones constantes de IgG2 ilustrativas

>IGHG2*01
STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV
PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPI
EKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 323)

>IGHG2*02
STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV
TSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVQFNWYVDGMEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPI
EKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 324)

>IGHG2*04
STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV
PSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPI
EKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 325)

>IGHG2*06
STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV
PSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKTVERKCCVECPPCPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV
VVDVSHEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTFRVVSVLTVVHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPAPI
EKTISKTKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDISVEWESNGQPENNYKTTPPMLDSDG
SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSP (SEQ ID NO: 326)

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o ambas de:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11; una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12; o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 9 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13, o

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 de SEQ ID NO: 280; una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 285; o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12; y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, y

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 de SEQ ID NO: 280; una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 285; o una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o ambas de:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17; una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 282; o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 9 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13, o

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 280; una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 9 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 285; o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 5, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17; una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 282; y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, y

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 280; una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 285; o una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 296. En una

forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 286. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 296 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 286.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por un ácido nucleico que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 313. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL codificada por un ácido nucleico que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 306. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por un ácido nucleico que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 313 y una VL codificada por un ácido nucleico que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 306.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende además una región constante pesada de IgG2, por ejemplo, cualquiera de las SEQ ID NO: 323-326.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o ambas de:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11; una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12; o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o

3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 9 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13, o

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 de SEQ ID NO: 280; una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 285; o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12; y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, y

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 de SEQ ID NO: 280; una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 285; o una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o ambas de:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17; una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 282; o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 9 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13, o

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 280; una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 9 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 285; o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 5, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17; una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 282; y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, y

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 280; una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 285; o una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 289. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 286. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 289 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 286.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por un ácido nucleico que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 308. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL codificada por un ácido nucleico que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 305 En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por un ácido nucleico que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 308 y una VL codificada por un ácido nucleico que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 306.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende además una región constante pesada de IgG2, por ejemplo, cualquiera de las SEQ ID NO: 323-326.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o ambas de:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 11; una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12; o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 9 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13, o

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 de SEQ ID NO: 280; una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 281; o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o

3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12; y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, y

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 de SEQ ID NO: 280; una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 281; o una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o ambas de:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17; una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 282; o una HCDR3

que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 9 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13, o

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 280; una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 9 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 281; o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 5, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17; una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 282; y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13, y

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 280; una LCDR2 que comprende la secuencia de

aminoácidos de SEQ ID NO: 281; o una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 289. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 284. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 289 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 284.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por un ácido nucleico que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 308. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL codificada por un ácido nucleico que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 305 En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por un ácido nucleico que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 308 y una VL codificada por un ácido nucleico que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 305.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende además una región constante pesada de IgG2, por ejemplo, cualquiera de las SEQ ID NO: 323-326.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o ambas de:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 93; una HCDR2

que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 94; o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 9 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 95, o

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 de SEQ ID NO: 96; una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 5, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 97; o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 98.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 93; una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 94; y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 95, y

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de

cadena ligera comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 de SEQ ID NO: 96; una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97; o una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o ambas de:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes: una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 99; una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 273; o una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 9 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 95, o

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes: una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96; una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97; o una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos

aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 0, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende: una HCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 99; una HCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 273; y una HCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 95, y

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende: una LCDR1 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96; una LCDR2 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 97; o una LCDR3 que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 98.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 225. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 229. En una forma de realización, el molécula de anticuerpo comprende una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 225 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 229.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VH codificada por un ácido nucleico que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 299. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una VL codificada por un ácido nucleico que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 300. En una forma de realización, la molécula de

anticuerpo comprende una VH codificada por un ácido nucleico que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 299 y una VL codificada por un ácido nucleico que comprende la secuencia de nucleótidos de SEQ ID NO: 300.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende además una región constante de cadena pesada de gG1, por ejemplo, cualquiera de las SEQ ID NO: 320-322.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo descrita en el presente documento tiene una o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, o todas) las siguientes propiedades: (a) es una molécula de anticuerpo humanizado; (b) se une a APRIL humano con una CE_{50} de 60 pM o menos, como se determina por ELISA; (c) inhibe la unión de APRIL humano a TACI, por ejemplo*, in vitro*, con una CI_{50} de 0,5 nM o menos; (d) inhibe la unión de APRIL humano a BCMI, por ejemplo, *in vitro*, con una CI_{50} de 0,6 nM o menos; (e) es una IgG2κ; o (f) tiene una región Fc diseñada para reducir la activación del complemento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende una o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5 o todas) CDR, una o ambas regiones variables de cadena pesada o regiones variables de cadena ligera, o una o ambas cadenas pesadas o cadenas ligeras, de cualquiera de las moléculas de anticuerpo 2419-1406, 2419-0205, o 2419-0206. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es adecuada para usar en el tratamiento de un trastorno en los riñones, por ejemplo, nefropatía por IgA. En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo es adecuada para su uso en el tratamiento de un cáncer, por ejemplo, un mieloma múltiple.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo descrita en el presente documento tiene una o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, o todas) las siguientes propiedades: (a) es una molécula de anticuerpo humanizado; (b) se une a APRIL humano a una con una CE_{50} de 50 pM o menos, como se determina por ELISA; (c) inhibe la unión de APRIL humano a TACI, por ejemplo, *in vitro*, con una CI_{50} de 0,3 nM o menos; (d) inhibe la unión de APRIL humano a BCMA, por ejemplo, *in vitro*, con una CI_{50} de 0,2 nM o menos; (e) es una IgG1κ; o (f)

tiene mayor actividad de neutralización de BCMA, por ejemplo, tiene con una CI_{50} de 0,1 nM o menos. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo comprende uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, o todas) CDR, una o ambas regiones variables de cadena pesada o regiones variables de cadena ligera, o una o ambas cadenas pesadas o cadenas ligeras, de la molécula de anticuerpo 4035-062. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es adecuada para su uso en el tratamiento de un cáncer o un trastorno autoinmune.

Las moléculas de anticuerpo descritas en el presente documento pueden tener varias propiedades ventajosas. Por ejemplo, las moléculas de anticuerpo se pueden usar para tratar, prevenir o diagnosticar eficazmente un trastorno asociado con APRIL, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento, por ejemplo, nefropatía por IgA.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es capaz de unirse, o unirse sustancialmente, a APRIL humano y APRIL de ratón. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es capaz de unirse, o unirse sustancialmente, a APRIL humano, pero no es capaz de unirse, o unirse sustancialmente, a APRIL de ratón. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une a APRIL con alta afinidad, por ejemplo, con una constante de disociación (K_D) de menos de alrededor de 100 nM, habitualmente alrededor de 10 nM, y más habitualmente, alrededor de 10-0,001 nM, alrededor de 10-0,01 nM, alrededor de 10-0,01 nM, alrededor de 5-0,01 nM, alrededor de 3-0,05 nM, alrededor de 1-0,1 nM, o con mayor potencia, por ejemplo, menos de alrededor de 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 8, 6, 4, 3, 2, 1, 0,5; 0,2; 0,1; 0,05; 0,01;0,005 o 0,001 nM. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une a APRIL con una K_{off} más lenta que 1×10^{-4}, 5×10^{-5}, 1×10^{-5} s^{-1}. En una forma de realización la molecula de anticuerpo se une a APRIL con una K_{on} más rápida que 1×10^{4}, 5×10^{5}, 1×10^{5}, o 5×10^{5} $M^{-1}s^{-1}$.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es capaz de inhibir, o inhibir de forma sustancial, la unión de APRIL humano a TACI. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es capaz de inhibir, o inhibir de

forma sustancial, la unión de APRIL humano a TACI. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es capaz de inhibir, o inhibir de forma sustancial, la unión de APRIL humano a BCMA. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es capaz de inhibir, o inhibir de forma sustancial, la unión de APRIL humano a TACI y BCMA. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es capaz de inhibir, o inhibir de forma sustancial, la unión de APRIL humano a TACI, pero no es capaz de inhibir, o inhibir de forma sustancial, la unión de APRIL humano a BCMA. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo es capaz de inhibir, o inhibir de forma sustancial, la unión de APRIL humano a BCMA, pero no es capaz de inhibir, o inhibir de forma sustancial, la unión de APRIL humano a TACI.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a TACI humano en 0% o más, por ejemplo, 60% o más, 70% o más, 80% o más, 85% o más, 90% o más, 95% o más, 6% o más, 97% o más, 98% o más, 99% o más, o 100%, como se determina por un método descrito en el presente documento (por ejemplo, normalizado con respecto al control sin anticuerpo).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe la unión de APRIL humano a BCMA humano en 0% o más, por ejemplo, 40% o más, 50% o más, 60% o más, 70% o más, 80% o más, 85% o más, 0% o más, 95% o más, 96% o más, 97% o más, 98% o más, 99% o más, o 100%, como se determina por un método descrito en el presente documento (por ejemplo, normalizado con respecto al control sin anticuerpo).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no inhibe de forma sustancial la unión de APRIL humano o BCMA humano, por ejemplo, inhibe la unión de APRIL humano a BCMA humano en menos de 10%, como se determina por un método descrito en el presente documento (por ejemplo, normalizado con respecto al control sin anticuerpo).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une a un epítopo lineal o conformacional en APRIL. En una forma de realización, la molécula de

anticuerpo se une a un epítopo conservado entre APRIL humano y APRIL de ratón. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une a un epítopo descrito en el presente documento. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, al mismo epítopo, a un epítopo similar o a un epítopo superpuesto en APRIL, como una segunda molécula de anticuerpo (por ejemplo, un anticuerpo monoclonal descrito en la Tabla 1 o 5). En una forma de realización, la molécula de anticuerpo compite con una segunda molécula de anticuerpo (por ejemplo, un anticuerpo monoclonal descrito en la Tabla 1 o 5) por la unión a APRIL.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o más, residuos dentro de una región de APRIL como se define en la Tabla 3. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que comprende o consiste en uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 6, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 3. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que se solapa con un epítopo que comprende o consiste en todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 3 En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que comprende residuos de APRIL de dos monómeros, por ejemplo, uno o más residuos del monómero A y el monómero B como se muestra en la Tabla 3.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10 o más residuos dentro de una región de APRIL como se define en la Tabla 4. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que comprende o consiste en uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o todos de los residuos de APRIL humano de la Tabla 4. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que solapa a un epítopo que comprende o consiste en todos los residuos

de APRIL humano de la Tabla 4. En una forma de realización, el molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que comprende uno o más residuos de APRIL del bucle C-D (por ejemplo, el bucle que conecta las hojas β C y D), el bucle G-H (por ejemplo, el bucle que conecta las hojas β G y H), o ambos.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más (por ejemplo, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, o todos) residuos de APRIL humano desde la posición 105 a 114 y/o uno o más (por ejemplo, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, o todos) residuos de APRIL de ratón desde la posición 96 a 105.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, o más, residuos dentro de una región de APRIL como se define en la Tabla 7. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que comprende o consiste en uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13., 14, 15, 16, 17 o todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 7. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un péptido que solapa a un epítopo que comprende o consiste en todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 7.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o más, residuos dentro de una región de APRIL como se define en la Tabla 8. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que comprende o consiste en uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 6, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 8. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que se superpone a un epítopo que comprende o consiste en todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 8.

En una forma de realización, el epítopo es un epítopo conformacional.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no se une, o no se une sustancialmente, a uno, dos o todos de Aspl29, Arg233 o His203 de APRIL humano.

En una forma de realización, la unión de la molécula de anticuerpo a APRIL (por ejemplo, APRIL humano) inhibe, o inhibe de forma sustancial, la unión del dominio CRD2 de TACI (por ejemplo, TACI humano) a APRIL (por ejemplo, APRIL humano). En otra forma de realización, la unión de la molécula de anticuerpo a APRIL humano, inhibe o inhibe de manera sustancial, la unión de TACI humano a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 4, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, o todos los residuos de APRIL de la Tabla 3. En otra forma de realización más, la unión de la molécula de anticuerpo a APRIL humano, inhibe, o inhibe de forma sustancial, la unión de TACI humano, a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, o todos los residuos de APRIL humano. 4. En otra forma de realización más, la unión de la molécula de anticuerpo a APRIL humano inhibe, o inhibe de forma sustancial, la unión de TACI humano a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 3, 14, 15, 16, 17 o todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 7. En aún otra forma de realización, la unión de la molécula de anticuerpo a APRIL humano, inhibe, o inhibe de forma sustancial, la unión de TACI humano a uno o más, por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 3, 24, 25, o todos los residuos de APRIL humano de la Tabla 8.

Modelos animales

Las moléculas de anticuerpo descritas en el presente documento pueden evaluarse *in vivo*, por ejemplo, usando diversos modelos animales. Por ejemplo, se puede usar un modelo animal para evaluar la eficacia de una molécula de anticuerpo descrita aquí para inhibir APRIL y/o para tratar o prevenir un trastorno descrito en el presente documento, por ejemplo, nefropatía por IgA. Los modelos animales también se pueden usar, por ejemplo, para investigar los efectos secundarios, medir las concentraciones de las moléculas de

anticuerpos *in situ*, demostrar las correlaciones entre una función de APRIL y un trastorno descrito en el presente documento (por ejemplo, nefropatía por IgA).

Los ejemplos de modelos animales para la nefropatía por IgA que se pueden usar para evaluar una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento incluyen, a título de ejemplo y sin carácter limitativo, un modelo de ratón ddY para la nefritis espontánea por IgA (Imai *et al.*, *Kidney Int.* 1985; 27 (5): 756- 761); un modelo de ratón que utiliza proteínas inertes o un patógeno viral común como el antígeno incitador (Emancipator *et al.*, *Curr. Protoc. Immunol*., 2001 May; Capítulo 15: Unidad 15.11), un modelo de rata para antígenos proteicos no infecciosos (Emancipator *et al.*, *Curr. Protoc. Mmunol*. 2001 mayo; Capítulo 15: Unidad 15.11); un modelo de ratón con nefropatía asociada a complejos inmunes de IgA crónica (Montinaro *et al.*, *Nephrol, Dial. Transplant*. 1995; 10 (11): 2035-2042); el ratón Gne M712T como modelo de glomerulopatía humana (Kakani *et al.*, *Am. J. Pathol*. 2012; 180 (4): 1431-440); un modelo de ratón con nefropatía por IgA con la proteína de fusión MBP-20-péptido (Zhang *et al.*, *Anat. Rec.* (Hoboken). 2010; 293 (10): 1729-1737); y un modelo de ratón con nefritis por complejos inmunes de IgA (Rifai *et al.*, J Exp Med. 1979; 150 (5): 1161-1173). Otros modelos animales para la nefropatía por IgA se pueden encontrar descritos, por ejemplo, en Tomino *et al. J. Nephrol.* 2008; 21 (4): 463-467; *Endo Ren. Fail*. 1997; 19 (3): 347-371; y Rifai *Kidney Int.* 1987; 31 (l): l-7.

En la técnica también se conocen otros ejemplos de modelos animales para otros trastornos descritos en el presente documento. Los ejemplos de tipos de animales que pueden usarse para evaluar las moléculas de anticuerpo descritas en el presente documento incluyen, a título de ejemplo y sin carácter limitativo, ratones, ratas, conejos, cobayas y monos.

Composiciones farmacéuticas y kits

En algunos aspectos, esta divulgación proporciona composiciones, por ejemplo, composiciones farmacéuticamente aceptables, que incluyen una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento (por ejemplo, una

molécula de anticuerpo humanizado descrita en el presente documento), formulada junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

Tal como se usa en el presente documento, "portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, agentes retardantes de la absorción e isotónicos, y similares que son fisiológicamente compatibles. El portador puede ser adecuado para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, parenteral, rectal, espinal o epidérmica (por ejemplo, mediante inyección o infusión). En ciertas formas de realización, menos de alrededor de 5%, por ejemplo, menos de alrededor de 4%, 3%, 2% o 1% de las moléculas de anticuerpo en la composición farmacéutica están presentes como agregados. En otras formas de realización, al menos alrededor de 95%, por ejemplo, al menos alrededor de 96%, 97%, 98%, 98,5%, 99%, 9,5%, 99,8% o más de las moléculas de anticuerpo en la composición farmacéutica están presentes como monómeros.. En algunas formas de realización, el nivel de agregados o monómeros es determinado por cromatografía, por ejemplo, cromatografía de exclusión por tamaño de alto rendimiento (HP-SEC).

Las composiciones expuestas en el presente documento pueden estar en una variedad de formas. Estos incluyen, por ejemplo, formas de dosificación líquidas, semisólidas y sólidas, tales como soluciones líquidas (por ejemplo, soluciones inyectables e infusibles), dispersiones o suspensiones, liposomas y supositorios. Una forma adecuada depende del modo de administración deseado y de la aplicación terapéutica. Las composiciones adecuadas típicas están en forma de soluciones infusibles o inyectables. Un modo de administración adecuado es parenteral (por ejemplo, intravenoso, subcutáneo, intraperitoneal, intramuscular). En algunas formas de realización, la molécula de anticuerpo se administra por infusión o inyección intravenosa. En ciertas formas de realización, el anticuerpo se administra por inyección subcutánea intramuscular.

Las frases "administración parenteral" y "administrado por vía parenteral", como se usan en el presente documento, significa modos de

administración distintos a la administración enteral y tópica, generalmente mediante inyección, e incluye, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal, epidural e intraesternal.

Las composiciones terapéuticas habitualmente deberían ser estériles y estables bajo las condiciones de fabricación y almacenamiento. La composición se puede formular como una solución, microemulsión, dispersión, liposoma u otra estructura ordenada adecuada para contener una alta concentración de anticuerpo. Las soluciones inyectables estériles se pueden preparar incorporando el compuesto activo (es decir, anticuerpo o porción de anticuerpo) en la cantidad requerida en un solvente apropiado con uno, o una combinación, de los ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido por esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un vehículo estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes necesarios de entre los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los métodos de preparación preferidos son secado al vacío y secado por congelación, los que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional de una solución previamente esterilizada por filtración. La adecuada fluidez de una solución se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de agentes tensioactivos. La absorción prolongada de composiciones inyectables puede conseguirse incluyendo en la composición un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, sales de monoestearato y gelatina.

Las moléculas de anticuerpo descritas en el presente documento se pueden administrar mediante una variedad de métodos. Varios de ellos se conocen en la técnica, y sirven para muchas aplicaciones terapéuticas, profilácticas o de diagnóstico; una vía/modo de administración apropiado es la inyección o infusión intravenosa. Por ejemplo, las moléculas de anticuerpo

pueden administrarse por infusión intravenosa a una velocidad de menos de 10 mg/min; preferentemente inferior o igual a 5 mg/min para alcanzar una dosis de alrededor de 1 a 100 mg/m^2, preferentemente de alrededor de 5 a 50 mg/m^2, alrededor de 7 a 25 mg/m^2 y más preferentemente, alrededor de 10 mg/m^2. Como apreciará el experto en la técnica, la ruta y/o modo de administración variará dependiendo de los resultados deseados. En ciertas formas de realización, el compuesto activo puede prepararse con un portador que protegerá el compuesto frente a la liberación rápida, como es el caso de una formulación de liberación controlada, que incluye implantes, parches transdérmicos y sistemas de liberación microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables y biocompatibles, como etileno- acetato de vinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Muchos métodos para la reparación de tales formulaciones están patentados o son generalmente conocidos por los expertos en la técnica. Véanse, por ejemplo, *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.

En ciertas formas de realización, una molécula de anticuerpo puede administrarse por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o un portador comestible asimilable. La molécula de anticuerpo (y otros ingredientes, si se desea) también puede encerrarse en una cápsula de gelatina de cubierta dura o blanda, comprimirse en tabletas o incorporarse directamente en la dieta del sujeto. Para la administración terapéutica oral, la molécula de anticuerpo puede incorporarse con excipientes y usarse en forma de tabletas ingeribles, tabletas bucales, trociscos, cápsulas, elíxires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Para administrar una molécula de anticuerpo de forma diferente a la administración oral, puede ser necesario recubrir el compuesto con, o coadministrar el compuesto con, un material para evitar su inactivación. Las composiciones terapéuticas, profilácticas o de diagnóstico también se pueden administrar con dispositivos médicos, y varios son conocidos en la técnica.

Los regímenes de dosificación se ajustan para proporcionar la respuesta deseada (por ejemplo, una respuesta terapéutica, profiláctica o diagnóstica). Por

ejemplo, se puede administrar un único bolo, se puede administrar varias dosis divididas a lo largo del tiempo o la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente según lo indiquen las exigencias de la situación terapéutica. Es especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en forma de unidades de dosificación para facilidad de administración y 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 a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. La especificación para las formas de unidades de dosificación está determinada y depende directamente de (a) las características únicas de la molécula de anticuerpo y el efecto terapéutico, profiláctico o diagnóstico particular que se desea lograr, y (b) las limitaciones inherentes a la técnica de composición dicha molécula de anticuerpo para el tratamiento de la sensibilidad en individuos.

Un intervalo ilustrativo no limitativo de una cantidad terapéutica, profiláctica o diagnósticamente efectiva de una molécula de anticuerpo es de alrededor de 0,1-50 mg/kg de peso corporal de un sujeto, por ejemplo, alrededor de 0,1-30 mg/kg, por ejemplo, alrededor de 1- 30, 1-15, 1-10, 1-5, 5-10 o 1-3 mg/kg, por ejemplo, alrededor de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30, 40 o 50 mg/kg. La molécula de anticuerpo se puede administrar por infusión intravenosa a una velocidad de menos de 10 mg/min, por ejemplo, menor o igual a 5 mg/min para alcanzar una dosis de alrededor de 1 a 100 mg/m^2, por ejemplo, alrededor de 5 a 50 mg/m^2, alrededor de 7 a 25 mg/m^2, por ejemplo, alrededor de 10 mg/m^2. Debe tenerse en cuenta que los valores de dosificación pueden depender del tipo y la gravedad de la afección que se desea aliviar. Debe entenderse además que para cualquier sujeto particular, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse a lo largo del tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y que los intervalos de dosificación expuestos aquí son solamente ilustrativos y no están destinados a limitar el alcance o la práctica de las composiciones reivindicadas.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir una "cantidad terapéuticamente efectiva", "cantidad profilácticamente efectiva" o "cantidad diagnósticamente efectiva" de una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento.

Una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a una cantidad efectiva, en las dosis y durante los periodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico deseado. Una cantidad terapéuticamente efectiva de la molécula de anticuerpo puede variar de acuerdo con factores tales como la fase de la enfermedad, la edad, el sexo y el peso del individuo, y la capacidad del anticuerpo o porción de anticuerpo para provocar una respuesta deseada en el individuo. Una cantidad terapéuticamente efectiva también es una en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial de la molécula de anticuerpo se ve compensado por los efectos terapéuticamente beneficiosos. Una "dosificación terapéuticamente efectiva" o una "dosis terapéuticamente efectiva" normalmente inhibe un parámetro medible en al menos alrededor de un 20%, por ejemplo, en al menos alrededor de un 40%, en al menos un 60%, o en al menos alrededor de un 80% en relación con los sujetos no tratados. El parámetro medible puede ser, por ejemplo, hematuria, orina coloreada, orina espumosa, dolor, hinchazón (edema) en las manos y los pies, o alta concentración de sangre. La capacidad de una molécula de anticuerpo para inhibir un parámetro medible se puede evaluar en un sistema de modelo animal que predice la eficacia en el tratamiento o la prevención de la nefropatía por IgA. Alternativamente, esta propiedad de una composición se puede evaluar examinando la capacidad de la molécula de anticuerpo para inhibir APRIL, por ejemplo, mediante un ensayo *in vitro*.

Una "cantidad profilácticamente efectiva" se refiere a una cantidad efectiva, en las dosis y durante los periodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado profiláctico deseado. Normalmente, dado que se usa una dosis profiláctica en los objetos antes o en una etapa más temprana de la enfermedad, la cantidad profilácticamente efectiva será menor que la cantidad terapéuticamente efectiva.

Una "cantidad diagnósticamente efectiva" se refiere a una cantidad efectiva, en las dosis y durante los periodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado de diagnóstico deseado. Normalmente, es una cantidad diagnósticamente efectiva es una que permite diagnosticar, *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo,* un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento, por ejemplo, nefropatía por IgA.

También dentro de esta descripción, se encuentra un kit que comprende una molécula de anticuerpo, descrita en el presente documento. El kit incluye uno o más elementos que incluyen: instrucciones de uso; otros reactivos, por ejemplo, un marcador, agente terapéutico o un agente útil para quelar, o acoplar de alguna otra forma, una molécula de anticuerpo a un agente terapéutico marcador o a una composición radioprotectora; dispositivos u otros materiales para preparar la molécula de anticuerpo para su administración; portadores farmacéuticamente aceptables; y dispositivos u otros materiales para la administración a un sujeto.

Ácidos Nucleicos

La presente divulgación también caracteriza ácidos nucleicos que comprenden secuencias de nucleótidos que codifican las moléculas de anticuerpo (por ejemplo, regiones variables de cadena pesada y ligera y CDR de las moléculas de anticuerpo), como se describe en el presente documento.

Por ejemplo, la presente divulgación caracteriza un primer y un segundo ácido nucleico que codifican regiones variables de cadena pesada y ligera, respectivamente, de una molécula de anticuerpo elegida de entre una o más de las moléculas de anticuerpo divulgadas aquí, por ejemplo, una molécula de anticuerpo de la Tabla 1 o 5, o una porción de una molécula de anticuerpo, por ejemplo, las regiones variables de la Tabla 2. El ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica cualquiera de las secuencias de aminoácidos en las tablas del presente documento, o una secuencia sustancialmente idéntica a la misma (por ejemplo, una secuencia al menos alrededor de 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, o que se

diferencia en no más de 3, 6, 15, 30 o 45 nucleótidos de las secuencias que se muestran en las tablas del presente documento).

En ciertas formas de realización, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una, dos o tres CDR de una región variable de cadena pesada que tiene una secuencia de aminoácidos como se expone en las tablas del presente documento, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia que es al menos alrededor de 85%, 0%, 95%, 99% o más idéntica a la misma, y/o que tiene una o más sustituciones, por ejemplo, sustituciones conservadas). En algunas formas de realización, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica una, dos o tres CDR de una región variable de cadena ligera que tiene una secuencia de aminoácidos como se establece en las tablas en el presente documento, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia que es al menos alrededor de 5%, 90%, 95%, 99% o más, idéntica a la misma, y/o que tiene una o más sustituciones, por ejemplo, sustituciones conservadas). En algunas formas de realización, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR de regiones variables de cadena pesada y ligera que tienen una secuencia de aminoácidos tal como se expone en las tablas en el presente documento, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia que tiene al menos alrededor de 85%, 90%, 95%, 99% o más de identidad con la misma, y/o que tiene una o más sustituciones, por ejemplo, sustituciones conservadas).

En ciertas formas de realización, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una, dos o tres CDR de una región variable de cadena pesada que tienen la secuencia de nucleótidos indicada en la Tabla 2, una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia que tiene al menos alrededor de 85%, 90%, 95%, 99% o más de identidad con la misma, y/o que es capaz de hibridarse bajo las condiciones de rigurosidad descritas en el presente documento). En algunas formas de realización, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de

nucleótidos que codifica al menos una, dos o tres CDR de una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de nucleótidos indicada en la Tabla 2, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, por ejemplo, una secuencia que tiene al menos alrededor de 85%, 90%, 95%, 99% o más de identidad con la misma, y/o que es capaz de hibridarse bajo las condiciones de rigurosidad descritas en el presente documento). En ciertas formas de realización, el ácido nucleico puede comprender una secuencia de nucleótidos que codifica al menos una, dos, tres, cuatro, cinco o seis CDR de regiones variables de cadena pesada y ligera que tienen la secuencia de nucleótidos expuesta en la Tabla 2, o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia que tiene al menos alrededor de 85%, 90%, 95%, 99% o más de identidad con la misma, y/o que es capaz de hibridarse bajo las condiciones de rigurosidad descritas en el presente documento).

En ciertas formas de realización, el ácido nucleico comprende una secuencia de nucleótidos como se expone la Tabla 2 o una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia que tiene al menos alrededor de 85%, 90%, 95%, 99% o más de identidad con la misma, y/o que es capaz de hibridarse bajo las condiciones de rigurosidad descritas en el presente documento). La porción puede codificar, por ejemplo, una región variable (por ejemplo, VH o VL); una, dos o tres o más CDR; o una, dos, tres o cuatro o más regiones marco.

Los ácidos nucleicos descritos en el presente documento incluyen desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos, o análogos de los mismos. El polinucleótido puede ser monocatenario o bicatenario, y si es monocatenario puede ser la cadena codificante o la cadena no codificante (antisentido). Un polinucleótido puede comprender nucleótidos modificados, tales como nucleótidos metilados y análogos de nucleótidos. La secuencia de nucleótidos puede ser interrumpida por componentes no nucleotídicos. Un polinucleótido puede modificarse adicionalmente después de la polimerización, por ejemplo, por conjugación con un componente marcador. El ácido nucleico puede ser un polinucleótido recombinante, o un polinucleótido de origen genómico, ADNc,

semisintético o sintético que, o bien no existe en la naturaleza, o está unido a otro polinucleótido en una disposición no natural.

En algunos aspectos, la solicitud presenta células hospederas y vectores que contienen los ácidos nucleicos descritos aquí. Los ácidos nucleicos pueden estar presentes en un solo vector o en vectores separados presentes en la célula hospedera o en una célula hospedera separada, como se describe con más detalle a continuación.

Vectores

En el presente documento también se proporcionan vectores que comprenden secuencias de nucleótidos que codifican una molécula de anticuerpo descrita aquí.

En una forma de realización, el vector comprende un nucleótido que codifica una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, por ejemplo, como se describe en la Tabla 1 o 5. En otra forma de realización, el vector comprende una secuencia de nucleótidos descrita en el presente documento, por ejemplo, en la Tabla 2. Los vectores incluyen, a título de ejemplo y sin carácter limitativo, un virus, plásmido, cósmido, fago lambda o un cromosoma artificial de levadura (YAC).

Se pueden emplear numerosos sistemas de vectores. Por ejemplo, una clase de vectores utiliza elementos de ADN que se derivan de virus animales tales como, por ejemplo, virus del papiloma bovino, virus del papiloma, adenovirus, virus vaccinia, baculovirus, retrovirus (virus del sarcoma de Rous, MMTV o MOMLV) o virus SV40. Otra clase de vectores utiliza elementos de ARN derivados de virus de ARN tales como el virus Semliki Forest, el virus de la encefalitis equina oriental y flavivirus.

Además, las células que tienen integrado de forma estable el ADN en sus cromosomas se pueden seleccionar introduciendo uno o más marcadores que permitan la selección de células hospederas transfectadas. El marcador puede proporcionar, por ejemplo, prototropía a un hospedero auxótrofo, resistencia a

biocidas (por ejemplo, antibióticos), resistencia a metales pesados tales como cobre o similares. El gen marcador seleccionable puede estar directamente unido a las secuencias de ADN que se expresarán o han sido introducidas en la misma célula mediante cotransformación. Para la síntesis óptima de ARNm, también se pueden necesitar elementos adicionales. Estos elementos pueden incluir señales de corte y empalme, así como promotores transcripcionales, potenciadores y señales de terminación.

Una vez que el vector de expresión o la secuencia de ADN que contiene las construcciones se han preparado para la expresión, los vectores de expresión se pueden transfectar o introducir en una célula hospedera apropiada. Se pueden emplear varias técnicas para lograr esto, tales como, por ejemplo, fusión de protoplastos, precipitación con fosfato de calcio, electroporación, transducción retroviral, transfección viral, pistola de genes, transfección basada en lípidos y otras técnicas convencionales. En el caso de la fusión de protoplastos, las células se cultivan en medios y se criban de acuerdo a la actividad apropiada.

Los expertos en la técnica conocen los métodos y condiciones para cultivar las células transfectadas resultantes y para recuperar la molécula de anticuerpo producida, los que pueden variar u ser optimizados dependiendo del vector de expresión específico y la célula hospedera de mamífero empleada, basándose en la presente divulgación.

Células

La presente divulgación también proporciona células (por ejemplo, células hospederas) que comprenden un ácido nucleico que codifica una molécula de anticuerpo tal como se describe en el presente documento. Por ejemplo, las células hospederas pueden comprender una molécula de ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos descrita en la Tabla 2, una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia al menos alrededor de 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma y/o capaz de hibridarse en las condiciones de rigurosidad descritas en el presente documento), o una parte de uno de dichos ácidos nucleicos. Adicionalmente, las

células hospederas pueden comprender una molécula de ácido nucleico que codifica una secuencia de aminoácidos de la Tabla 1 o 5, una secuencia sustancialmente homóloga a la misma (por ejemplo, una secuencia al menos alrededor de 80%, 85%, 90%, 95%, 99% o más idéntica a la misma), o una parte de una de dichas secuencias.

En algunas formas de realización, las células hospederas se modifican genéticamente para que comprendan ácidos nucleicos que codifican la molécula de anticuerpo descrita en el presente documento.

En ciertas formas de realización, las células hospederas se modifican genéticamente usando un casete de expresión. La frase "casete de expresión" se refiere a secuencias de nucleótidos que son capaces de afectar a la expresión de un gen en huéspedes compatibles con tales secuencias. Dichos casetes pueden incluir un promotor, un marco abierto de lectura con o sin intrones y una señal de terminación. También se pueden usar factores adicionales necesarios o útiles para efectuar la expresión, tales como, por ejemplo, un promotor inducible.

La descripción también proporciona células hospederas que comprenden los vectores descritos en el presente documento.

La célula puede ser, entre otras, una célula eucariota, una célula bacteriana, una célula de insecto o una célula humana. Las células eucariotas adecuadas incluyen, a título de ejemplo y sin carácter limitativo, células Vero, células HeLa, células COS, células CHO, células HEK293, células BHK y células MDCKII. Las células de insecto adecuadas incluyen, a título de ejemplo y sin carácter limitativo, células Sf9. En una forma de realización, la célula (por ejemplo, la célula hospedera) es una célula aislada.

Usos de las moléculas de anticuerpos

Las moléculas de anticuerpo así como las composiciones farmacéuticas descritas en el presente documento, tienen utilidades terapéuticas, profilácticas y/o de diagnóstico *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo reduce (por ejemplo, inhibe, bloquea o neutraliza) una o más actividades biológicas de APRIL. Por ejemplo, estas moléculas de anticuerpos pueden administrarse a células en cultivo, *in vitro* o *ex vivo*, o a un sujeto, por ejemplo, un sujeto humano, por ejemplo, *in vivo*, para reducir (por ejemplo, inhibir, bloquear o neutralizar) una o más actividades biológicas de APRIL. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo inhibe, o inhibe de forma sustancial, la unión de APRIL, por ejemplo, APRIL humano, a TACI, BCMA, o ambos. Por consiguiente, en un aspecto, la divulgación proporciona un método para tratar, prevenir o diagnosticar un trastorno, por ejemplo, un trastorno descrito en el presente documento (por ejemplo, nefropatía por IgA) en un sujeto, el que comprende administrar al sujeto una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, de tal manera que el trastorno es tratado, prevenido o diagnosticado. Por ejemplo, la divulgación proporciona un método que comprende poner en contacto la molécula de anticuerpo descrita en el presente documento con células en cultivo, por ejemplo, *in vitro* o *ex vivo*, o administrar la molécula de anticuerpo descrita en el presente documento a un sujeto, por ejemplo, *in vivo*, para tratar, prevenir o diagnosticar un trastorno, por ejemplo, un trastorno asociado con APRIL (por ejemplo, nefropatía por IgA).

Tal como se usa en el presente documento, el término "sujeto" pretende incluir animales humanos y no humanos. En algunas formas de realización, el sujeto es un sujeto humano, por ejemplo, un paciente humano que tiene un trastorno aquí descrito (por ejemplo, nefropatía por IgA), o en riesgo de padecer un trastorno aquí descrito (por ejemplo, nefropatía por IgA). El término "animales no humanos" incluye mamíferos y no mamíferos, tales como primates no humanos. En algunas formas de realización, el sujeto es un ser humano. Los métodos y composiciones descritos en el presente documento son adecuados para tratar a pacientes humanos con un trastorno descrito en el presente documento (por ejemplo, nefropatía por IgA). Los pacientes que tienen un trastorno descrito en el presente documento (por ejemplo, nefropatía por IgA) incluyen aquellos que han desarrollado un trastorno descrito en el presente documento (por ejemplo, nefropatía por IgA) pero son (al menos

temporalmente) asintomáticos, pacientes que han exhibido un síntoma de un trastorno descrito en el presente documento (por ejemplo, nefropatía por IgA), o pacientes que tienen un trastorno relacionado o asociado con un trastorno descrito en el presente documento (por ejemplo, nefropatía por IgA).

Métodos de tratamiento o prevención de trastornos

Las moléculas de anticuerpo descritas en el presente documento se pueden usar para tratar o prevenir trastornos asociados con APRIL o síntomas de los mismos.

Los trastornos o afecciones ilustrativas que pueden estar asociados con APRIL incluyen, a título de ejemplo y sin carácter limitativo, nefropatía por IgA, nefropatía diabética, cáncer (por ejemplo, cáncer hematológico (por ejemplo, Linfoma no Hodgkin de células B, leucemia linfocítica crónica, linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom y linfoma linfoplasmacítico) o tumores sólidos (por ejemplo, cáncer colorrectal, cáncer de esófago (por ejemplo, adenocarcinoma de esófago), cáncer de cerebro (por ejemplo, glioblastoma) y cáncer de riñón (por ejemplo, carcinoma de células renales), trastornos inmunoproliferativos (por ejemplo, hipergammaglobulinemia monoclonal por IgA), vasculitis (por ejemplo, vasculitis renal, púrpura de Henoch-Schonlein (vasculitis asociada a IgA) y glomerulonefritis posestreptocócica), trastornos autoinmunes (por ejemplo, artritis hematopoyética, lupus eritematoso sistémico, enfermedad ampollosa por IgA lineal/ dermatosis ampollosa por inmunoglobulina A (IgA) lineal y epidermólisis ampollosa adquirida mediada por IgA), pénfigo por IgA, enfermedad celíaca y cirrosis alcohólica. En una forma de realización, el trastorno está asociado con la expresión aberrante de IgA. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se usa para tratar a un sujeto que tiene un trastorno descrito en el presente documento, o que está en riesgo de desarrollar un trastorno descrito en el presente documento.

Las moléculas de anticuerpo descritas en el presente documento se administran habitualmente a una frecuencia que mantiene un nivel

terapéuticamente efectivo de moléculas de anticuerpo en el sistema del paciente hasta que éste se recupera. Por ejemplo, las moléculas de anticuerpo se pueden administrar con una frecuencia que alcanza una concentración en suero suficiente para que al menos alrededor de 1, 2, 5, 10, 20, 30 o 40 moléculas de anticuerpo se unan a cada molécula de APRIL. En una forma de realización, las moléculas de anticuerpo se administran cada 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días, cada 1, 2, 3, 4, o 6 semanas, o cada 1, 2, 3, 4, 5 o 6 meses.

Los métodos de administración de varias moléculas de anticuerpo son conocidos en la técnica y se describen a continuación. Las dosificaciones adecuadas de las moléculas de anticuerpo utilizadas dependerán de la edad y el peso del sujeto y del fármaco particular utilizado.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra al sujeto (por ejemplo, un sujeto humano) por vía intravenosa. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra al sujeto en una dosis entre 0,1 mg/kg y 50 mg/kg, por ejemplo, entre 0,2 mg/kg y 25 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 10 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 5 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 3 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 2,5 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 2 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 1,5 mg/kg, entre 0,5 mg/kg y 1 mg/kg, entre 1 mg/kg y 1,5 mg/kg, entre 1 mg/kg y 2 mg/kg, entre 1 mg/kg y 2,5 mg/kg, entre 1 mg/kg y 3 mg/kg, entre 1 mg/kg y 2,5 mg/kg, o entre 1 mg/kg y 5 mg/kg. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra al sujeto en una dosis fija entre 10 mg y 1.000 mg, por ejemplo, entre 10 mg y 500 mg, entre 10 mg y 250 mg, entre 10 mg y 150 mg, entre 10 mg y 100 mg, entre 10 mg y 50 mg, entre 250 mg y 500 mg, entre 150 mg y 500 mg, entre 100 mg y 500 mg, entre 50 mg y 500 mg, entre 25 mg y 250 mg, entre 50 mg y 150 mg, entre 50 mg y 100 mg, entre 100 mg y 150 mg, entre 100 mg y 200 mg, o entre 150 mg y 250 mg. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra una vez por semana, dos veces por semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, una vez cada cuatro semanas, una vez cada ocho semanas, una vez al mes, una vez cada dos meses o una vez cada tres meses. En una forma de realización, se administra entre 0,5 mg/kg y 3 mg/kg o entre 50 mg y 150 mg

de la molécula de anticuerpo, una vez a la semana, dos veces a la semana, una vez cada dos semanas o una vez cada cuatro semanas.

Las moléculas de anticuerpo pueden usarse por sí mismas o conjugarse con un segundo agente, por ejemplo, un agente bacteriano, toxina o proteína, por ejemplo, una segunda molécula de anticuerpo contra APRIL. Este método incluye: la administración de la molécula de anticuerpo, sola o conjugada con un segundo agente, a un sujeto que requiere tal tratamiento. Las moléculas de anticuerpo se pueden usar para administrar una variedad de agentes terapéuticos, por ejemplo, una toxina, o mezclas de los mismos.

Nefropatía por IgA

La nefropatía por IgA (también conocida como enfermedad de Berger, enfermedad Berger, síndrome de Berger, síndrome Berger, nefritis por IgA, IgAN o glomerulonefritis sinfaringítica) es la enfermedad glomerular crónica más prevalente en todo el mundo. Las estimaciones epidemiológicas conservadoras citan una incidencia global de alrededor de 5-50 casos/millón (niños) y 10-40 casos/millón (adultos). Esta incidencia de la enfermedad presenta un sesgo regional con una mayor prevalencia en Asia y las Américas, con una particularmente mayor carga de morbilidad en Japón y regiones de China. Los casos de nefropatía por IgA confirmados por biopsia en Japón se estiman en alrededor de 350.000, en los EE.UU., esta proyección es de alrededor de 100.000, como tal, es la primera enfermedad glomerular diagnosticada más frecuentemente en adultos. Si bien es una enfermedad relativamente indolente, la nefropatía por IgA conduce a enfermedad renal en etapa terminal (ESRD), es decir, insuficiencia renal en 20-50% de los pacientes dentro de un lapso de 20-30 años. Es probable que estas cifras no se notifiquen por completo, dada la necesidad de confirmar la enfermedad mediante una biopsia renal, un protocolo que se practica de distintas formas en diversos entornos clínicos. La enfermedad tiene una patogenia compleja con componentes genéticos, epidemiológicos y potencialmente ambientales que influyen en la etiología, patología y progresión de la enfermedad. Asimismo, tiene diversas presentaciones clínicas que van

desde la insuficiencia renal sintomática hasta la etapa final (ESRD). Actualmente no hay tratamientos específicos para tratar la enfermedad primaria o su progresión.

La etiología de esta enfermedad, como su nombre lo indica, ya ha sido establecida. En resumen, la enfermedad es causada por el depósito de IgA, habitualmente en forma de complejos inmunes en el mesangio del riñón. Se ha realizado una caracterización molecular de estas inmunoglobulinas particulares. Estas IgA son de la subclase Al (IgA1 versus IgA2), predominantemente poliméricas (con enlaces mediados por la cadena J), y aparentemente están o-glicosiladas de manera diferencial en la región bisagra que se produce entre los dominios CH1 y CH2. En particular, estos o-glicanos carecen heterogéneamente de los enlaces de β1,3 galactosa y, por tanto, se conocen comúnmente como IgA1 deficiente en galactosa (o gdIgA1, por sus siglas en inglés). Como la patogenia de esta enfermedad involucra un mecanismo poligénico que mediante múltiples ataques induce la patología renal y la fisiología aberrante, La IgA1 puede ser vista como el autoantígeno que representa este primer "ataque" crítico en un modelo de múltiples ataques que genera la nefropatía por IgA. También se ha definido un conjunto de autoanticuerpos para esta enfermedad y se relaciona con las inmunoglobulinas (predominantemente IgG) que reconocen específicamente este epítopo distintivamente glicosilado y promueven la formación de complejos inmunes (que representan el denominado "segundo ataque"). También se debe tener en cuenta que la propia IgA está sujeta a agregación debido a plegamientos erróneos, cambios conformacionales y cambios potenciales en el estado de N-glicosilación de los glicanos en CH2/CH3.

Sin ánimo de querer ceñirse a ninguna teoría en particular, se cree que, en una forma de realización, los niveles de IgA1 aberrantemente glicosilada se correlacionan con la enfermedad y los resultados clínicos en la nefropatía por IgA. La IgA1 aberrantemente glicosilada ha sido directamente caracterizada a partir de biopsias renales y se ha observado una producción aumentada de IgA1 aberrantemente glicosilada en las células B (amigdalino, PBMC) en pacientes con nefropatía por IgA. El nivel de IgAl deficitaria en galactosa en los sueros de

pacientes con nefropatía por IgA se asocia con la progresión de la enfermedad (Zhao *et al.*, *Kidney Int.* 2012; 82 (7): 790-6). La tinción diferencial con lectina ha mostrado niveles elevados de IgA1 aberrantemente glicosilada en suero y glomérulos en pacientes con nefropatía por IgA en comparación con los controles sanos (Allen *et al.*, *Kidney Int.* 2001; 60 (3): 969-73).

En base a este modelo evolutivo de la enfermedad, la nefropatía por IgA se puede ver acertadamente como una enfermedad autoinmune con un compromiso extra renal intenso y crítico. La identificación y validación de las dianas en el sistema inmunitario que se piensa tienen un papel crítico en la patogenia de la enfermedad, es decir, la producción de IgA y la posterior producción de anticuerpos autorreactivos contra esta diana, representan una estrategia terapéutica lógica de tratamiento. Por esta razón APRIL (TNFSF13) representa un área particular de enfoque. Razones adicionales para dianizar APRIL incluyen recientes datos genéticos basados en múltiples estudios de asociación de todo el genoma (GWAS, por sus siglas en inglés) junto con trastornos genéticos relacionados con IgA por ejemplo, hipogammaglobulinemia de IgA, que relacionan la inmunodeficiencia común variable (CVID, por sus siglas en inglés) cuyo locus se correlaciona con defectos en TNFRSF13B (TACI) con implicaciones directas del papel de las interacciones APRIL-TACI que regulan la síntesis de IgA.

La nefropatía por IgA a menudo no causa síntomas en las primeras etapas. La enfermedad puede pasar desapercibida durante años y algunas veces se diagnostica por primera vez cuando las pruebas de rutina revelan la presencia de proteínas y glóbulos rojos en la orina, los que no se pueden ver sin un microscopio (hematuria microscópica). Los signos y síntomas de la nefropatía por IgA cuando la función renal está alterada incluyen, por ejemplo, orina de color cola o té (causada por glóbulos rojos en la orina); episodios repetidos de orina de color cola o té, a veces incluso sangre visible en la orina, generalmente durante o después de una infección respiratoria superior u otro tipo de infección; dolor en uno o ambos lados de la espalda por debajo de las costillas (flancos); espuma en el agua del inodoro debido a la presencia sw proteína en la orina;

hinchazón (edema) en los dedos y en los pies; y presión arterial alta. En una forma de realización, el signo o el síntoma incluye, por ejemplo, uno o más de hematuria, proteinuria, albuminuria, hipertensión o una enfermedad renal en etapa inicial (por ejemplo, que equivale a diálisis o trasplante). En una forma de realización, el signo o síntoma está asociado con, por ejemplo, una más de IgA1 aberrantemente glicosilada, formación de autoanticuerpos, depósito de inmunocomplejos nefritogénicos en el riñón, o inflamación y pérdida de la función renal.

La presentación clásica (en alrededor del 40-50% de los casos, más común en adultos jóvenes) de la nefropatía por IgA es la hematuria episódica que generalmente comienza entre un día o dos después de una infección no específica del tracto espiratorio superior (de ahí que es sinfaringítica). Con menor frecuencia, el agente incitador puede ser una infección gastrointestinal o urinaria. Todas estas infecciones tienen en común la activación de las defensas de la mucosa y, por tanto, la producción de anticuerpos tipo IgA. Estos episodios pueden ocurrir de manera irregular cada pocos meses y en la mayoría de los pacientes eventualmente desaparece. La función renal generalmente permanece normal, aunque en raras ocasiones puede ocurrir una insuficiencia renal aguda.

Una proporción más pequeña (en alrededor del 20-30% de los casos, generalmente la población de mayor edad) de los pacientes con nefropatía por IgA tiene hematuria microscópica y proteinuria (menos de 2 gramos/día). Estos pacientes pueden no tener ningún síntoma y solo se encuentran clínicamente cuando un médico decide tomar una muestra de orina. Por lo tanto, la enfermedad se diagnostica con mayor frecuencia en situaciones en las que es obligatorio el análisis de orina, por ejemplo, niños en edad escolar en Japón.

Algunos (alrededor de 5% de cada uno) pacientes con nefropatía por IgA tienen la siguiente presentación de la enfermedad: síndrome nefrótico (por ejemplo, 3-3,5 gramos de la pérdida de proteína en la orina, asociada con un peor pronóstico); insuficiencia renal aguda (por ejemplo, ya sea como una complicación de una franca hematuria que generalmente se recupera, o debido

una glomerulonefritis rápidamente progresiva que a menudo conduce a insuficiencia renal crónica); insuficiencia renal crónica (por ejemplo, ausencia de síntomas previos, se presenta con anemia, hipertensión y otros síntomas de insuficiencia renal en personas que probablemente hayan padecido hematuria microscópica y/o proteinuria no detectadas desde hace mucho tiempo).

Una variedad de enfermedades sistémicas se puede asociar a la nefropatía por IgA, como la insuficiencia hepática, la enfermedad celiaca, la artritis reumatoide, la artritis reactiva, la espondilitis anquilosante y el VIH. El diagnóstico de la nefropatía por IgA y la búsqueda de cualquier enfermedad asociada, a veces revela una enfermedad sistémica subyacente grave. Ocasionalmente, hay síntomas simultáneos de la púrpura de Henoch-Schonlein. Se sospecha que algunos alelos de HLA junto con fenotipos del complemento son factores genéticos.

La nefropatía por IgA se puede diagnosticar mediante diversas pruebas, por ejemplo, análisis de orina, análisis de sangre (por ejemplo, niveles plasmáticos reducidos del producto de desecho creatinina), pruebas de aclaramiento con iotalamato o imágenes renales (por ejemplo, ultrasonido, radiografías o cistoscopia), biopsia renal, o una combinación de los mismos

Para un paciente adulto con hematuria aislada, generalmente se hacen primero pruebas como la ecografía renal y la cistoscopia para identificar la fuente de la hemorragia. Estas pruebas permiten descartar cálculos renales y cáncer de vegija, otras dos causas urológicas comunes de hematuria. En niños y adultos más jóvenes, la asociación con la infección respiratoria puede despertar la sospecha de nefropatía por IgA. A menudo se necesita una biopsia renal para confirmar el diagnóstico. La muestra de biopsia muestra la proliferación del mesangio, con depósitos de IgA en inmunofluorescencia y microscopía electrónica. Sin embargo, los pacientes con hematuria microscópica aislada (es decir, sin proteinuria asociada y con función renal normal) generalmente no se someten a una biopsia, ya que ésta tiene un excelente pronóstico Un análisis de orina mostrará glóbulos rojos, generalmente como cilindros urinarios de glóbulos

rojos. También puede estar presente proteinuria, generalmente menos de 2 gramos por día. Otras causas renales de hematuria aislada incluyen, por ejemplo, la enfermedad por membrana basal delgada y el síndrome de Alport, siendo esta última una enfermedad hereditaria asociada con problemas de audición y problemas oculares. Otros análisis de sangre que se realizan para ayudar en el diagnóstico incluyen CRP o ESR, niveles de complemento, ANA y LDH. La electroforesis de proteínas y los niveles de inmunoglobulinas pueden mostrar un aumento de IgA en el 50% de los pacientes.

El tratamiento con una serie de medicamentos puede retrasar el progreso de la enfermedad y ayudar a controlar los síntomas como la presión arterial alta, las proteínas en la orina (proteinuria) y la hinchazón (edema) en las manos y los pies. Los ejemplos de terapias para la nefropatía por IgA incluyen, por ejemplo, medicamentos para la presión arterial alta, por ejemplo, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o bloqueadores de los receptores de angiotensina (BRA), ácidos grasos omega, inmunosupresores (por ejemplo, medicamentos corticosteroides, como prednisona), terapia con estatinas, micofenolato mofetilo, ciclosporina, mizoribina, ciclofosfamida (por ejemplo, en combinación con antiplaquetarios/anticoagulantes o en combinación con esteroides y azatioprina), diálisis renal o trasplante renal. Ejemplos de terapias para la nefropatía por IgA también se encuentran descritos en Floege y Eitner *J. Am. Soc. Nephrol*. 22: 1785-1794, 2011. Otras terapias ilustrativas para la nefropatía por IgA se describen en el presente documento bajo el título "Terapias de combinación".

Sin ánimo de querer ceñirse a ninguna teoría en particular, se cree que, en una forma de realización, la dianización de APRIL reduce selectivamente la IgA. Los ratones APRIL -/- tienen un desarrollo normal de linfocitos T y B, proliferación normal de linfocitos T y B *in vitro*, pero niveles de IgA sérica disminuidos (Castigli *et al.*, *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 01(11):3903-8). El descubrimiento de nuevos loci de riesgo para la nefropatía por IgA implica genes que participan en la inmunidad contra los patógenos intestinales (Kiryluk *et al.*, *Nat Genet*. 2014; 46(11): 1187-96). En pacientes con nefropatía por IgA, los

niveles séricos y la producción de APRIL por células B están elevados y se correlacionan con niveles de IgA aberrantemente glicosiladas (Zhai *et al.*, *Medicine* (Baltimore). 2016; 95 (1 l): c3099). En la nefropatía por IgA los niveles plasmáticos de APRIL (TNFSF13) se correlacionan con la progresión de la enfermedad renal crónica (Han *et al.*, *J Am Soc Nephrol.,* 2016; 27 (2): 439-53). El tratamiento con anticuerpos anti-APRIL da como resultado la reducción de la IgA sérica, el aclaramiento del mesangio del riñón y la reducción de la infiltración de células inflamatorias y la lesión glomerular en ratones (Kim *et al.*, *PLoS One*. 2015; 10 (9): e0137044). El anticuerpo anti-APRIL preserva la ometostasis de las células inmunitarias en la médula ósea y el bazo (Kim *et al.*, *PLoS One.* 2015; 10 (9): e0137044).

APRIL (TNFSF13) representa una diana biológica y terapéutica lógica para el tratamiento de la nefropatía por IgA. Sin ánimo de querer ceñirse a ninguna teoría en particular, se cree que, en una forma de realización, la eficacia de las moléculas de anticuerpo descritas en el presente documento con respecto a la modulación dirigida de los mecanismos inmunobiológicos mediados por APRIL es directamente relevante para el tratamiento de la nefropatía por IgA. Las moléculas de anticuerpo anti-APRIL descritas en el presente documento (por ejemplo, moléculas de anticuerpo anti-APRIL humanizadas), por ejemplo, con alta potencia biológica y/o baja activación del complemento, se pueden usar para tratar la nefropatía por IgA. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo tiene una afinidad de unión a APRIL en el orden picomolar y una actividad de bloqueo del receptor en el orden sub-nanomolar, tanto a TACI como a BCMA, por ejemplo, *in vitro*. En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo interfiere unilateralmente con la señalización celular mediada por APRIL corriente abajo, por ejemplo, a través de la vía de activación canónica de NFκB. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se modifica genéticamente, por ejemplo, como un subtipo IgG2, con el fin de mitigar clínicamente la exacerbación del reclutamiento del complemento dependiente de anticuerpos, por ejemplo, en los riñones de pacientes con nefropatía por IgA. En una forma de realización, una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento puede tener un perfil de seguridad mejorado en comparación con un

fármaco terapéutico que se basa en una mayor disminución de las células B, por ejemplo, debido a una menor perturbación de la homeostasis de las células B y T como se muestra en un modelo murino (Kim *et al.*, *PLoS One*. 2015; 10 (9): e0137044).

Las moléculas de anticuerpo descritas en el presente documento se pueden usar para tratar o prevenir diferentes etapas de la nefropatía por IgA. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se usa para tratar un síntoma asociado con la nefropatía por IgA , por ejemplo, hematuria, proteinuria, albuminuria, hipertensión, una enfermedad renal en etapa temprana (por ejemplo, que necesita diálisis o trasplante), o una combinación de los mismas. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo reduce la IgA1 aberrantemente glicosilada, la formación de autoanticuerpos, depósito de inmunocomplejos nefritogénicos en el riñón, inflamación y pérdida de la función renal, o una combinación de las mismas. En una forma de realización, el sujeto tiene un bajo riesgo, por ejemplo, tiene anomalías urinarias menores (por ejemplo, microhematuria), tasa de filtración glomerular (GFR) normal y/o no tiene hipertensión. En otra forma de realización, el sujeto tiene un riesgo de moderado a alto, por ejemplo, tiene una proteinuria mayor de 0,5-1 g/d y/o una GFR reducida (por ejemplo, por debajo de 30-50 ml/min) y/o hipertensión. En otra forma de realización más, el sujeto tiene pérdida aguda o rápida de la GFR, por ejemplo, tiene síndrome nefrótico o glomerulonefritis rápidamente progresiva (RPGN, por sus siglas en inglés), o lesión renal aguda (AKI, por sus siglas en inglés) debido a macrohematuria u otra causa común. En una forma de realización, el sujeto tiene una proteinuria mayor que 0,5 g/día, por ejemplo, entre 0,5-1 g/día o mayor que 1 g/día. En una forma de realización, el sujeto tratado para la nefropatía por IgA tiene una tasa de filtración glomerular (GFR) menor de 50 ml/min, por ejemplo, menor de 30 ml/min. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo no cambia significativamente (por ejemplo, es capaz de preservar) la homeostasis de las células inmunes. En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo da como resultado una reducción de IgA pero no la ablación total de IgA.

Nefropatía diabética

La molécula de anticuerpo descrita en el presente documento se puede usar para tratar o prevenir la nefropatía diabética. La nefropatía diabética (o enfermedad diabética del riñón) es una enfermedad renal progresiva causada, por ejemplo, por el daño a los capilares en los glomérulos de los riñones. Habitualmente se caracteriza por un síndrome nefrótico y cicatrización difusa de los glomérulos. A menudo se debe a la diabetes mellitus de larga data y es uno de los principales motivos de diálisis. Está clasificado como una complicación de la diabetes relacionada con los vasos sanguíneos pequeños.

Los síntomas ilustrativos de la nefropatía diabética incluyen, a título de ejemplo y sin carácter limitativo, cansancio intenso, dolor de cabeza, sensación general de enfermedad, náuseas, vómitos, micción frecuente, falta de apetito, picazón en la piel o hinchazón de las piernas. Las causas de la nefropatía diabética puedes incluir, por ejemplo, un alto nivel de azúcar en la sangre, formación de productos finales de glicación avanzada. Las citocinas pueden estar involucradas en el desarrollo de la nefropatía diabética. La diabetes puede causar una serie de cambios en el metabolismo y la circulación sanguínea del cuerpo, que probablemente se combinan para producir especies de oxígeno reactivo en exceso. Estos cambios dañan los glomérulos del riñón, lo que lleva a la característica distintiva de la albuminuria (Cao y Cooper *J Diabetes Investig* 2011; 2 (4): 243-47). A medida que la nefropatía diabética progresa, la barrera de filtración glomerular (GFB), que se compone del endotelio fenestrado, la membrana basal glomerular y los podocitos epiteliales, está cada vez más dañada (Mora-Fernandez *et al.*, *J. Physiol*. (*Lond*.) 2014; 592 (Pt 18): 3997-4012). El daño a la membrana glomerular basal permite que las proteínas se filtren desde la sangre, lo que lleva a su acumulación en el espacio de Bowman como nódulos positivos para la tinción con ácido periódico de Schiff (nódulos de Kimmelstiel-Wilson).

El diagnóstico de la nefropatía diabética puede basarse en la medición de altos niveles de albúmina en la orina o evidencia de reducción de la función renal

(Lewis y Maxwell Practitioner. 2014; 258 (1768): 13-7,). Las mediciones de albúmina se pueden definir de la siguiente manera: albuminuria normal: excreción urinaria de albúmina < 30 mg/24h; microalbuminuria: excreción urinaria de albúmina en el rango de 30 a 299 mg/24h; abuminuria clínica (manifiesta): excreción urinaria de albúmina ≥ 300 mg/24 h. Para evaluar la función renal, la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) de la persona se mide a partir de una muestra de sangre. La eGFR normal oscila entre 90 y 120 ml/min/1,73 m^2.

Otros tratamientos que se pueden usar en combinación con la molécula de anticuerpo descrita en el presente documento para tratar la nefropatía diabética incluyen, por ejemplo, un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) (por ejemplo, aptopril, enalapril, lisinopril o ramipril), un bloqueador del receptor II de angiotensina (BRA) (por ejemplo, candesartan ilexetil, irbesartan, losartan o telmisartan), un bloqueador de los canales de calcio (por ejemplo, amlodipina, diltiazem o erapamil), un diurético (por ejemplo, clortalidona, hidroclorotiazida o espironolactona), un betabloqueador (por ejemplo, atenolol, carvedilol o metoprolol) y el manejo de la diabetes (por ejemplo, control de la presión arterial alta o niveles de azúcar en la sangre altos, o reducción del consumo de sal en la dieta).

Cáncer

La molécula de anticuerpo descrita en el presente documento se puede usar para tratar o prevenir un cáncer. Los ejemplos de cánceres que se pueden tratar o prevenir mediante las moléculas de anticuerpos descritas en el presente documento incluyen, a título de ejemplo y sin carácter limitativo, leucemia linfoblástica aguda (LLA), leucemia mieloide aguda (LMA), carcinoma adrenocortical, sarcoma de Kaposi, un linfoma relacionado con el SIDA, linfoma del sistema nervioso central primario (CNS), cáncer anal, cáncer de apéndice, astrocitoma, tumor teratoideo/rabdoide atípico, cáncer de vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de huesos (por ejemplo, sarcoma de Ewing u osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno), tumor cerebral (por ejemplo, astrocitomas, glioma

del tallo cerebral, tumor teratoideo/rabdoideo atípico del sistema nervioso central, tumor embrionario del sistema nervioso central, tumor de células germinales del sistema nervioso central, craneofaringioma o ependimoma), cáncer de mama, tumor bronquial, linfoma de Burkitt, tumor carcinoide (por ejemplo, tumor carcinoide gastrointestinal), tumor cardíaco (corazón), tumor embrionario, tumor de células germinales, linfoma, cáncer cervical, colangiocarcinoma, cordoma, leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (LMC), neoplasia mieloproliferativa crónica, cáncer de colon, cáncer colorrectal, craneofaringioma, linfoma cutáneo de células T, carcinoma ductal *in situ* (DCIS), cáncer de endometrio, ependimoma, cáncer de esófago, estesioneuroblastoma, sarcoma de Ewing, tumor de células germinales extracraneales, tumor de células germinales extragonadales, cáncer de ojo (por ejemplo melanoma intraocular o etinoblastoma), cáncer de trompas de Falopio, histiocitoma óseo fibroso, osteosarcoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumores del estroma gastrointestinal (GIST), tumor germinal (por ejemplo, tumor del sistema nervioso central, tumor extracraneal, tumor extragonadal, cáncer de ovario, o cáncer testicular), enfermedad trofoblástica gestacional, glioma, leucemia de células pilosas, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular (hígado), linfoma de Hodgkin, cáncer de hipofaríngeo, melanoma intraocular, tumor de islote pancreático, tumor neuroendocrino pancreático, Sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón (por ejemplo, cáncer de células renales o tumor de Wilms), histiocitosis de células de Langerhans (LCH), cáncer de laringe, leucemia (por ejemplo, leucemia linfoblástica aguda (ALL), leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia mielógena crónica (CML) o leucemia de células pilosas), cáncer de labio y cavidad oral, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) o cáncer de pulmón de células pequeñas), linfoma (por ejemplo, linfoma de Burkitt relacionado a SIDA, linfoma cutáneo de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin,o linfoma del sistema nervioso central (SNC)), macroglobulinemia de Waldenstrom, cáncer de mama masculino, histiocitoma óseo fibroso maligno y osteosarcoma, melanoma (por ejemplo, melanoma intraocular), carcinoma de células de Merkel,

mesotelioma, cáncer de cuello escamoso metastásico, carcinoma de la línea media, cáncer de boca, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, mieloma múltiple/neoplasia de células plasmáticas, micosis fungoides, síndrome mielodisplásico, neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa, neoplasia mieloproliferativa crónica, cáncer de cavidad nasal y seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer oral, cáncer de labio y cavidad oral, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno óseo, cáncer de ovario (por ejemplo, cáncer epitelial de ovario o tumor ovárico de células germinales), cáncer pancreático, tumores neuroendocrinos pancreáticos (tumores de células de islotes), papilomatosis, paraganglioma, cáncer del seno paranasal y de cavidad nasal, cáncer paratiroideo, cáncer de pene, cáncer faríngeo, feocromocitoma, tumor pituitario, blastoma pleuropulmonar, cáncer peritoneal, cáncer de próstata, cáncer rectal, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de las glándulas salivales, sarcoma (por ejemplo, sarcoma de Ewing, sarcoma de Kaposi, osteosarcoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de tejidos blandos o sarcoma uterino), síndrome de Sezary, cáncer de piel (por ejemplo, melanoma, carcinoma de células de Merkel, o cáncer de piel no melanoma), cáncer de intestino delgado, carcinoma de células escamosas, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células transicionales de la pelvis renal y el uréter, cáncer de uretra, cáncer uterino endometrial, cáncer vaginal, cáncer de la vulva, o una lesión metastásica derivada de los mismos.

En una forma de realización, el cáncer es un cáncer hematológico, por ejemplo, un linfoma o leucemia, por ejemplo, un cáncer que se selecciona entre linfoma no Hodgkin de células B, leucemia linfocítica crónica (LLC), linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenstrom o linfoma linfoplasmacítico. En una forma de realización, el cáncer es un mieloma múltiple. En otra forma de realización, el cáncer es un tumor sólido, por ejemplo, que se selecciona entre cáncer colorrectal, cáncer de mama (por ejemplo, carcinoma de mama), cáncer de esófago (por ejemplo, adenocarcinoma esofágico), cáncer de cerebro (por ejemplo, glioblastoma), o cáncer de riñón (por ejemplo, carcinoma de células renales).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se usa para tratar un linfoma. Otros tratamientos que se pueden usar en combinación con la molécula de anticuerpo descrita en el presente documento para tratar el linfoma incluyen, por ejemplo, quimioterapia, inmunoterapia, terapia farmacológica dirigida, radioterapia y trasplante de células madre. Un ejemplo ilustrativo de terapia farmacológica dirigida incluye un inhibidor de CD20 (por ejemplo, rituximab (RITUXAN® o ibritumomab tiuxetan (ZEVALIN®)).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se usa para tratar una leucemia. Otros tratamientos que se pueden usar en combinación con la molécula de anticuerpo descrita en el presente documento para tratar la leucemia incluyen, por ejemplo, quimioterapia, inmunoterapia, terapia farmacológica dirigida, radioterapia y trasplante de células madre. Un ejemplo ilustrativo de terapia farmacológica dirigida incluye un inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, imatinib (GLEEVEC®).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se usa para tratar un mieloma múltiple. Otros tratamientos que se pueden usar en combinación con la molécula de anticuerpo descrita en el presente documento para tratar el mieloma múltiple incluyen, por ejemplo, quimioterapia, corticoesteroides, inmunoterapia, terapia farmacológica dirigida, radioterapia y trasplante de células madre. Un ejemplo ilustrativo de terapia farmacológica dirigida incluye, por ejemplo, un análogo de talidomida (por ejemplo, talidomida (THALOMID®), lenalidomida (REVLIMID®) o pomalidomida (POMALYST®)).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se usa para tratar la macroglobulinemia de Waldenstrom. Otros tratamientos que se pueden usar en combinación con la molécula de anticuerpo descrita en el presente documento para tratar la macroglobulinemia de Waldenstrom incluyen, por ejemplo, plasmaféresis, quimioterapia, inmunoterapia, terapia farmacológica dirigida y trasplante de células madre.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se usa para tratar un cáncer colorrectal. Otros tratamientos que se pueden usar en combinación

con la molécula de anticuerpo descrita en el presente documento para tratar el cáncer colorrectal incluyen, por ejemplo, cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y terapia farmacológica dirigida.

Un ejemplo ilustrativo de terapia farmacológica dirigida incluye, por ejemplo, un inhibidor de VEGF (por ejemplo, bevacizumab (AVASTCN®)), un inhibidor de EGFR (por ejemplo, cetuximab (ERBITUX®), panitumumab (VECTIBIX®) y un inhibidor dual de la actividad de tirosina quinasa de VEGFR2-TIE2 (por ejemplo, regorafenib (STTVARGA®)).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se usa para tratar un cáncer de mama, por ejemplo, un carcinoma de mama. Otros tratamientos que se pueden usar en combinación con la molécula de anticuerpo descrita en el presente documento para tratar el cáncer de mama incluyen, por ejemplo, cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, inmunoterapia y terapia farmacológica dirigida. Un ejemplo ilustrativo de terapia farmacológica dirigida incluye, por ejemplo, un inhibidor de HER2 (por ejemplo, rastuzumab (HERCEFTIN®), pertuzumab (PERJETA®), ado-trastuzumab (KADCYLA®), o lapatinib TYKERB®) o un inhibidor de VEGF (por ejemplo, bevacizumab (AVASTIN) ®)).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se usa para tratar un cáncer de esófago, por ejemplo, un adenocarcinoma de esófago. Otros tratamientos que se pueden usar en combinación con la molécula de anticuerpo descrita en el presente documento para tratar el cáncer de esófago incluyen, por ejemplo, cirugía, quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se usa para tratar un cáncer cerebral, por ejemplo, un glioblastoma. Otros tratamientos que se pueden usar en combinación con la molécula de anticuerpo descrita en el presente documento para tratar el cáncer cerebral incluyen, por ejemplo, cirugía, quimioterapia, radioterapia, radiocirugía, inmunoterapia, terapia farmacológica dirigida. Un ejemplo ilustrativo de terapia farmacológica dirigida

incluye, por ejemplo, un inhibidor de VEGF (por ejemplo, evacizumab (AVASTIN®)).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se usa para tratar un cáncer de riñón, por ejemplo, un carcinoma de células renales. Otros tratamientos que se pueden usar en combinación con la molécula de anticuerpo descrita en el presente documento para tratar el cáncer de riñón incluyen, por ejemplo, cirugía, crioablación, ablación por radiofrecuencia, radioterapia, inmunoterapia y terapia farmacológica dirigida. Un ejemplo ilustrativo de terapia farmacológica dirigida incluye, por ejemplo, un inhibidor de VEGF (por ejemplo, bevacizumab (AVASTIN®)), un inhibidor de tirosina quinasa (por ejemplo, axitinib (INLYTA®), pazopanib (VOTRIENT®), sorafenib (NEXAVAR®) o sunitinib (SUTENT®)), o un inhibidor de mTOR, por ejemplo, temsirolimus (TORISEL®) o everolimus (AFINITOR®).

Trastornos inmunoproliferativos

La molécula de anticuerpo descrita en el presente documento se puede usar para tratar o prevenir un trastorno inmunoproliferativo. Trastornos inmunoproliferativos (también conocidos como enfermedades inmunoproliferativas o neoplasias inmunoproliferativas) son trastornos del sistema inmunitario que se caracterizan por la proliferación anormal de las células primarias del sistema inmune (por ejemplo, células B, células T y células asesinas naturales (NK)) o por la producción excesiva de inmunoglobulinas (por ejemplo, anticuerpos).

Los trastornos inmunoproliferativos ilustrativos incluyen, a título de ejemplo y sin carácter limitativo, trastornos linfoproliferativos (LPD), hipergammaglobulinemia y paraproteinemia. Los trastornos linfoproliferativos incluyen varias afecciones en las cuales los linfocitos se producen en cantidades excesivas. Por lo general, ocurren en pacientes que tienen sistemas inmunes comprometidos. La hipergammaglobulinemia a menudo se caracteriza por niveles elevados de inmunoglobulinas en el suero sanguíneo. La paraproteinemia o gammapatía monoclonal es la presencia de cantidades excesivas de una sóla

gammaglobulina monoclonal (por ejemplo, una paraproteína) en la sangre. En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se usa para tratar la hipergammaglobulinemia monoclonal de IgA.

Vasculitis

La molécula de anticuerpo descrita en el presente documento se puede usar para tratar o prevenir la vasculitis. La vasculitis es un conjunto de trastornos que destruyen los vasos sanguíneos por la inflamación. La vasculitis es causada principalmente por la migración de leucocitos y el daño resultante. Algunos tipos ilustrativos de vasculitis incluyen, a título de ejemplo y sin carácter limitativo, poliarteritis microscópica (poli-angiitis), granulomatosis de Wegener, púrpura de Henoch-Schönlein y poliarteritis nodosa.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se usa para tratar la púrpura de Henoch-Schönlein (vasculitis asociada a IgA).

La púrpura de Henoch-Schönlein (HSP, también conocida como púrpura anafilactoide, purpura reumática o Henoch-Schönlein) es una enfermedad de la piel y otros órganos que afecta con más frecuencia a los niños. La HSP es una vasculitis sistémica (inflamación de los vasos sanguíneos) y se caracteriza por el depósito de complejos inmunes de IgA y del componente 3 (C3) del complemento en arteriolas, capilares y vénulas. En la piel, la enfermedad causa una púrpura palpable (pequeñas hemorragias); a menudo con dolor en las articulaciones y el abdomen. Con la afectación renal, puede haber una pérdida de pequeñas cantidades de sangre y proteína en la orina; en una pequeña proporción de casos, la afectación del riñón se transforma en una enfermedad renal crónica, incluso daño renal irreversible. La HSP a menudo está precedida por una infección, como una infección de garganta.

Los síntomas de la púrpura de Henoch-Schönlein incluyen, por ejemplo, sarpullido (púrpura), articulaciones inflamadas o doloridas (artritis), síntomas gastrointestinales (por ejemplo, dolor abdominal, náuseas, vómitos o heces con

sangre) afectación renal (por ejemplo, proteína o sangre en la orina). Los niveles séricos de IgA son altos en pacientes con HSP.

Los estándares para definir la púrpura de Henoch-Schönlein incluyen, por ejemplo, la clasificación del Colegio Americano de Reumatología (ACR) de 1990 (Mills *et al.* (1990). Arthritis and Rheumatism 33 (8): 1114-21), la Conferencia de consenso de Chapel Hill en 1994 (CHCC) (Jennette *et al.* (1994) Arthritis and Rheumatism 37 (2): 87-92), y la clasificación de la Liga Europea Contra el Reumatismo (EULAR) y de la Sociedad de Reumatología Pediátrica (PReS), que incluye la púrpura palpable como criterio obligatorio, junto con uno de los siguientes hallazgos: dolor abdominal difuso, depósito de IgA predominante (confirmada en la biopsia de piel), artritis aguda en cualquier articulación y afectación renal (como lo demuestra la presencia de sangre y/o proteína en la orina) (Ozen *et al.* (2006) Annals of Rheumatic Diseases 65 (7): 936-41).

Otros tratamientos que se pueden usar en combinación con la molécula de anticuerpo descrita en el presente documento para tratar la púrpura de Henoch-Schönlein incluyen, por ejemplo, analgésicos para los dolores abdominales y articulares, esteroides (por ejemplo, esteroides orales o una combinación de metilprednisolona intravenosa (esteroide), ciclofosfamida e dipiridamol seguido de prednisona). Otros regímenes también incluyen, por ejemplo, esteroides/azatioprina y teroides/ciclofosfamida (con o sin heparina y warfarina) o inmunoglobulina intravenosa IVIG).

En otra forma de realización, la molécula de anticuerpo se usa para tratar la glomerulonefritis proliferativa aguda, por ejemplo, glomerulonefritis posestreptocócica.

La glomerulonefritis proliferativa aguda es un trastorno de los glomérulos (glomerulonefritis) o de los pequeños vasos sanguíneos en los riñones. Es una complicación común de las infecciones bacterianas, habitualmente la infección cutánea por *Streptococcus* bacteria tipos 12, 4 y 1 (impétigo) pero también después de la faringitis por estreptococos, o que también se conoce como glomerulonefritis postinfecciosa o postestreptocócica. La infección hace que los

vasos sanguíneos en los riñones desarrollen inflamación, lo que dificulta la capacidad de los órganos renales para filtrar la orina.

La fisiopatología de este trastorno es consistente con un mecanismo mediado por un complejo inmune. Este trastorno produce proteínas que tienen diferentes determinantes antigénicos, que a su vez tienen una afinidad por los sitios en el glomérulo. Tan pronto como se produce la unión al glomérulo, a través de la interacción con properdina, se activa el complemento. La fijación del complemento provoca la generación de mediadores inflamatorios adicionales.

Los síntomas de la glomerulonefritis proliferativa aguda incluyen, por ejemplo, hematuria, oliguria, edema, hipertensión, fiebre, dolor de cabeza, malestar general, anorexia y náuseas.

Otros tratamientos que se pueden usar en combinación con la molécula de anticuerpo descrita en el presente documento para tratar la glomerulonefritis proliferativa linda incluyen, por ejemplo, control de la presión sanguínea (BP, por sus siglas en inglés) y control de la cantidad de potasio en individuos con lesión renal aguda oligúrica.

Trastornos autoinmunes

La molécula de anticuerpo descrita en el presente documento se puede usar para tratar o prevenir un trastorno autoinmune. Los trastornos autoinmunes ilustrativos que se pueden tratar o prevenirse mediante la molécula de anticuerpo descrita incluyen, a título de ejemplo y sin carácter limitativo, encefalomielitis diseminada aguda (ADEM), leucoencefalitis hemorrágica aguda necrosante, enfermedad de Addison, agammaglobulinemia, alopecia areata, amiloidosis, espondilitis anquilosante, nefritis anti-GBM/anti-TBM, síndrome antifosfolípido (APS), angioedema autoinmune, anemia aplástica autoinmune, disautonomía autoinmune, hepatitis autoinmune, hiperlipidemia autoinmune, inmunodeficiencia autoinmune, enfermedad autoinmune del oído interno (AIED), miocarditis autoinmune, ooforitis autoinmune, pancreatitis autoinmune,

retinopatía autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune (ATP), enfermedad tiroidea autoinmune, urticaria autoinmune, neuropatías xonales y neuronales, enfermedad de Balo, enfermedad de Behcet, penfigoide ampolloso, cardiomiopatía, enfermedad de Castleman, enfermedad celíaca, enfermedad de Chagas, síndrome de fatiga crónica, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP), osteomielitis crónica multifocal recurrente (CRMO), síndrome de Churg-Strauss, penfigoide cicatricial/penfigoide benigno de la mucosa, enfermedad de Crohn, síndrome de Cogans, enfermedad de las aglutininas frías, bloqueo cardíaco congénito, miocarditis coxsackie, enfermedad CREST, crioglobulinemia mixta esencial, neuropatías desmielinizantes, dermatitis herpetiforme, dermatomiositis, enfermedad de Devic (neuromielitis óptica), lupus discoide, síndrome de Dressier, endometriosis, esofagitis eosinofílica, fascitis eosinofílica, eritema nudoso, encefalomielitis alérgica experimental, síndrome de Evans, fibromialgia, alveolitis fibrosante, arteritis de células gigantes (arteritis temporal), miocarditis de células gigantes, glomerulonefritis, síndrome de Goodpasture, granulomatosis con poliangitis (GPA) (anteriormente llamada granulomatosis de Wegener), enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre, encefalitis de Hashimoto, tiroiditis de Hashimoto, anemia hemolítica, púrpura de Henoch-Schönlein, Herpes gestacional, hipogammaglobulinemia, púrpura trombocitopénica idiopática (ITP), nefropatía por IgA, enfermedad esclerosante relacionada con IgG4, lipoproteínas inmunorreguladoras, miositis por cuerpos de inclusión, cistitis intersticial, ictitis juvenil, diabetes juvenil (diabetes tipo 1), miositis juvenil, síndrome de Kawasaki, síndrome de Lambert-Eaton, Vasculitis leucocitoclástica, Liquen plano, Liquen escleroso, Conjuntivitis leñosa, enfermedad de IgA lineal (LAD), Pupus (SLE), Enfermedad de Lyme, crónica, Enfermedad de Meniere, poliangitis microscópica, enfermedad mixta del tejido conectivo (MCTD), úlcera de Mooren, enfermedad de Mucha-Habermann, esclerosis múltiple, miastenia grave, miositis, narcolepsia, neuromielitis óptica (de Devic), neutropenia, penfigoide cicatricial ocular, neuritis óptica, reumatismo palindrómico, PANDAS (Trastornos Neuropsiquiátricos Autoinmunes Pediátricos Asociados con *Streptococcus*),degeneración cerebelosa paraneoplásica, hemoglobinuria

paroxística nocturna (PNH), síndrome de Parry Romberg, síndrome de Parsonnage-Turner, paritis de Pars (uveítis periférica), pénfigo, neuropatía periférica, encefalomielitis perivenosa, anemia perniciosa, síndrome POEMS, poliarteritis nudosa, síndromes poliglandulares autoinmunes tipo I, II, y III, polimialgia reumática, polimiositis, síndrome de infarto posmiocárdico, síndrome pospericardiotomía, dermatitis por progesterona, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, psoriasis, ictitis psoriásica, fibrosis pulmonar idiopática, pioderma gangrenoso, aplasia eritrocítica pura, fenómeno de Raynaud, artritis reactiva, distrofia simpática refleja, síndrome de Reiter, policondritis recidivante, síndrome de piernas inquietas, fibrosis retroperitoneal, fiebre reumática, artritis reumatoide, sarcoidosis, Síndrome de Schmidt, escleritis, esclerodermia, síndrome de Sjogren, autoinmunidad espermática y testicular, síndrome de la persona rígida, endocarditis bacteriana subaguda (SBE), síndrome de Susac, oftalmía simpática, arteritis de Takayasu, arteritis temporal/arteritis de células gigantes, púrpura trombocitopénica (TTP), síndrome de Tolosa-Hunting, mielitis transversa, diabetes tipo 1, colitis ulcerosa, enfermedad indiferenciada del tejido conectivo (UCTD), uveítis, vasculitis, dermatosis vesiculoampollosa, vitiligo, granulomatosis de Wegener (también conocida como granulomatosis con poliangeítis (GPA).

En una forma de realización, el trastorno autoinmune es artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, una enfermedad ampollosa de IgA lineal (por ejemplo, dermatosis por inmunoglobulina A lineal (IgA)) o epidermolisis ampollosa adquirida mediada por IgA.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se usa para tratar la artritis reumatoide. Otros tratamientos que se pueden usar en combinación con la molécula de anticuerpo descrita en el presente documento para tratar la artritis reumatoide incluyen, por ejemplo, un AINE, un esteroide (por ejemplo, corticosteroide), un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FAME) (por ejemplo, metotrexato (TREXALL®), leflunomida (ARAVA®), hidroxicloroquina (PLAQUENIL®) o sulfasalazina (AZULFIDINE®), un modificador de la respuesta biológica (por ejemplo, Abatacept ORENCIA®),

adalimumab (HUMIRa®), anakinra (KINERET®), certolizumab (CIMZIA®), etanercept ENBREL®), golimumab (SIMPON1®), infliximab (REMICADE®), rituximab (RITUXAN®) yocilizumab (ACTEMRA®) o Tofacitinib (XELJANZ®)), o cirugía.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se usa para tratar el lupus eritematoso sistémico. Otros tratamientos que se pueden usar en combinación con la molécula de anticuerpo descrita en el presente documento para tratar la artritis reumatoide incluyen, por ejemplo, un AINE, un fármaco antipalúdico (por ejemplo, hidroxicloroquina (PLAQUENIL®), corticosteroide (por ejemplo, prednisona), un inmunosupresor (por ejemplo, Azatioprina (IMURAN®, AZASAN®), micofenolato (CELLCEPT®), leflunomida (ARAVA®) o metotrexato TREXALL®) o un inhibidor de BAFF (por ejemplo, Belimumab (BENLYSTA®).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se usa para tratar una enfermedad ampollosa IgA lineal (por ejemplo, dermatosis por inmunoglobulina A (IgA) lineal). Otros tratamientos que se pueden usar en combinación con la molécula de anticuerpo descrita en el presente documento para tratar una dermatosis de la enfermedad ampollosa IgA lineal (por ejemplo, dermatosis por inmunoglobulina A lineal) incluyen, por ejemplo, corticosteroides (por ejemplo, prednisona o prednisolona), un antibiótico (por ejemplo, tetraciclina, eritromicina, sulfapiridina), colchicina o micofenolato mofetil.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se usa para tratar epidermólisis ampollosa mediada por IgA. Otros tratamientos que se pueden usar en combinación con la molécula de anticuerpo descrita en el presente documento para tratar la epidermólisis ampollosa adquirida mediada por IgA incluyen, por ejemplo, un antibiótico, un fármaco antiinflamatorio (por ejemplo, corticosteroide) o cirugía.

Otros desordenes

La molécula de anticuerpo descrita en el presente documento se puede usar para tratar o prevenir otros trastornos, por ejemplo, pénfigo por IgA, enfermedad celíaca o cirrosis alcohólica.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se usa para tratar o prevenir el pénfigo por IgA. Los otros tratamientos que se pueden usar en combinación con la molécula de anticuerpo descrita en el presente documento para tratar el pénfigo por IgA incluyen, por ejemplo, corticosteroides, un inmunosupresor (por ejemplo, azatioprina (IMURAN®), metotrexato (TREXALL®) o micofenolato mofetilo (CELLCEPT®), inhibidor de CD-20 (por ejemplo, rituximab (RITUXAN®), un antibiótico, un agente antiviral o un agente antifúngico.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se usa para tratar o prevenir la enfermedad celíaca. Otros tratamientos que se pueden usar en combinación con la molécula de anticuerpo descrita en el presente documento para tratar la enfermedad celíaca incluyen, por ejemplo, una dieta libre de gluten, un suplemento de vitaminas o minerales o un esteroide.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se usa para tratar o prevenir la cirrosis alcohólica. Otros tratamientos que se pueden usar en combinación con la molécula de anticuerpo descrita en el presente documento para tratar la cirrosis alcohólica incluyen, por ejemplo, un inmunosupresor (por ejemplo, azatioprina, prednisona, azatioprina, ciclosporina, o metotrexato) o trasplante de hígado.

Terapias de combinación

Las moléculas de anticuerpo se pueden usar en combinación con otras terapias. Por ejemplo, la terapia de combinación puede incluir una molécula de anticuerpo coformulada y/o coadministrada con más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, uno o más agentes terapéuticos adicionales descritos en el presente documento. En otras formas de realización, las moléculas de anticuerpo se administran en combinación con otras modalidades de tratamiento

terapéutico, por ejemplo, otras modalidades de tratamiento terapéutico descritas en el presente documento. Tales terapias de combinación pueden utilizar ventajosamente dosis más bajas de los agentes terapéuticos administrados, evitando posibles toxicidades o complicaciones asociadas con las diversas monoterapias.

Administrado "en combinación", como se usa en el presente documento, significa que dos (o más) tratamientos diferentes se administran al sujeto antes, o durante la evolución del trastorno que padece el sujeto. En una forma de realización, dos o más tratamientos se administran profilácticamente, por ejemplo, antes de que el sujeto presente el trastorno o se le diagnostique el trastorno. En otra forma de realización, los dos o más tratamientos se administran después de que el sujeto ha desarrollado el trastorno o que éste le ha sido diagnosticado. En algunas formas de realización, la administración de un tratamiento está todavía en curso cuando comienza la administración del segundo, de modo que hay superposición. Esto se denomina a veces aquí como "administración concurrente" o "simultánea". En otras formas de realización, la administración de un tratamiento finaliza antes de que comience la administración del otro tratamiento.

En algunas formas de realización de cualquiera de los casos, el tratamiento es más efectivo debido a la administración combinada. Por ejemplo, el segundo tratamiento es más efectivo, por ejemplo, se observa un efecto equivalente con menos del segundo tratamiento, o el segundo tratamiento reduce los síntomas en mayor medida de lo que se vería si el segundo tratamiento se administrara en ausencia del primer tratamiento, o la situación análoga se ve con el primer tratamiento. En algunas formas de realización, la administración es tal que la reducción en un síntoma u otro parámetro relacionado con el trastorno es mayor de lo que se observaría con un tratamiento administrado en ausencia del otro. El efecto de los dos tratamientos puede ser parcialmente aditivo, totalmente aditivo o más que aditivo. La administración puede ser tal, que el efecto del primer tratamiento administrado sea aún detectable cuando se administre el segundo.

En ciertas formas de realización, el agente adicional es una segunda molécula de anticuerpo, por ejemplo, una molécula de anticuerpo diferente de una primera molécula de anticuerpo. Las moléculas de anticuerpo ilustrativas que se pueden usar en la combinación incluyen, a título de ejemplo y sin carácter limitativo, cualquier combinación de las moléculas de anticuerpo enumeradas en la Tabla 1 o 5.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra en combinación con una segunda terapia para tratar o prevenir la nefropatía por IgA.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o un bloqueador del receptor de angiotensina (BRA).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra en combinación con un receptor Fc señuelo, por ejemplo, un receptor Fc soluble. En una forma de realización, el receptor Fc soluble es un receptor Fc-gamma soluble IIB. En una forma de realización, el receptor Fc soluble es SM101/BAX 1810 (Baxalta). En una forma de realización, el receptor Fc soluble se administra a una dosis entre 1 mg/kg y 50 mg/kg, por ejemplo, entre 5 mg/kg y I5 mg/kg, entre 12 mg/kg y 24 mg/kg, o entre 20 mg/kg y 30 mg/kg.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra en combinación con corticotropina de depósito (ACTHAR®). La corticotropina del depósito es un análogo de la hormona adrenocorticotropa (ACTH). En una forma de realización, la corticotropina de depósito se administra a una dosis entre 50 U y 150 U, por ejemplo, entre 80 U y 120 U, mediante inyección subcutánea, dos o tres veces por semana. En una forma de realización, la corticotropina de depósito se administra a una dosis de 120 U, mediante inyección subcutánea, por ejemplo, una vez, dos veces, tres veces a la semana.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra en combinación con micofenolato mofetilo (MMF). El micofenolato mofetilo es el 2-

morfolinoetil éster del ácido micofenólico (MPA), un agente inmunosupresor y un inhibidor de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH). En una forma de realización, el micofenolato mofetilo se administra a una dosis de entre 0,5 g y 2 g, por ejemplo, entre 1 g y 1,5 g o entre 1,5 g y 2g, por vía oral o intravenosa, por ejemplo, una, dos o tres veces al día.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra en combinación con bortezomib (VELCADE®). Bortezomib, también conocido como ácido [(1R)-3-metil-l-({(2S)-3-fenil-2-[(pirazin-2-ilcarbonil)amino]propanoil}amino)butil]borónico, es un inhibidor de proteasoma. En una forma de realización, se administra bortezomib a una dosis de entre 0,5 mg/m^2 y 2.5 mg/m^2, por ejemplo, entre 1 mg/m^2 y 1,5 mg/m^2, por ejemplo, cada tres días o cada semana.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra en combinación con alopurinol (ZYLOPRIM®). El alopurinol, también conocido como 1*H*-pirazolo [3,4-d] pirimidin-4(2H)-ona, es un análogo de purina. En una forma de realización, el alopurinol se administra a una dosis entre alrededor de 50 mg y 1.000 mg, por ejemplo, entre 100 mg y 600 mg o entre 200 y 300 mg, por vía oral, por ejemplo, una vez al día o una vez cada dos días.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra en combinación con prednisona y/o ciclofosfamida. En una forma de realización, la prednisona se administra a una dosis entre 0,2 mg/kg y 2 mg/kg, por ejemplo, entre 0,5 mg/kg y 1 mg/kg, por ejemplo, una vez al día. En una forma de realización, la ciclofosfamida se administra a una dosis entre 0,2 g y 2 g, por ejemplo, entre 0,5 g y 1 g, por ejemplo, una vez al día.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra en combinación con rituximab (RITUXAN®). Rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20. En una forma de realización, se administran rituximab a una dosis entre 100 mg/m^2 y 500 mg/m^2, por ejemplo, entre 200 mg/m^2 y 450 mg/m^2 o entre 300 mg/m^2 y 400 mg/m^2, por vía intravenosa, por

ejemplo, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada semana, o una vez cada ocho semanas.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra en combinación con blisibimod. El blisibimod, también conocido como A-623 o AMG 623, es un antagonista selectivo del factor de activación de células B (BAFF, también conocido como estimulador de linfocitos B o BLyS).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra con budesonida. En una forma de realización, la budesonida es NEFECON®, una formulación oral que libera budesonida.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra con valsartán y/o probucol. En una forma de realización, el valsartán se administra a una dosis entre 50 mg/día y 200 mg/día, por ejemplo, entre 80 mg/día y 160 mg/día. En una forma de realización, el probucol se administra a una dosis entre 500 mg/día y 1.000 mg/día, por ejemplo, entre 700 mg/día y 800 mg/día.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra en combinación con OPL-CCL2-LPM. OPL-CCL2-LPM es una proteína de fusión recombinante compuesta por quimiocina CCL2 humana (proteína quimioatrayente de monocitos 1) fusionada a una forma truncada del dominio Al enzimáticamente activo de la holotoxina de *Shigella dysenteriae* (SA1). En una forma de realización, OPL-CCL2-LPM se administra a una dosis de entre 0,001 mg/kg y 1 mg/kg, por ejemplo, entre 0,01 mg/kg y 0,5 mg/kg o 0,05 mg/kg y 0,1 mg/kg., por ejemplo, por vía intravenosa.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra en combinación con metilprednisolona. En una forma de realización, la metilprednisolona se administra a una dosis entre 0,1 mg/kg y 2 mg/kg/día, por ejemplo, entre 0,2 mg/kg/día y 1,5 mg/kg/día o 0,5 mg/kg/día y 1 mg/kg/día, por ejemplo, por vía oral.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra en combinación con sirolimus. El sirolimus, también conocido como rapamicina,

puede inhibir la IL-2 y otros mecanismos de transducción de señales dependientes de receptores de citocinas, a través de la acción sobre mTOR, y de ese modo bloquear la activación de las células T y B. En una forma de realización, el sirolimus se administra a dosis entre 0,2 mg/día y 2 mg/día, por ejemplo, entre 0,5 mg/día y 1 mg/día.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra en combinación con un bloqueador del sistema renina-angiotensina (RAS). Por ejemplo, el bloqueador de RAS puede ser un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o un bloqueador de receptor ATI (BRA).Los ejemplos de inhibidores de ECA que se pueden usar en combinación con la molécula de anticuerpo descrita en el presente documento incluyen, por ejemplo, benazepril (LOTENSIN®), captopril, enalapril (VASOTEC®), fosinopril, lisinopril (ZESTRIL®), moexipril (UNIVASC®), perindopril (ACEON®).), Quinapril (ACCUPRIL®), ramipril (ALTACE®) o trandolapril (MAVIK®). Los bloqueadores de receptor ATI ilustrativos que se pueden usar en combinación con la molécula de anticuerpo descrita en el presente documento incluyen, por ejemplo, candesartán (ATACAND®), eprosartán (TEVETEN®), irbesartán (AVAPRO®), losartán (COZAAR®), olmesartán (BENICAR®), telmisartán (MICARDIS®) o valsartán (DIOVAN®).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra en combinación con fostamatinib. El fostamatinib es un profármaco del compuesto activo tamatinib (R-406), que es un inhibidor de la enzima tirosina quinasa derivada del bazo (Syk). En una forma de realización, el fostamatinib se administra a una dosis entre alrededor de 50 mg y 200 mg, por ejemplo, entre 100 mg y 150 mg, por ejemplo, oralmente, por ejemplo, todos los días.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra en combinación con paricalcitol. En una forma de realización, el paricalcitol se administra a una dosis entre alrededor de 0,2 mg y 2 mg, por ejemplo, entre 0,5 mg y 1 mg, por ejemplo, todos los días.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra en combinación con ramipril. En una forma de realización, el ramipril se administra a una dosis entre alrededor de 0,5 mg y 5 mg, por ejemplo, entre 1 mg y 4 mg o entre 2 mg y 3 mg, por ejemplo, todos los días.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra en combinación con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA). En una forma de realización, el inhibidor de ECA es enalapril (VASOTEC®).

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra en combinación con un inmunosupresor En una forma de realización, el inmunosupresor es tacrolimus. El tacrolimus, también conocido como FK-506 o fujimicina, es un inhibidor de la calcineurina macrólida.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra en combinación con ácidos grasos omega-3.

En una forma de realización, la molécula de anticuerpo se administra en combinación con CCX168. CCX168 es un inhibidor C5aR administrado por vía oral.

Las terapias ilustrativas que pueden usarse en combinación con una molécula de anticuerpo o composición descrita en el presente documento para tratar o prevenir otros trastornos también se describen en la sección de "Métodos de tratamiento o prevención de trastornos" en el presente documento.

Métodos de diagnóstico

En algunos aspectos, la presente divulgación proporciona un método de diagnóstico para detectar la presencia de APRIL *in vitro* (por ejemplo, en una muestra biológica, tal como una biopsia o muestra de sangre) o *in vivo* (por ejemplo, mediante obtención de imágenes *in vivo* de un sujeto). El método incluye: (i) poner en contacto la muestra con una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento, o administrar la molécula de anticuerpo al

sujeto; (opcionalmente) (ii) poner en contacto una muestra de referencia, por ejemplo, una muestra de control (por ejemplo, una muestra biológica de control, tal como una biopsia o muestra de sangre) o un sujeto de control con una molécula de anticuerpo descrita en el presente documento; y (iii) detectar la formación de un complejo entre la molécula de anticuerpo y APRIL en la muestra o sujeto, o la muestra o sujeto de control, en donde un cambio, por ejemplo, un cambio estadísticamente significativo, en la formación del complejo en la muestra o sujeto con respecto a la muestra o sujeto de control es indicativa de la presencia de APRIL en la muestra. La molécula de anticuerpo puede ser marcada directa o indirectamente con una sustancia detectable para facilitar la detección del anticuerpo unido o no unido. Las sustancias detectables adecuadas incluyen diversas enzimas, grupos prostéticos, materiales fluorescentes, materiales luminiscentes y materiales radiactivos, como se describe anteriormente y se describe con más detalle a continuación.

El término "muestra", se refiere a muestras usadas para detectar un polipéptido (por ejemplo, APRIL) o un ácido nucleico que codifica el polipéptido incluye, a título de ejemplo y sin carácter limitativo, células, lisados celulares, extractos de proteínas o membranas celulares, fluidos corporales como sangre o muestras de tejido como biopsias.

La formación de complejos entre la molécula de anticuerpo y APRIL puede detectarse midiendo o visualizando la molécula de anticuerpo unida a APRIL o la molécula de anticuerpo no unido. Se puede utilizar cualquier ensayo de detección adecuado, y los ensayos de detección convencionales incluyen ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA), un radioinmunoensayo (RIA) o inmunohistoquímica de tejidos. Como alternativa al etiquetado de la molécula de anticuerpo, la presencia de APRIL se puede analizar en una muestra mediante un inmunoensayo de competición utilizando patrones marcados con una sustancia detectable y una molécula de anticuerpo no marcada. En este ensayo, la muestra biológica, los patrones marcados y la molécula de anticuerpo se combinan y se determina la cantidad de patrón marcado unido a la molécula de

unión no marcada. La cantidad de APRIL en la muestra es inversamente proporcional a la cantidad de patrón marcado unido a la molécula de anticuerpo.

Las moléculas de anticuerpo descritas en el presente documento se pueden usar para diagnosticar trastornos que pueden ser tratados o prevenidos por las moléculas de anticuerpo descritas en el presente documento. Los métodos de detección o diagnóstico aquí descritos se pueden usar en combinación con otros métodos aquí descritos para tratar o prevenir un trastorno descrito en el presente documento.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Inmunización y selección de anticuerpos anti-APRIL

Se inmunizaron ratones CD-1 IGS (stock exogámico) (Charles River Laboratories), hembra (20-25 g de peso) de 7-8 semanas de edad por vía intraperitoneal (i.p.) con 10 µg de APRIL FLAG-ACRP30 sin cabeza, recombinante y oligomérico, que en el presente documento se denomina FLAG-ACR-APRIL. Con el fin de generar potencialmente una respuesta del anticuerpo anti-APRIL (de ratón y humano) con reactividad cruzada entre ambas especies, se llevaron a cabo inmunizaciones tanto autólogas como heterólogas que comprendieron el uso de APRIL humano y/o de ratón como inmunógenos. Los inmunógenos APRIL etiquetados con FLAG se formularon en un volumen de 200 µL que consistió en 100 µL de PBS estéril y 100 µL del sistema adyuvante RIBI emulsionado (Sigma Aldrich) compuesto por una mezcla definida de Monofosforil Lípido A (MPL, aislado de *Salmonella Minnesota*) y dicorinomicolato de trehalosa sintético (TDM, un análogo del dimicolato de trehalosa del factor de cordón del bacilo de la tuberculosis). Se inmunizaron 3 ratones por cada rama del ensayo dos veces a la semana durante cuatro semanas. Los títulos séricos de anticuerpos anti-APRIL se detectaron posteriormente mediante ELISA indirecto utilizando FLAG-GCN4 APRIL, R & D Systems. En resumen, se usaron 50 ng de FLAG-GCN4 hAPRIL (105-250) o FLAG-GCN4 mAPRIL (96-241) en PBS para recubrir placas Maxisorp de 96 pocillos de fondo plano (NUNC # 439454), se dejaron durante la noche a 4ºC. Las placas recubiertas se bloquearon con

tampón de bloqueo 1x que contenía 5% de BLOTTO™ en PBS y 0,05% de Tween-20 (PBST) durante 1 hora a temperatura ambiente. Todas las etapas de incubación posteriores fueron seguidas de una etapa intermedia de lavado 3X en PBST. Los títulos de anticuerpos anti-APRIL se determinaron a partir de una dilución de sueros de ratón (en PBS) comenzando con 1:1000, y seguido de la incubación de un anticuerpo secundario anti-IgG de ratón generado en conejo conjugado con HRP a una dilución de 1:5000 (Jackson Immunoresearch Laboratories) durante 1 hora a temperatura ambiente. La reactividad de la inmunoglobulina anti-APRIL se visualizó usando 100 µL/pocillo de sustrato de TMB recién preparado (KPL). El desarrollo colorimétrico se llevó a cabo durante 10 minutos a temperatura ambiente antes de iniciar la reacción enzimática mediante la adición de 100 µL de ácido sulfúrico 1N y la cuantificación mediante absorbancia a 450 nm. Los ratones con fuertes títulos seropositivos contra el inmunógeno primario (APRIL humano o de ratón) recibieron un refuerzo mediante inyección a la vena de la cola tres días antes del sacrificio, luego se les extirpó el bazo y se aislaron fusiones de esplenocitos. A partir del perfilamiento sérico se observaron ratones que mostraron la reactividad cruzada entre especies preferida.

Como fuente de mielomas para la fusión, se usaron los plasmacitomas P3X63Ag8.653 (ATCC # CRL-1580), en el presente documento denominados células P3X. Los clones de células B derivadas del bazo se inmortalizaron usando métodos ya publicados pero con modificaciones. En resumen, las células P3X se cultivaron al menos 1 semana antes de su uso y se mantuvieron en fase logarítmica para alcanzar una densidad celular objetivo de entre 6 x 10^5 y 1,2 x $l0^6$ células/ml y una viabilidad del 95% el día antes de realizar la posterior fusión esplénica. Después del sacrificio y punción cardíaca, se aislaron células del bazo obtenidas de 2-3 ratones por rama de inmunización y se recogieron en DMEM + 1% de antibiótico (penicilina/estreptomicina), seguido de una centrifugación suave de lavado (2X) para sedimentar los restos de tejido y clarificar los esplenocitos suspendidos. Los esplenocitos se sedimentaron por centrifugación durante 10 min a 400 x g a 4 ºC, y los glóbulos rojos se lisaron a temperatura ambiente durante 5 minutos después de la resuspensión suave del

pellet celular en tampón de lisis de glóbulos rojos 1X. Los esplenocitos se recogieron mediante centrifugación (2X) después de su dilución con DMEM helado. Las células P3X también se lavaron 3X en DMEM antes de la fusión.

Los esplenocitos de ratón se fusionaron con células P3X en medio de fusión (50% PEG 1450, Sigma Aldrich)) en una relación 3: 1 de acuerdo con los métodos establecidos. En resumen, se añadió gradualmente PEG precalentado a la mezcla de esplenocitos y células P3X sedimentados (37ºC, con resuspensión suave) seguido de la adición gradual de DMEM precalentado. Las células fusionadas se recogieron mediante centrifugación a baja velocidad y se suspendieron en medio selectivo para hibridoma (hipoxantina-aminopterina-timidina, Sigma Aldrich) seguido de incubación a 37ºC durante 30 minutos. Las células fusionadas se sembraron en una placa de 96 pocillos a una densidad de alrededor de 2,0 x 10^6 células de bazo por placa (20.000 células por pocillo).

Los sobrenadantes de hibridoma se cribaron mediante ELISA el día 14 después de la fusión, tal como se describe (Ejemplo 2). En resumen, los sobrenadantes de los medios condicionados se cuantificaron para determinar las IgG totales mediante bioinferometría usando el kit de cuantificación de AMC anti-IgG de ratón (Pall Biosciences). Los sobrenadantes de los medios condicionados de hibridoma se normalizaron a 10 µg/mL, cuando fue posible, y se analizaron para determinar la reactividad de APRIL tanto a FLAG-GCN4-hAPRIL como a FLAG GCN4-mAPRIL, tal como se describe. También se incluyó un sistema de cribado con una proteína etiquetada con FLAG distinta de APRIL (FLAG-ACR30-myc-his) para excluir clones con un fuerte la inmunorreactividad a FLAG o epítopos específicos de ACRP30 (epítopos no relevantes presentes en el inmunógeno original). Se cribaron los hibridomas positivos para APRIL (APRIL humano o ratón) para determinar la actividad de bloqueo del receptor mediante ELISA como se describe en el Ejemplo 3. En resumen, placas de fondo plano Maxisorp de 6 pocillos fueron recubiertas con TACI-Fc recombinante a 100 ng/pocillo en tampón de carbonato-bicarbonato 0,1 M (pH 9,6), se dejó durante la noche a 4 ºC. Las placas se bloquearon con BSA al 1% en PBS 1X durante 1 hora a 37ºC seguido de lavado 3X en PBST 1X (con Tween al 0,025%). El APRIL

etiquetado con FLAG recombinante (de ratón o humano) a una concentración de 50 ng/ml se premezcló en tampón de unión junto con sobrenadante proveniente de los medios para hibridoma normalizados, cuando fue posible, a una concentración de IgG de 10 µg/mL. La preincubación de anticuerpo-APRIL se realizó durante 1 hora a 30ºC mezclando antes de añadir a las placas revestidas con TACI-Fc, seguido de una incubación de 1 hora, igualmente a 30ºC. La detección de FLAG-APRIL unido a TACI-Fc se cuantificó usando anticuerpo anti-FLAG M2 conjugado con HRP (Sigma Aldrich) usado a dilución 1:10000 como se describe en el Ejemplo 3. Se aislaron hibridomas inmunorreactivos a APRIL que también exhibieron al menos 10% de inhibición, ya sea, de APRIL humano o APRIL de ratón, se subclonaron mediante dilución limitada y se volvieron a evaluar para detectar actividad de unión y bloqueo de APRIL y el título de IgG mediante ELISA, tal como se describe. Los hibridomas con actividad positiva pero bajos títulos de IgG se fueron adicionalmente isotipificados para determinar la presencia de posibles clones productores de IgM. Los hibridomas positivos se seleccionaron para el escalamiento del cultivo, la purificación de anticuerpos y la caracterización adicional se realizó como se describe en el Ejemplo 2.

Ejemplo 2: Purificación y caracterización de anticuerpos anti-APRIL derivados de hibridomas de ratón

Se cultivaron trece clones de hibridoma del Ejemplo 1 a una escala que fue creciendo secuencialmente desde de placas de 96 pocillos hasta placas de 24 pocillos y posteriormente a matraces T150 (20 ml de volumen de cultivo). Antes de la purificación, las células se transfirieron de los medios selectivos HAT a medios predefinidos con bajo contenido de Ig. Los sobrenadantes se recogieron 3-5 días después de la transferencia de los medios y se clarificaron por centrifugación, seguido de esterilización por filtración a través de membranas de PES de 0,22 µm (Corning). Los títulos de IgG fueron confirmados por bioinferometría, tal como se describe. Los sobrenadantes se diluyeron 1: 1 con tampón de unión a Proteína G 1X (glicina 1M, NaCl 2M, pH 9,0). Los anticuerpos se purificaron mediante cromatografía de afinidad con proteína G usando columnas de Protein G HiTrap de 1 ml (GE Health Care) a una

tasa de flujo de 1 ml/min y de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. Las IgG se eluyeron de la columna de proteína G mediante reducción del pH usando tampón de glicina 0,1 M, pH 2,8 a lo que siguió su inmediata neutralización usando TRIS 2 M, pH 8,5. Los anticuerpos purificados se reformularon mediante diálisis en PBS 1X, pH 7,4 seguido de concentración por ultrafiltración usando una unidad de filtración Ultra-30 AMICON 30kD MWCO. La concentración final de los anticuerpos se determinó por espectrofotometría mediante NanoDrop utilizando un coeficiente de extinción generalizado para anticuerpos (IgG1) murinos. La pureza e integridad de los anticuerpos se confirmó mediante SDS-PAGE en condiciones tanto reductoras como no reductoras. El isotipo de anticuerpo se determinó usando el kit de isotipado de mAb Rapid ELISA Mouse (Pierce/Thermofisher Scientific) junto con el análisis preliminar de secuencia (véase el Ejemplo 3). Se determinó que todos los anticuerpos purificados tenían predominantemente una distribución que abarcaba IgG1 y G2a; se determinó que las cadenas ligeras eran de clase kappa. Se determinó que un subconjunto relativamente más pequeño de anticuerpos inmunorreactivos a APRIL derivados de los ratones B-002/B-003 (por ejemplo, 02-009, 02-016, 046, Figuras 1A-1B) eran IgM y no se continuó su purificación.

Los anticuerpos purificados se caracterizaron adicionalmente de acuerdo a su unión a APRIL, su reactividad cruzada a APRIL de distintas especies (APRIL humano versus APRIL de ratón), y actividad de bloqueo de receptor usando TACI-Fc. Para la unión, se usó un ELISA indirecto basado en APRIL para determinar, en una primera aproximación, la afinidad relativa de los anticuerpos anti-APRIL purificados por APRIL humano o APRIL de ratón. El método ELISA se realizó, en general, como se describió anteriormente. En resumen, se recubrió con HA-GCN4 hAPRIL (residuos aminoacídicos 105-250) y HA-GCN4 mAPRIL (residuos aminoacídicos 96-241) a una densidad de 50 ng/pocillo. Se completaron los pasos de bloqueo y lavado tal como se describe en otras partes de este documento. La unión de anticuerpos anti-APRIL a APRIL se cuantificó usando una dilución de 8 puntos de anticuerpo de prueba dentro de una escala logarítmica cuatro. El anticuerpo que se une a APRIL se detectó usando anti-IgG

de ratón generado en conejo (H+L)-conjugado con HRP (Jackson ImmunoResearch Laboratories). Los datos de unión de anticuerpos se analizaron usando un análisis de regresión no lineal con un ajuste de 3 parámetros para determinar la unión máxima y los valores de CE_{50} aparentes. Los resultados se muestran en la FIG. 3. Como controles positivos para determinar la unión a APRIL humano y con fines comparativos se usaron los anticuerpos monoclonales específicos contra APRIL humano: h01A (descrito, por ejemplo, en Guadagnoli, M. *et al. Blood* 117, 6856-6865 2011)), descrito aquí como mAb 1313, y A019C11 (descrito, por ejemplo, en Jagessar, S. *et al. J Neuroimmune Pharmacol* 7: 557-570 (2012)), denominado en el presente documento como mAb 0201. De la misma manera se usó el anticuerpo específico para ratón Apry-1-1 (Adipogen) para cuantificar la unión del anticuerpo a APRIL de ratón.

Igualmente se midió la actividad de bloqueo de los anticuerpos anti-APRIL sobre los receptores mediante ELISA, usando TACI o BCMA recombinante (dominio(s) extracelular(es) expresado(s) y purificado(s) como proteína(s) de fusión Fc en un experimento de unión basado en competición). Para este experimento, se produjo TACI-Fc o BCMA-Fc recombinantes en células HEK 293 después de la transfección transitoria de estas células usando el vector de expresión Fc:c-tPA-Fc. En resumen, este vector se construyó a partir del vector de expresión de mamífero pcDNA3.1 (Life Technologies) usando técnicas de clonación molecular estándar. El vector se diseñó para incluir una secuencia consenso de iniciación de la traducción Kozak 5', seguida por una secuencia señal tPA N-terminal para el procesamiento y la secreción optimizada de la proteína recombinante en el medio en forma de una proteína soluble. Los extremos C-terminales de los dominios extracelulares de unión a APRIL de TACI humano o BCMA humano se fusionaron en marco con la porción Fc de IgG1 humana comenzando en la posición E98 en CH1. Las secuencias de ADN se sintetizaron después de la optimización de codones para su expresión en mamífero y se clonaron inicialmente en pcDNA3.1, habitualmente como un casete Bam Hl-Xba. Las variantes del receptor se clonaron en el vector resultante como fragmentos de ADN Ascl-Bbsl o Ascl-Not1 dependiendo del diseño y la estrategia de clonación. TACI-Fc comprende las secuencias 29-110 de TACI humano que

incluyen tanto los dominios CRD1 como CRD2 y generalmente corresponde a la atacicept señuelo del receptor basado en TACI-Fc. Esta secuencia se describe aquí como HuTACI-Fc-001 (o más comúnmente como TACI-Fc, a menos que se indique lo contrario). Una variante de TACI, expresada también como una proteína de fusión Fc solo incluye CRD2. TACI puede incluir la región C-terminal (o la denominada "tallo") desde los aminoácidos 110 hasta aproximadamente el 166 que preceden inmediatamente al dominio transmembrana. BCMA-Fc comprende el dominio extracelular de unión a citocina (residuos aminoacídicos 1-54) y descrito aquí como HuBCMA-Fc-001 (o más comúnmente como BCMA-Fc, a menos que se indique lo contrario).

Placas de 96 pocillos fueron recubiertas con TACI-Fc o BCMA-Fc recombinante en tampón carbonato-bicarbonato 0,1 M (pH 9,6), se dejó durante la noche a 4 ºC. Las placas se lavaron tres veces con PBST 1X (PBS + 0,025% de Tween 20) seguido de bloqueo con BSA al 1% en PBS 1X, 37ºC durante 1 hora. Todas las etapas de lavado posteriores se llevaron a cabo con PBST 1X. Para evaluar el bloqueo de anticuerpos, se preincubaron, ya sea, 15 ng/ml o 50 ng/ml de HA-GCN4-huAPRIL, usando de diferentes concentraciones de anticuerpo que variaron de 0,03-30 µg/mL en tampón de unión compuesto de BSA al 1% y Tween-20 al 0,025% en PBS 1X. La preincubación se llevó a cabo a 30 ºC durante 1 hora con mezclado. La premezcla anticuerpo-APRIL, con 50 ng/ml de APRIL o 15 ng/ml de APRIL, se añadió a placas recubiertas con TACI-Fc o recubiertas con BCMA-Fc, respectivamente, y se incubaron durante un tiempo adicional a 30 ºC. Se cuantificó la unión de APRIL marcada con HA a cualquiera de los receptores usando un anticuerpo policlonal anti-HA generado en cabra etiquetado con HRP (Abeam), el que se añadió con una dilución 1:10000, a lo que siguió el desarrollo colorimétrico usando 100 µL/pocillo de sustrato TMB recién preparado (KPL), el que se dejó hasta 30 minutos a temperatura ambiente antes de enfriar rápidamente la reacción enzimática mediante la adición de ácido sulfúrico 1N. La señal de ELISA se cuantificó por absorbancia a 450 nm. Los resultados se muestran en las FIGS. 2A-2B y FIG. 3. Los datos de ELISA se analizaron mediante regresión no lineal. Los valores de CI_{50} se calcularon en base a un ajuste de 4 parámetros de las curvas de titulación

de anticuerpos. En los casos que correspondía, se calculó el % de inhibición en base a la normalización de los datos con respecto a la ausencia de anticuerpo control (0% de inhibición) versus el fondo (sin APRIL), establecido como 100% de inhibición. Como controles positivos y con fines comparativos se usaron los anticuerpos monoclonales contra humano: mAb 313 y mAb 0201. Como controles negativos se usaron los anticuerpos no bloqueantes Aprly-1 o Aprly-5 (Enzo Biosciences). Como control positivo en los experimentos en que se usó APRIL de ratón (HA-GCN4-mAPRIL), generalmente se usó el anticuerpo bloqueante específico contra ratón aprily-1-1 (Adipogen)).

La actividad funcional de los anticuerpos anti-APRIL también se evaluó usando un ensayo de transducción de señales del receptor basado en células. En este ensayo, la unión de APRIL a TACI o BCMA da como resultado la activación del receptor que conduce, a su vez, a la activación corriente abajo de NF-κB, un factor de transcripción que media principalmente en los cambios programados en la expresión de los genes de las células B y el fenotipo. En la literatura se encuentra descrito el uso para este fin de líneas celulares indicadoras de NF-κB ya establecidas. El uso de líneas celulares heterólogas (no linfoides) que carecen de expresión de TACI o BCMA, pero en las que TACI o BCMA puede introducirse exógenamente a través de transfección, permite un análisis de la señalización de APRIL y de la inhibición de esta señal por los anticuerpos anti-APRIL que es controlado y está definido por el receptor. Para este propósito, se escogió la línea celular informadora de NF-κB derivada de 293TN de nombre comercial NF-κB/293/GFP-LUC™ (System Biosciences). Estas células se transfectaron de manera estable con los genes tanto para GFP como para luciferasa de luciérnaga colocados en tándem bajo el control transcripcional de un promotor de CMV mínimo (mCMV) y copias múltiples del elemento de reconocimiento NF-κB.

Las células NFκB/293/GFP-LUC™ se mantuvieron y cultivaron en medio de crecimiento celular 293TN (medio base DMEM suplementado con GlutaMAX y FBS) según las instrucciones del fabricante. Para las transfecciones se usaron los plásmidos de expresión de ADNc: pcMV6-XL4/TACI y pcMV6-XL4/BCMA (Origene). Estos plásmidos codifican TACI humano de longitud completa

(TNFRSF13B, número de acceso NM_012452) o BCMA humano de longitud completa (TNFRSF17, número de acceso NM_001192). Las células informadoras 293TN se transfectaron a una densidad de alrededor de $6x10^5$ células/ml (> 90% de viabilidad) usando PEI-MAX de la siguiente manera: Para pcMV6-XL4/TACI, 10,4 ng/ml (~ 1 ng/pocillo); para pcMV6-XL4/BCMA 83 ng/ml de cultivo celular (~ 8 ng/pocillo). La concentración total del plásmido se mantuvo constante a 1,67 µg/mL de volumen de cultivo (167 ng/pocillo) usando el vector vacío pcMV6-XL4, según necesidad, para mantener las cantidades de plásmido constantes en cada transfección. Las transfecciones se escalaron, de forma apropiada, en función del número de placas necesarias. Se transfirieron 100 µL de mezcla de transfección a cada pocillo. Las placas se transfirieron a incubadora a 37 ºC con 5% de CO_2 durante 20-24 horas.

En el día 2, se preincubó APRIL recombinante (HA-GCN4-APRIL) con anticuerpo diluido en serie en medio de cultivo 293TN completo antes de la adición a las células. En resumen, para la activación de la transducción de la señal de TACI mediada por APRIL, se mezclaron 40 ng/ml de APRIL (2X la concentración objetivo) en una razón 1:1 con anticuerpo diluido en serie (diluido igualmente en medios de cultivo celular) en una placa de 96 pocillos; para la activación de la transducción de la señal de BCMA mediada por APRIL, se mezclaron de la misma manera 200 ng/ml de APRIL (2X la concentración objetivo) en una razón 1:1. La mezcla de anticuerpo-APRIL se incubó durante 1 hora a 37ºC con agitación. Se añadieron 40 µL de preincubación al cultivo celular transfectado después de la eliminación del medio de cultivo de células agotadas. Las células se incubaron a 37ºC como anteriormente durante 20-24 horas adicionales. La actividad de luciferasa impulsada por NF-κB se cuantificó posteriormente usando el kit de luciferasa ONE-Glo™ (Promega) de acuerdo, en general, con el protocolo del fabricante, pero con modificaciones menores. Se midieron las unidades fluorescentes relativas (RLU) en placas opacas de 96 pocillos blancos usando un lector de placa luminómetro. Los resultados se muestran en la FIG.4. Los datos se normalizaron con respecto al control sin anticuerpo después de corregir con respecto a la señal de fondo del ensayo (sin APRIL). Los valores de CI_{50} se obtuvieron a partir de un análisis de regresión no

lineal de las curvas de titulación de anticuerpos ajustada mediante un ajuste de cuatro parámetros. Los anticuerpos 1313 y 0201 se usaron usualmente como controles positivos. Cuando se usó APRIL de ratón recombinante, se utilizó apry1-1 como control positivo. Como controles negativos usualmente se usaron los anticuerpos no neutralizantes contra APRIL humano: Aprily-1 o Aprily-5.

Ejemplo 3: Determinación de las secuencias de inmunoglobulina anti-APRIL y clonación molecular de las mismas

Se determinaron las secuencias génicas de las VH y VL de los anticuerpos de ratón derivados del cribado de hibridomas usando inicialmente una PCR de transcriptasa inversa de ARN de células B, en que se empleó un grupo de un conjunto predefinido de cebadores específicos de la secuencia de Ig de ratón de degeneración variable. El diseño del cebador 5' para la secuenciación de VH se basó en un análisis completo de la base de datos de inmunoglobulinas de ratón con la alineación correspondiente a las secuencias líder variables. A partir de este análisis, se agruparon (o se juntaron en función del parentesco de las secuencias y la representación de las "familias" de la línea germinal) las secuencias líder de VH; se diseñó un conjunto único de cebadores, cada uno con el propósito de que se hibridaran más específicamente con estas familias de secuencias de VH agrupadas, y se usaron como un cóctel en la reacción de RT-PCR. Los cebadores 3' fueron diseñados para hibridarse en la región constante de la cadena pesada. Este conjunto de cebadores fue naturalmente menos complejo y correspondió a secuencias únicas en CH1 que definen las cuatro regiones constantes conocidas de IgG de ratón (IgG1, IgG2a, IgG2b e IgG3). Las secuencias de VH relacionadas con IgM se amplificaron como se explica más arriba, pero con la sustitución de un cebador 3' de isotipo de IgM. De forma similar, se utilizó un enfoque de RT-PCR llamado "cebadores agrupados" para amplificar las secuencias de VL correspondientes a partir del ARN del hibridoma de ratón. También se realizó una consulta sistemática de todas las secuencias líder de VL de ratón conocidas. Dado que las cadenas ligeras kappa y lambda no comparten las secuencias de la región constante ni de la región variable, se

diseñaron conjuntos de cebadores separados (específicos para kappa versus específicos para lambda). Los cebadores 3' se diseñaron basándose en la secuencia de la región constante de cadena ligera específica de cada isotipo (kappa versus lambda), de una manera análoga a la descrita anteriormente para las secuencias de la cadena pesada. La amplificación por RT-PCR de las secuencias de los genes del hibridoma a partir del ARN de las células B se completó usando métodos ya establecidos. En resumen, se extrajo ARN de 0,5-2 x $l0^6$ células usando el kit RNeasy (Life Technologies) según las instrucciones del fabricante. La lisis celular se facilitó usando Qiashredder o un método relacionado para la extracción inicial de ácido nucleico. El ARN purificado se cuantificó mediante absorbancia UV. La síntesis de ADNc y la posterior amplificación por PCR (usando ADN polimerasa Taq Platinum, y las mezclas cebadores descritos anteriormente) se completaron en tándem usando el kit Superscript III One-Step RT-PCR (Life Technologies). Los amplicones de PCR se purificaron usando el kit de PCR Qiaquick PCR clean up (Life Technologies) y se cuantificaron mediante absorbancia UV a 260 y 280 nm usando un espectrofotómetro Nanodrop. Los productos de PCR también se analizaron por electroforesis en gel de agarosa para confirmar el tamaño predicho y se purificaron desde el gel según necesidad. Las secuencias de los genes de VH y VL se determinaron por secuenciación directa de los productos de PCR usando cebadores anidados. Los datos de secuencia ambiguas obtenidos fueron seguidos por la re-amplificación del ARN de la célula por RT-PCR como se describió anteriormente, pero con la modificación del protocolo y usando un subconjunto de los conjuntos de cebadores agrupados más pequeños; cuando fue necesario, los productos de PCR se clonaron usando la tecnología TA cloning en un vector intermedio, y se transformaron en TOP10 (Life Technologies) o DH5α (New England Biolabs) según los protocolos del fabricante. Los datos de las secuencias de ADN se analizaron utilizando bases de datos disponibles públicamente (por ejemplo, Sistema de información inmunogenética internacional (IMGT), VBase o NCBI Ig-Blast) para evaluar el uso de líneas germinales, identificar las secuencias de CDR y asignar isotipos putativos, cuando fue posible. En general, esta estrategia de secuenciación condujo a la

identificación de las secuencias de VH únicas de cada hibridoma de interés; Todos los clones dieron como resultado la identificación de múltiples cadenas ligeras.

Las secuencias de VH y VL de las Ig productivas se amplificaron mediante PCR y se clonaron por separado en los vectores de expresión de Ig de mamífero: o-pcMG2 y o-pcMK2, respectivamente, para la producción recombinante en células HEK293 como anticuerpos isotipados con cadenas de IgG2 (HC) y kappa (LC) de ratón emparejadas. Los cebadores específicos para los genes se diseñaron en base a las secuencias de VH y VL identificadas como se describió anteriormente. El diseño del cebador incluyó 18-3 nucleótidos solapantes complementarios a las regiones marco correspondientes de las secuencias génicas variables además de secuencias complementarias del vector, diseñadas para permitir la clonación basada en recombinación mediante ensamblaje de Gibson modificado, fusionadas en marco con secuencias de la región variable mediante ligadura de ADN como se describe a continuación. El diseño del cebador fue asistido mediante el uso del software NEB Builder (New England Biolabs) o Primer 3. El diseño adicional de cebador incluyó la incorporación de secuencias de reconocimiento de endonucleasas de restricción en los respectivos extremos 5' para la subclonación según fuera necesario. En el caso de las secuencias variables ambiguas, se incorporó al diseño de los cebadores el uso de secuencias de nucleótidos moderadamente degeneradas (en 1-2 posiciones) o codones subrogados ("mejor estimación") guiados por el conocimiento del marco de la línea germinal predicha identificada en el análisis de secuencia original de VH y VL.

Para la clonación molecular por RT-PCR, se extrajo el ARN de los hibridomas como generalmente se describe. La primera hebra de ADN se sintetizó utilizando Superscript III First Strand Synthesis Supermix (Life Technologies) según el protocolo del fabricante. 2,5 µL del ADN molde de ADNc se amplificó por PCR usando la ADN polimerasa Q5 de alta fidelidad (New England BioLabs). La amplificación incluyó un total de 35 ciclos mediante el programa "Touch-up" de PCR usando inicialmente una amplificación de tres

pasos para 10 ciclos seguida de 25 ciclos en una amplificación de 2 pasos (hibridación y extensión a 72 ºC). Se evaluaron amplicones de PCR mediante electroforesis en gel de agarosa para confirmar la pureza, el tamaño correcto y las cantidades aproximadas. La purificación del gel de los productos PCR se llevó a cabo cuando fue necesario utilizando el kit de purificación Qiaquick gel purification (Qiagen). Los vectores de expresión de HC y LC de Ig se linealizaron y se prepararon para la clonación mediante digestión doble con endonucleasa de restricción. Los extremos 5' de los vectores digeridos se desfosforilaron posteriormente con fosfatasa alcalina de camarón seguido de la inactivación térmica de las enzimas. Los productos de PCR se ligaron dentro de 50 ng de vector linealizado (purificado de los geles) usando NEB Builder (New England Biolabs) en una relación molar 2:1 de inserto a vector. Se transformaron 2 µL de la reacción de ligación en *E. coli* químicamente competente (DH5α, New England Biolabs) y se sembraron en LB con antibiótico. Se seleccionaron clones recombinantes mediante la secuenciación de ADN de las colonias, luego se purificaron los plásmidos de los clones positivos a una escala de 200 ml de *E. coli* utilizando kits Purelink Maxiprep con bajas cantidades de endotoxina (Life Technologies), según los protocolos del fabricante.

Para la producción de anticuerpos recombinantes, se usaron alrededor de 225 µg de cada uno de los vectores de expresión de Ig purificados (HC y LC) para transfectar transitoriamente en células HEK 293F. Alrededor de 2 x $l0^6$ células/mL fueron transfectadas utilizando un reactivo de transfección basado en PEI-Max y se cultivaron en medio celular Freestyle 293 durante un total de 5-7 días. Los títulos de anticuerpo se cuantificaron mediante bioinferometría utilizando biosensores inmovilizados con proteína A (Pall Biosensors).

Los anticuerpos recombinantes se purificaron desde el sobrenadante del cultivo después de la clarificación por centrifugación a baja velocidad y filtración estéril a través de membranas de PES de 0,22 µm seguido de la adición de un cóctel de inhibidor de proteasa (Cocktail III, Thermofisher) para mitigar la proteólisis. Los anticuerpos se purificaron mediante cromatografía de afinidad

de Proteína A utilizando una columna Protep A Hitrap de 1 ml (GE Healthcare) con elución con pH bajo como generalmente se describe, seguida de neutralización con TRIS, pH 8,5. Los anticuerpos se reformularon y concentraron en PBS 1X, pH 7,4 mediante diálisis en tándem y ultrafiltración usando unidades de concentración por centrifugación Amicon-Ultra 30

Ejemplo 4: Actividades de unión y de bloqueo de receptor *in vitro* de los anticuerpos anti-APRIL

Los anticuerpos anti-APRIL recombinantes se caracterizaron tanto por sus actividades de unión a APRIL como por sus actividades de bloqueo del receptor usando métodos basados en ELISA y señalización celular como se describe. Como se muestra en las FIGS. 5-6, la unión de primer paso del anticuerpo a APRIL humano mediante ELISA indirecto, indicó la presencia de varios anticuerpos con afinidades de unión bajas y subnanomolares a la diana citocina, en base a los valores de CE_{50} extrapolados de análisis de regresión no lineal de las curvas de titulación de los anticuerpos. Los anticuerpos 2218, 2419 y 2621, en particular, se unen a APRIL humano con afinidades aparentes de unión a diana menores a 0,2 nM y 1 nM. El anticuerpo 3125 se unió a APRIL humano con una afinidad aparentemente menor (> 1 nM). Un análisis similar de la unión de los anticuerpos monoclonales al homólogo de APRIL de ratón indicó que sólo mAb 3530 presentaba una unión a diana cruzada entre especies apreciable (datos no mostrados). El análisis funcional de la actividad de bloqueo de los anticuerpos se evaluó mediante ELISA de competición usando el receptor-Fc como el ligando de captura de APRIL en un formato de 96 pocillos como se describe. Este análisis incluyó los dos receptores de APRIL relacionados con TNFR biológicamente relevantes (TACI humano y BCMA humano), con el propósito de evaluar cualquier selectividad con respecto al antagonismo mediado por anticuerpos de las interacciones APRIL-receptor. Como se muestra en la FIG. 9, los valores de CI_{50} del anticuerpo se calcularon a partir de un análisis no lineal de las curvas de titulación de los anticuerpos. Los anticuerpos bloqueantes 1313 y 0201 contra humano se usaron como controles positivos y con fines comparativos. El anticuerpo no neutralizante Aprily-5 (Enzo Biosciences) se usó

como control negativo. En base a estos datos *in vitro*, todos los anticuerpos recombinantes demostraron al menos un bloqueo parcial de la unión de APRIL humano a TACI-Fc humano. Como se muestra en la FIG. 7, los anticuerpos monoclonales 2218, 2419, 2621, 3327, y 3530 bloquearon la unión APRIL-TACI con valores correspondientes de CI_{50} que se ubican en el rango bajo o subnanomolar. Los mAbs 3125 y 2922 parecen bloquear con una potencia algo menor, con valores de CI_{50} superiores a 10 nM. Como se muestra en la FIG. 8, una evaluación similar de bloqueo del receptor usando BCMA-Fc indica que los anticuerpos 2218, 2419 y 3327 son capaces de bloquear la unión de BCMA con una potencia baja o subnanomolar. El AcM 3530 parece ser relativamente selectivo con respecto al bloqueo de la unión de APRIL a TACI-Fc en comparación con BCMA-Fc; como tal, este anticuerpo podría ser visto como "selectivo para TACI". El mAb 2621 no pareció bloquear la unión de APRIL a BCMA-Fc como se evaluó en este ensayo; por tanto, el mAb 2621 se puede ver como un anticuerpo potencialmente "específico para TACI".

Se evaluó adicionalmente la actividad funcional (antagonismo al receptor) de los anticuerpos anti-APRIL usando un ensayo informador del factor transcripcional NF-κB basado en células ortogonal para evaluar la inhibición de la activación de la señal del receptor mediada por APRIL. Este ensayo involucró la expresión heteróloga de TACI o BCMA (transmembrana) de longitud completa mediante transfección transitoria de plásmidos en la línea celular HEK293 modificada genéticamente que posee un gen informador de luciferasa activado transcripcionalmente por NF-kB transfectado de manera estable. El ensayo se llevó a cabo como generalmente se describe, usando APRIL humano recombinante como fuente exógena de citocina activadora del receptor. Los datos se normalizaron al menos con respecto al control del anticuerpo después restar la señal de fondo (sin APRIL o anticuerpo). Los datos se resumen en las FIGS. 11A-11B. En base a estos datos, se confirmaron adicionalmente las potentes actividades de bloqueo de los anticuerpos monoclonales 2218 y 2419 sobre el receptor, de una manera dependiente de la dosis de anticuerpo. Estas actividades incluyeron el bloqueo de ambos receptores BCMA y TACI. Los anticuerpos monoclonales 2922 y 3125 exhibieron cualitativamente una

actividad menor, consistente con sus actividades relativamente más bajas en el ELISA de bloqueo de Receptor-Fc (es decir, en comparación con los mAb 2218 y 2419). Las discrepancias aparentes entre estos dos ensayos se pueden atribuir a los niveles de expresión diferenciales del receptor, el recambio de proteínas u otros factores biológicos que no están presentes en los ensayos de unión con ELISA menos complejos. Sin embargo, estos datos, tomados colectivamente, demuestran una actividad funcional clara de los anticuerpos anti-APRIL recombinantes en lo que respecta a su antagonismo frente a la actividad de APRIL descrita en el presente documento.

Los datos experimentales adicionales incluyen, por ejemplo, los siguientes. La unión de anticuerpos anti-APRIL ilustrativos a APRIL humano se muestra en la FIG. 16. Las afinidades de unión relativas de los anticuerpos anti-APRIL ilustrativos se muestran en la FIG. 17. La inhibición por anticuerpos de la señalización del receptor mediada por APRIL se describe en las FIGS. 18A-18B. La inhibición por anticuerpos de la unión de APRIL a los receptores TNFSF: TACI y BCMA, se muestra en las FIGS. 19A-19B. La inhibición por anticuerpo de la unión de APRIL tanto a TACI-Fc humano como a BCMA-Fc humano se resume en la tabla en la FIG. 20.

Ejemplo 5: Reactividad cruzada entre especies de los anticuerpos anti-APRIL

Además de demostrar la actividad funcional de varios anticuerpos anti-APRIL, también se evaluó la actividad cruzada de estos anticuerpos con respecto a la unión y bloqueo tanto de APRIL de ratón como de humano. Esta caracterización empleó el mismo conjunto de ensayos *in vitro* ya descritos, pero con la inclusión de APRIL de ratón etiquetado con HA de forma análoga (R & D Systems). Con fines ilustrativos, se incluye un subconjunto de datos del ELISA de bloqueo basado en receptor-Fc (tanto TACI-Fc como BCMA-Fc). En esta análisis, se comparó el mAb 3530 con los anticuerpos 1313 (anticuerpo bloqueador anti-APRIL específico contra humano), Apry-1-1 (anticuerpo bloqueador anti-APRIL específico contra ratón) y el anticuerpo Aprly-5 no

neutralizante (control negativo). Los datos de titulación de la actividad de bloqueo del receptor por el anticuerpo se resumen en las FIGS. 10A-10B para el bloqueo de la unión de APRIL a TACI-Fc humano y a BCMA-Fc humano, respectivamente. De acuerdo con los datos, el mAb 3530 parecería ser un anticuerpo "selectivo para TACI" basado en su perfil de neutralización relativo (TACI frente a BCMA). Por otra parte, este anticuerpo fue capaz de bloquear aparentemente tanto la unión de ratón como de APRIL a TACI-Fc con una potencia comparable (valores aparentes de CI_{50}). A nuestro entender, este es el primer ejemplo de una especie de anticuerpo anti-APRIL con reactividad cruzada entre especies lo que tiene implicaciones tanto en lo que respecta a la especificidad por el epítopo como a su uso en el desarrollo preclínico de este anticuerpo utilizando modelos en roedores relevantes para la enfermedad (singénicos).

En las FIGS. 21A-1B también se muestran las actividades de bloqueo cruzado entre especies de los anticuerpos anti-APRIL.

Ejemplo 6: Actividad funcional del anticuerpo anti-APRIL en la reducción de IgA sérica *in vivo*

Además de su papel en la promoción del crecimiento tumoral, la citocina APRIL desempeña varias funciones críticas en la regulación de la inmunidad adaptativa y la inmunidad de las mucosas frente a la modulación de la función de células B y T. Esta actividad inmunológica incluye la inducción de la producción de IgA en células B a través de la inducción mediada por receptor de la conmutación de clase de las Ig, la proliferación de células B y la supervivencia de células plasmáticas relacionadas con IgA+. Este papel central de APRIL en la producción de IgA conduce a su potencial como diana terapéutica para enfermedades que implican la producción desregulada de IgA y/o la formación de complejos inmunes que contienen IgA. Estas enfermedades incluirían, entre otras, nefropatía por IgA, vasculitis relacionada con IgA (por ejemplo, púrpura de Henoch-Schodein), LES, gammapatías monoclonales relacionadas con IgA, hepatopatía alcohólica, etc. La potencia biológica del anticuerpo terapéutico anti-

APRIL puede, por tanto, evaluarse *in vivo* basándose directamente en la reducción de los niveles de IgA en suero después de la administración de dicho anticuerpo en un modelo de roedor de laboratorio. Con este fin, también se usó como artículo de prueba el anticuerpo bloqueador Apry-1-1 específico para APRIL de ratón (Adipogen) usado como control, de la forma aquí descrita, para evaluar la actividad del anticuerpo anti-APRIL *in vitro*. Ratones B6C3F1 machos agrupados según edad (6-10 semanas de edad) recibieron 20 mg/kg de anticuerpo dos veces a la semana mediante inyección IP. 12 durante 8 semanas. Como control negativo (vehículo) se usó la solución salina para inyección. Se controlaron individualmente los niveles séricos de inmunoglobulinas de isotipos específicos (IgG, IgM e IgA) mediante ELISA aproximadamente cada 12 días. Los pesos corporales se controlaron 3 veces por semana, el perfil hematológico, la química sérica y la salud general de los animales se controló de forma regular. Se extrajo sangre antes de la dosificación (día 0, antes del sangrado). Los sangrados de supervivencia se produjeron al final de las 2 semanas (final de la fase I) a las 4 semanas, y 6 semanas. Los sangrados terminales se produjeron al final de las 8 semanas. Los resultados se muestran en las FIGS. 12A-12B.

En este estudio, la administración crónica de un anticuerpo funcional anti-APRIL con actividad de bloqueo *in vitro* validada condujo a una reducción en los niveles séricos de IgA por debajo del 50%. Se observó una reducción el día 24, la que se mantuvo a lo largo del tratamiento con anticuerpos. El tratamiento con el anticuerpo anti-APRIL de ratón no produjo efectos estadísticamente diferenciales en los niveles séricos totales de Ig en relación con el control; los perfiles hematológicos y de química sanguínea tampoco se vieron afectados.

Ejemplo 7: Mapeo de epítopos

Para el mapeo de epítopos se usaron variantes dirigidas a sitio contra APRIL humano. Como se muestra en la FIG. 22, APRIL se representa como un trímero (cian, verde y magenta). El epítopo típico que contiene el sitio de unión CRD2 de alta afinidad con el receptor se representa en azul oscuro. Las

posiciones de los cambios de aminoácidos se anotan de manera que el aminoácido de la variedad silvestre se ubica antes del número y la mutación después del número (por ejemplo, R233G representa la mutación de arginina en la posición 233 en glicina).

Se realizó el mapeo de epítopos de los anticuerpos ilustrativos 4035, 2419 y 3833. La unión de los anticuerpos a las variantes humanas y de ratón se evaluó mediante ELISA. Se hace la comparación con el anticuerpo de referencia 1313. El APRIL marcado con FLAG se capturó desde el medio de cultivo celular usando un anticuerpo anti-FLAG. Los resultados se muestran en las FIGS. 23A-23B, 24A-24B y 25A-25B. El mapeo de epítopos diferenciados de los anticuerpos anti-APRIL ilustrativos se realizó por mutagénesis dirigida al sitio. La caracterización primaria del sitio de unión de APRIL humano se llevó a cabo mediante mutagénesis dirigida al sitio de posiciones de aminoácidos seleccionadas dentro de APRIL seguida de la evaluación de la unión del anticuerpo a estas variantes mediante ELISA. Con fines ilustrativos en la FIG. 26 se muestran los datos ilustrativos de tres anticuerpos anti-APRIL: 4035 (círculos rellenos), 2419 (cuadrados rellenos) y 1313 (triángulos vacíos).

Los perfiles de unión diferencial de los anticuerpos anti- APRIL ilustrativos se muestran en la Tabla 6.

Se presentan los residuos aminoacídicos ilustrativos que se unen a las moléculas de anticuerpo anti-APRIL descritas en el presente documento. Uno o más de estos residuos forman al menos parte de una región de unión en APRIL. Con fines comparativos, mediante una "X" se señalan los residuos ilustrativos dentro de la región de unión que se espera tengan un impacto sobre la unión (por ejemplo, en base a los estudios de mutagénesis dirigida al sitio descritos en el presente documento). Mediante una "N" se señalan los residuos ilustrativos que se espera tengan un impacto menor en la unión (por ejemplo, en base a los estudios de mutagénesis dirigida al sitio descritos en el presente documento)

Tabla 6. Perfiles de unión diferencial de anticuerpos anti-APRIL ilustrativos (la tabla divulga SEQ ID NO: 338-341, respectivamente, por orden de aparición)

		1313		4035		3833		2419	
		Impacto	Sin Impacto	Impacto	Sin Impacto	Impacto	Sin Impacto	Impacto	Sin Impacto
posición AA	AA								
129	Asp								
130	Asp								
131	Ser								
132	Asp	X							
170	Leu								
174	Val		N	X		X			
175	Thr								
176	Phe	X		X			N	X	
177	Thr								
178	Met								
179	Gly								
180	Gln								
181	Val	X			N		N	X	
190	Gln	X		X			N	X	
192	Thr								
195	Arg	X		X					
196	Cys								
197	Ile								
200	Met								
201	Pro								
202	Ser								
203	His								
205	Asp								
206	Arg		N	X		X			
208	Tyr	X		X		X			N
226	Ser				N				
228	Ile		N		N			X	
230	Pro								
231	Arg								
232	Ala								
233	Arg								
237	Asn	X			N		N		N
241	His								

Ejemplo 8: Humanización de anticuerpos anti-APRIL derivados de ratón

Los anticuerpos anti-APRIL seleccionados fueron derivados a partir de la inmunización de ratones como se describe en este documento. Las regiones variables de los anticuerpos seleccionados, a saber, 2419, 4035 y 4540, fueron posteriormente humanizadas para sus posibles usos terapéuticos y la atenuación de la inmunogenicidad. En resumen, la humanización se llevó a cabo mediante la identificación de las líneas germinales humanas cercanas a las regiones variable pesada (VH) y variable ligera (VL) de ratón. Una vez identificadas, las regiones determinantes de complementariedad (CDR) de las VH y VL de mAb2419 se injertaron en las plantillas de línea germinal con VH y VL humanas, respectivamente, usando un diseño guiado por estructura. Se introdujeron mutaciones adicionales (que incluyen retromutaciones al residuo parental en el mAb de ratón) de manera selectiva, basándose en la inspección visual del modelo estructural. Los constructos de anticuerpo humanizado se produjeron de forma recombinante en células HEK293 después de la transfección transitoria de vectores separados para la expresión de cadenas pesadas y ligeras. Los anticuerpos recombinantes se purificaron mediante cromatografía de afinidad de Proteína A usando métodos estándar. Los anticuerpos humanizados se analizaron posteriormente para determinar la unión a APRIL, el bloqueo funcional del receptor (interacciones TACI-APRIL y BCMA-APRIL) y la estabilidad térmica, usando un ensayo de despliegue de proteínas medido por fluorimetría diferencial de barrido. Los perfiles de actividad relativa y estabilidad se compararon con anticuerpos parentales de ratón sobre los que se basó la humanización.

Ejemplo 9: Unión *in vitro* y actividades de bloqueo del receptor de los anticuerpos anti-APRIL humanizados

La unión relativa de los anticuerpos anti-APRIL ilustrativos se midió mediante EL1SA indirecto. La unión de las variantes humanizadas de los anticuerpos de ratón 4035 y 2419 a APRIL humano se muestra en la FIGS. 27A-27B, respectivamente. La unión de una variante humanizada del anticuerpo 540-063 que presenta reacción cruzada humano-ratón tanto con APRIL humano como con APRIL de ratón se muestra en las FIGS. 28A-28B, respectivamente.

Con propósitos comparativos se realiza la comparación de los anticuerpos anti-APRIL humanizados con los anticuerpos de ratón parentales (no humanizados). Los valores de CE_{50} extrapolados se resumen en las FIGS. 29A-29B. Las moléculas de anticuerpo ilustrativos se unen a APRIL con afinidad en el orden picomolar.

También se midieron las afinidades de unión aparentes de los anticuerpos 2419-1406 y 4035-062 a la APRIL humana trimérica mediante ELISA. El trímero APRIL se estabilizó mediante la fusión N-terminal de APRIL con el dominio de oligomerización de la cremallera isoleucina (GCN4). Con fines comparativos se muestra la unión de APRIL a TACI-Fc humano. Los resultados de unión de ELISA se muestran en la FIG. 29C. Los valores picomolares de CE_{50} que se derivan de las curvas de unión representadas en la FIG. 29C se resumen en la FIG. 29D. El anticuerpo formó una unión en el orden picomolar (pM) con la APRIL humana trimérica medida por ELISA. Se observó una mayor afinidad de unión de 2419-1406 y 4035-062 a APRIL comparada con la unión de APRIL a su propio receptor (TACI-Fc).

Se midió la inhibición de la unión de APRIL a los receptores TNFSF: TACI y BCMA producida por las variantes IgG2κ humanizadas del anticuerpo parental derivado de murino 2419. El ensayo se basó en ELISA de bloqueo del receptor usando APRIL humano recombinante (R & D Systems) y TACI-Fc humano (FIG. 30A) o BCMA-Fc (FIG. 30B). Con fines comparativos se incluyen el anticuerpo quimérico parental 2419 (VH-VL de ratón injertadas en las regiones constantes de IgG1κ humana), y el anticuerpo quimérico 4035 anti-APRIL humana.

La inhibición se analizó mediante regresión no lineal usando un ajuste de curva de cuatro parámetros después de la normalización con respecto al 100% de actividad (sin anticuerpo control). Los valores de CI_{50} se resumen en la FIG. 33.

Se midió la inhibición de la unión de APRIL a los receptores TNFSF: TACI (FIG. 31A) y BCMA (FIG. 31B) producida por las variantes humanizadas adicionales de 2419: 2419-0205 y 2419-1406 (IgG2κ) y la variante humanizada

(4035-062) del anticuerpo parental 4035. La variante humanizada 4035-062 es del subtipo IgG1κ. Las versiones quiméricas no humanizadas de los anticuerpos 4035 y 2419 y 1313 derivados de ratón se incluyen con fines comparativos. mAbl313 es un anticuerpo anti-APRIL de control. Se usaron TACI-Fc y BCMA-Fc. Los valores de CE_{50} se resumen en la FIG. 33.

Se midió la inhibición de la unión de APRIL a los receptores TNFSF: TACI (FIG. 32A) y BCMA (FIG. 32B) y las variantes humanizadas del anticuerpo 4540 que ejerce una neutralización cruzada sobre APRIL de ratón/humano.

El anticuerpo humanizado 4540 es del subtipo IgG1κ. Con propósitos comparativos se incluyen el anticuerpo parental 4540 (quimera no humanizado) y el anticuerpo 4035-062 humanizado (FIGS. 30A-30B). La inhibición se analizó mediante regresión no lineal usando un ajuste de curva de cuatro parámetros como se describe para las FIGS. 29A-29B y las FIGS. 30A-30B. Los valores de CI_{50} también se resumen en la FIG. 33. Se observó el bloqueo en el rango subnanomolar de la unión de receptor-APRIL para la mayoría de los anticuerpos ensayados.

Estos resultados indican que la humanización y el reformateo (por ejemplo, como IgG2) generalmente, si no siempre, conducen a una retención comparable de las actividades de bloqueo del receptor.

Se evaluó la inhibición por anticuerpos de la señalización del receptor mediada por APRIL. Se evaluó la inhibición de la señalización intracelular de NFκB mediada por el receptor de APRIL usando la línea indicadora HEK293 NFκB después de la transfección transitoria de los vectores de expresión de ADNc de los receptores de la familia de TNF humanos de longitud completa: TACI o BCMA. Los datos se normalizaron con respecto a sin control de anticuerpos (100%). La inhibición de la señalización de NFκB mediada por TACI y BCMA se muestra en las FIGS. 34A-34B, respectivamente.

La FIG. 35 representa los valores aproximados de CI_{50} de la inhibición de los anticuerpos sobre la señalización del receptor mediada por APRIL. Los datos

se extrapolan de las FIGS. 34A-34B en base a un análisis de regresión no lineal que usa una pendiente variable, ajuste de tres parámetros de la concentración de anticuerpos frente a la respuesta. El control negativo de anticuerpo (sin unión a APRIL) no demostró actividad en este ensayo (datos no mostrados). Estos resultados indican una potente inhibición de la vía de señalización corriente abajo de NFκB mediada por APRIL (con CI_{50} bajo o sub-nM) producida por la molécula de anticuerpo anti-APRIL ilustrativa. Se produce el bloqueo de ambos receptores TACI y BCMA.

Ejemplo 10: Evaluación de la especificidad de la unión de los anticuerpos anti-APRIL a APRIL

Se evaluaron los anticuerpos anti-APRIL seleccionados para determinar la posible reactividad cruzada con otros miembros de la superfamilia TNFa (TNFSF), familia de citocinas que incluye: TNFα humano (TNFSF2; Adipogen), CD40 humano (TNFSF4, Adipogen), FasL humano (TNFSF6, Adipogen), TRAIL humano (TNFSF10, Adipogen), RANKL humano (TNFSF11; Adipogen), Tweak humano (TNFSF12; Abeam), BAFF humano y de ratón (TNFSF13B, AB Biosciences y Adipogen, respectivamente) y LIGHT humano (TNFSF14, Adipogen). Estas citocinas comparten un grado variable de secuencias así como homologías estructurales de orden superior. Entre ellas, BAFF parece ser la más estrechamente relacionada con APRIL, con 29% de identidad y 3% de similitud de secuencia de aminoácidos.

La unión se evaluó mediante un protocolo ELISA indirecto usando métodos similares a los descritos para la evaluación de la unión de APRIL; las citocinas se inmovilizaron en la placa de ELISA a 50 ng por pocillo y luego se expusieron a una solución de cada uno de los anticuerpos de prueba a una concentración fija de 10 µg/mL. Para la detección de la unión de los anticuerpos se usaron conjugados de anticuerpos policlonales anti-Ig humano-HRP o anti-Ig de ratón-HRP (Jackson Laboratories). Los resultados presentados en la FIG. 36 indicaron que once de los doce anticuerpos probados en este ensayo se unieron específicamente a APRIL con valores sustancialmente por encima del fondo del

ensayo y sin reactividad cruzada medible con los otros miembros de TNFSF. El anticuerpo 4338 demostró tener una unión detectable tanto a las versiones de BAFF de ratón como humana y se usó como control de ensayo.

Los anticuerpos monoclonales 2419-1406 y 4035-062 demostraron una mínima o ninguna reacción cruzada con proteínas extrañas en una matriz extensiva de más de 4500 proteínas de membrana humanas (RETROGENIX™). En la FIG. 37A se muestra un ejemplo de diseño de matriz de expresión de proteínas. Se realizó un cribado de confirmación/secundario en 12 proteínas (FIGS. 37B-37C). Se observó la unión a los receptores Fc tanto a 2419-1406 como a 4035-062 según lo predicho. Se observó una unión más débil del anticuerpo 2419-1406 a FcγR1, lo que es consistente con el hecho de que tiene un isotipo IGg2. La unión insignificante a PDGFR también se detectó en el caso de 2419-1406. No se observó unión a ninguna otra diana de la membrana, excepto las antes descritas para el Anticuerpo 4035-062

Ejemplo 11: Identificación del epítopo diana para la máxima potencia de los anticuerpos anti-APRIL.

Se mapeó el epítopo diana de una molécula de anticuerpo anti-APRIL ejemplar, mAb 2419, usando una combinación de herramientas y datos empíricos y computacionales. Estos métodos y los datos resultantes incluyeron 1) una cristalografía de resolución de mAb 2419 Fab en complejo con APRIL humano (aminoácidos 115-250) en en tándem con 2) modelado estructural (FIG. 38A), y 3) mutagénesis de saturación de APRIL en posiciones selectas dentro de la superficie de APRIL, lo que se realizó en combinación con el despliegue de la superficie de APRIL en levadura (FIG. 38B). Como se muestra en las FIGS. 38A-38B, la molécula de anticuerpo dianiza a un epítopo cuaternario no lineal que abarca dos monómeros diferentes de APRIL dentro de un complejo trimérico mayor. El epítopo de 2419 también se superpone sustancialmente con una región de APRIL correspondiente al sitio de unión al receptor de alta afinidad (sitio CRD2) crítico para el bloqueo de ambos receptores TACI y BCMA (FIG. 38B). Un sitio secundario de unión a receptor (sitio CRD1) también se superpone

con el epítopo 2419 con implicaciones en el bloqueo de las interacciones TACI-APRIL. En base a este análisis, las posiciones dentro de APRIL que definen el epítopo de 2419 incluyen V133, V181, E185, Q187, G188, R189, Q190, E191, T192, R195, H218, L219, H220, S226, I228, P230 (ubicadas en el monómero A); V121, I123, Q139, P140, A141, L142, N237, S239, P240 y H241 (ubicadas en el monómero B).

Un análisis más profundo de este epítopo mediante mutagénesis de posiciones de APRIL accesibles en la superficie apuntan a un subconjunto de posiciones dentro del epítopo más grande 2419 (representado estructuralmente en la FIG. 38A) que parecen ser particularmente críticas para la unión del anticuerpo. Estos denominados "residuos de *hotspot*", es decir, aquellos residuos que son críticos para la interacción entre APRIL y mAb 2419, se definen empíricamente usando la combinación de los métodos descritos anteriormente, ya que las mutaciones en estas posiciones de la secuencia de tipo salvaje en cualquier otro residuo aminoacídico dio como resultado una pérdida sustancial de unión de 2419 a APRIL. Los ejemplos de tales posiciones incluyen V181, Q190, T192 y I228 en un monómero, y A141 y H241 en un monómero adyacente.

Tabla 8. Residuos aminoacídicos de APRIL humano ilustrativos que se unen a mAb 2419 (numeración de aminoácidos basada en la SEQ ID NO: 85)

Posición Humano	Monómero	Hotspot
V133	A	
V181	A	Y
E185	A	
Q187	A	
G188	A	
R189	A	
Q190	A	Y
E191	A	
T192	A	Y
R195	A	
H218	A	
L219	A	
H220	A	
S226	A	
I228	A	Y
P230	A	
V121	B	
I123	B	
Q139	B	
P140	B	
A141	B	Y
L142	B	
N237	B	
S239	B	
P240	B	
H241	B	Y

En resumen, el epítopo solapa las regiones predichas para el bloqueo máximo del receptor, y se dirige a un epítopo cuaternario no lineal que abarca dos monómeros diferentes de APRIL, lo que tiene implicaciones en la neutralización de la forma más activa de APRIL (trímero).

Ejemplo 12: Propiedades farmacéuticas de los anticuerpos anti-APRIL

Se midió la estabilidad térmica de las moléculas anti-APRIL, 2419-1406 y 4035-062 ilustrativas mediante el ensayo de exploración de fluorescencia Sypro-Orange® (FIG. 39A). Las temperaturas de fusión térmica (valores de Tm) para

ambos anticuerpos 2419-1406 y 4035-062 se enumeran en la FIG. 39B. mAb 2419-1406 y mAb 4035-062 exhibieron una alta estabilidad térmica.

El modelo de ratón tg32 se usó como un sustituto para predecir la farmacocinética (PK) de los anticuerpos en humanos. Con fines comparativos, también se evaluó en este estudio la PK de anticuerpo de control (IgG1) con una PK preestablecida de aproximadamente 25 días (en humanos). Como se muestra en las FIGS. 40A-40B, se observó un perfil PK favorable de las moléculas de anticuerpo anti-APRIL ilustrativas, 2419-1406 y 035-062, en la cepa tg32 de ratón transgénico que expresan FcRn humanizado.

Ejemplo 13: Los anticuerpos anti-APRIL que presentan reactividad cruzada entre especies reducen efectivamente los niveles séricos de IgA en ratones

El mAb 4540 de ratón es un anti-APRIL que presenta reactividad cruzada entre especies (ratón y humano) con actividad neutralizante de receptor. El mAb 4540 dianiza a un epítopo APRIL que se solapa con mAb 2419-1406. Se usó mAb4540 como subrogante para evaluar el efecto del tratamiento con mAb anti-APRIL en la reducción de los niveles de IgA en suero en ratones C57/BL6. Ratones de 11 semanas de edad recibieron de forma sub-crónica (1 dosis semanal por inyección i.p.) 0 mg/kg de mAb 4540, mAb 3833 o anticuerpo de control de isotipo durante siete semanas. Los niveles séricos basales de IgA total se cuantificaron mediante ELISA. Como se muestra en la FIG. 41, el tratamiento de mAb 4540 o mAb 3833 redujo los niveles séricos de IgA en ratones C57/BL6.

INCORPORACIÓN POR REFERENCIA

Todas las publicaciones, patentes y números de acceso mencionados en este documento se incorporan por referencia en su totalidad, como si se indicara específica e individualmente que cada publicación o patente individual es incorporada por referencia.

EQUIVALENTES

Aunque se han discutido formas de realización específicas de la presente invención, la memoria descriptiva anterior es ilustrativas y no restrictiva. Muchas variaciones de la invención serán evidentes para los expertos en la técnica tras la revisión de esta memoria y de las reivindicaciones que se entregan a continuación. El alcance total de la invención debe determinarse con referencia a las reivindicaciones, junto con el alcance completo de sus equivalentes, y la memoria, junto con tales variaciones.

REIVINDICACIONES DIVISIONAL

1. Una molécula de anticuerpo anti-APRIL, que:

(i) se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano;

(ii) se une, o se une sustancialmente, a APRIL de ratón;

(iii) inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL a TACI; y

(iv) inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL a BCMA.

2. Una molécula de anticuerpo anti-APRIL, que:

(i) se une, o se une sustancialmente, a APRIL humano;

(ii) inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL a TACI;

(iii) inhibe, o inhibe sustancialmente, la unión de APRIL a BCMA; y

(iv) se une, o se une sustancialmente, a 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 0, 21, 22, 23, 24, 25 o más, residuos dentro de una región de APRIL humano como se define en cualquiera de las Tablas 3-4 o 7-8.

3. Una molécula de anticuerpo anti-APRIL, que compite por la unión a APRIL con cualquiera de los anticuerpos monoclonales 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, o 4237.

4. Una molécula de anticuerpo anti-APRIL, que se une, o se une sustancialmente, a un epítopo que solapa total o parcialmente al epítopo al que se une cualquiera de los anticuerpos monoclonales 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419--0605, 2419-0805, 2419-0806, 2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621, 4035, 4035- 062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033,4439, o 4237.

5. Una molécula de anticuerpo anti-APRIL, que comprende una o ambas de:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes :

una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR1 de un anticuerpo monoclonal elegido de 2218, 2419, 2419-0105, 2419-0205, 2419-0206, 2419-0406, 2419-0605, 2419-0805, 2419-0806,2419-1204, 2419-1205, 2419-1210, 2419-1305, 2419-1306, 2419-1310, 2419-1406, 2922, 3327, 3530, 3525, 3125, 2621,4035, 4035-062, 3934, 3833, 3631, 3732, 4338, 4540, 4540-063, 4540-033, 4439, o 4237;

una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR2 del anticuerpo monoclonal; o

una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la HCDR3 del anticuerpo monoclonal, o

(ii) una región variable de cadena ligera (VH), en donde la región variable de cadena ligera comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes:

una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR1 del anticuerpo monoclonal;

una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o 100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR2 del anticuerpo monoclonal; o

una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos que difiere en no más de 1, 2 o 3 residuos aminoacídicos de, o tiene al menos 85, 90, 95, 99 o

100% de homología con, la secuencia de aminoácidos de la LCDR3 del anticuerpo monoclonal.

6. Una molécula de anticuerpo anti-APRIL, que comprende una o ambas de:

(i) una región variable de cadena pesada (VH), en donde la región variable de cadena pesada comprende tres regiones determinantes de complementariedad de cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3), en donde la región variable de cadena pesada comprende una, dos o todas las siguientes :

una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos de G-Y-T-F-T-D-Y (SEQ ID NO: 11);

una HCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos de Y-P-L-R-G-S (SEQ ID NO: 12); o

una HCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de H-G-A-Y-Y-S-N-A-F-D-Y (SEQ ID NO: 13), o

(ii) una región variable de cadena ligera (VL), en donde la región variable de cadena ligera comprende 3 regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3), en donde la región variable de cadena ligera comprende una, dos o todas las siguientes:

una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos de X1-X2-S-X4-S-V-D-N-D-G-I-R-F-X14-H SEQ ID NO: 327), en donde X1 es R o K; X2 es A o S; X4 es E o Q; y X14 es M o L;

una LCDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos de R-A-S-X4-X5-X6-X7 (SEQ ID NO: 328), en donde X4 es N o T; X5 es L o R; X6 es E o A; y X7 es S o T; o

una LCDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos de Q-Q-S-N-K-D-P-Y-T (SEQ ID NO: 16).

7. Una composición que comprende una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde, opcionalmente, la composición es una composición farmacéutica.

8. Una molécula de ácido nucleico que codifica una región variable de cadena pesada (VH), una cadena variable de cadena ligera (VL), o ambas, de una molécula de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

9. Un vector que comprende una molécula de ácido nucleico de la reivindicación 8.

10. Una célula que comprende una molécula de ácido nucleico de la reivindicación 8 o un vector de la reivindicación 9, en donde, opcionalmente, la célula es una célula aislada.

RESUMEN

Se describen moléculas de anticuerpo que se unen específicamente a APRIL. Las moléculas de anticuerpo se pueden usar para tratar, prevenir y/o diagnosticar trastornos, como la nefropatía por IgA.

ID Clon	ID ratón	ID preliminar de isotipo	Esquema de Inmunización (sensibilización-refuerzo)	Unión a APRIL (ELISA, A_{450})		% de bloqueo del Receptor	
				APRIL humano	APRIL de ratón	APRIL humano	APRIL de ratón
01-001	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	0,75	0,09	82,0	<10
01-002	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	0,94	1,67	91,4	<10
01-019	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	0,74	0,08	94,4	<10
01-035	B-001-R		(H-H-H-H)	0,46	0,08	62,7	<10
01-037	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	0,98	0,12	93,8	<10
01-056	B-001-R		(H-H-H-H)	1,43	0,64	93,5	<10
01-059	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	0,97	0,13	92,7	<10
01-062	B-001-R		(H-H-H-H)	2,02	0,19	62,3	<10
01-063	B-001-R		(H-H-H-H)	2,15	0,58	61,3	<10
01-064	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	2,12	0,71	12,8	<10
01-077	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	1,08	0,08	16,4	<10
01-079	B-001-R		(H-H-H-H)	0,33	0,07	12,1	<10
01-081	B-001-R	IgG2b	(H-H-H-H)	1,55	0,28	93,9	<10
01-086	B-001-R	IgG2b	(H-H-H-H)	1,88	0,67	70,7	<10
01-089	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	1,06	0,15	94,6	<10
01-093	B-001-R		(H-H-H-H)	0,49	0,08	14,5	<10
01-097	B-001-R		(H-H-H-H)	2,43	1,30	13,1	<10
01-099	B-001-R		(H-H-H-H)	2,45	0,47	12,1	<10
01-100	B-001-R		(H-H-H-H)	2,20	0,27	16,2	<10
01-101	B-001-R	IgG2b	(H-H-H-H)	1,12	0,37	50,1	<10
01-102	B-001-R		(H-H-H-H)	1,87	0,70	22,5	<10
01-103	B-001-R		(H-H-H-H)	2,43	2,02	14,9	<10
01-104	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	1,86	2,33	20,6	<10
01-105	B-001-R	IgG2b	(H-H-H-H)	1,34	0,51	79,3	14,7
01-107	B-001-R		(H-H-H-H)	2,20	0,30	46,6	<10
01-109	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	1,14	0,13	93,4	<10
01-110	B-001-R		(H-H-H-H)	1,34	0,13	14,3	<10
01-111	B-001-R	IgG2a	(H-H-H-H)	2,50	1,31	13,0	<10
01-114	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	1,26	0,14	92,0	<10
01-115	B-001-R	IgG2a	(H-H-H-H)	1,66	0,22	71,7	<10
01-117	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	0,89	0,94	93,4	<10
01-118	B-001-R		(H-H-H-H)	1,55	0,85	93,6	<10

FIG. 1A

ID Clon	ID ratón	ID preliminar de isotipo	Esquema de Inmunización (sensibilización-refuerzo)	Unión a APRIL (ELISA, A_{450})		% de bloqueo del Receptor	
				APRIL humano	APRIL de ratón	APRIL humano	APRIL de ratón
01-119	B-001-R	IgG2a	(H-H-H-H)	1,17	0,43	94,5	<10
01-120	B-001-R	IgG2a	(H-H-H-H)	1,98	0,26	74,6	<10
01-121	B-001-R	IgG2a	(H-H-H-H)	2,02	0,31	88,1	<10
01-123	B-001-R		(H-H-H-H)	0,75	0,12	11,7	<10
01-124	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	1,53	0,21	94,6	<10
01-125	B-001-R	IgG2a	(H-H-H-H)	1,97	0,15	14,6	<10
01-126	B-001-R		(H-H-H-H)	1,93	0,22	14,8	<10
01-128	B-001-R		(H-H-H-H)	1,65	0,19	21,8	<10
01-133	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	2,25	0,37	20,1	<10
01-135	B-001-R	IgG3	(H-H-H-H)	2,39	0,74	57,5	<10
01-136	B-001-R	IgG2b	(H-H-H-H)	2,42	0,40	18,1	15,9
01-137	B-001-R		(H-H-H-H)	2,16	0,19	12,8	<10
01-140	B-001-R		(H-H-H-H)	1.96	0.26	74.3	<10
01-143	B-001-R	IgG2b	(H-H-H-H)	2,33	0,34	<10	54,9
01-144	B-001-R	IgG2a	(H-H-H-H)	2,36	0,52	<10	12,1
01-147	B-001-R		(H-H-H-H)	1,57	0,49	74,3	<10
01-148	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	2,38	0,78	94,2	<10
01-152	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	2,37	0,38	92,5	<10
01-153	B-001-R		(H-H-H-H)	1,29	0,21	92,8	<10
01-154	B-001-R	IgG1	(H-H-H-H)	2,52	0,70	29,6	<10
02-009	B-002-L	IgM	(M-M-M-H-M)	3,04	0,06	96,4	19,2
02-011	B-002-L	IgG1	(M-M-M-H-M)	0,21	0,07	15,1	<10
02-016	B-002-L	IgM	(M-M-M-H-M)	0,06	0,18	18,8	26,5
02-024	B-002-L	IgM	(M-M-M-H-M)	1.64	0,06	23,1	<10
02-029	B-002-L	IgM	(M-M-M-H-M)	1,88	0,06	12,5	<10
02-033	B-002-L	IgM	(M-M-M-H-M)	2,40	0,22	25,9	29,1
02-046	B-002-L	IgM	(M-M-M-H-M)	2,80	0,09	82.0	<10
02-069	B-002-L	IgM	(M-M-M-H-M)	1,47	1,60	<10	17,1
02-075	B-002-L	IgG1	(M-M-M-H-M)	0,06	0,78	5,2	30,2
02-086	B-002-L	IgG2a	(M-M-M-H-M)	2,49	0,11	<10	26,9
02-111	B-003-O	IgG1	(H-H-H-M-H)	2,98	2,17	80,1	67,6
02-115	B-003-O	IgM	(H-H-H-M-H)	0,07	0,39	25,1	40,0

FIG. 1B

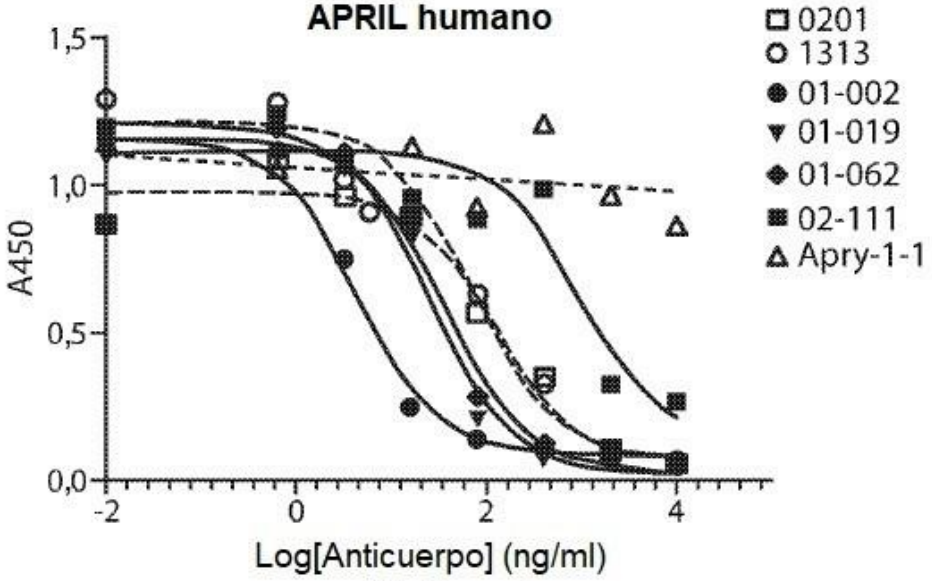

APRIL humano
0201
1313
01-002
01-019
01-062
02-111
Apry-1-1
A450
1,5
1,0
0,5
0,0
-2
0
2
4
Log[Anticuerpo] (ng/ml)

FIG. 2A

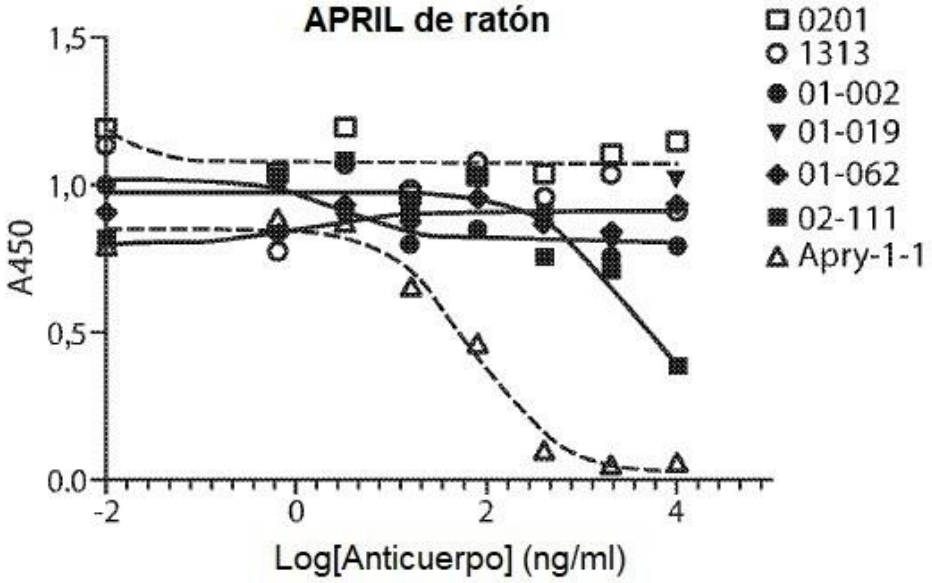

APRIL de ratón
0201
1313
01-002
01-019
01-062
02-111
Apry-1-1
A450
1,5
1,0
0,5
0.0
-2
0
2
4
Log[Anticuerpo] (ng/ml)

FIG. 2B

ID de Clon	Unión (CE_{50} aproximado) ng/mL		Bloqueo de Receptor (CI_{50} aproximado) ng/mL	
	APRIL humano	APRIL de ratón	APRIL humano	APRIL de ratón
01-002	10,1	46,6	4,2	>10000
01-019	16	>10000	25,2	--
01-062	51,8	314,8	36,3	--
01-081	22	--	13	--
01-105	16	>10000	512	>10000
01-115	50	--	62	--
01-117	23,3	2203	23,4	--
01-119	31	3974	28	--
01-135	113	>10000	315	--
01-144	100	>10000	>10000	--
02-111	35	706	932	2530
0201	10,4	--	204	--
1313	15,9	--	69,5	--
Apry-1-1	--	70,5	--	15,1

FIG. 3

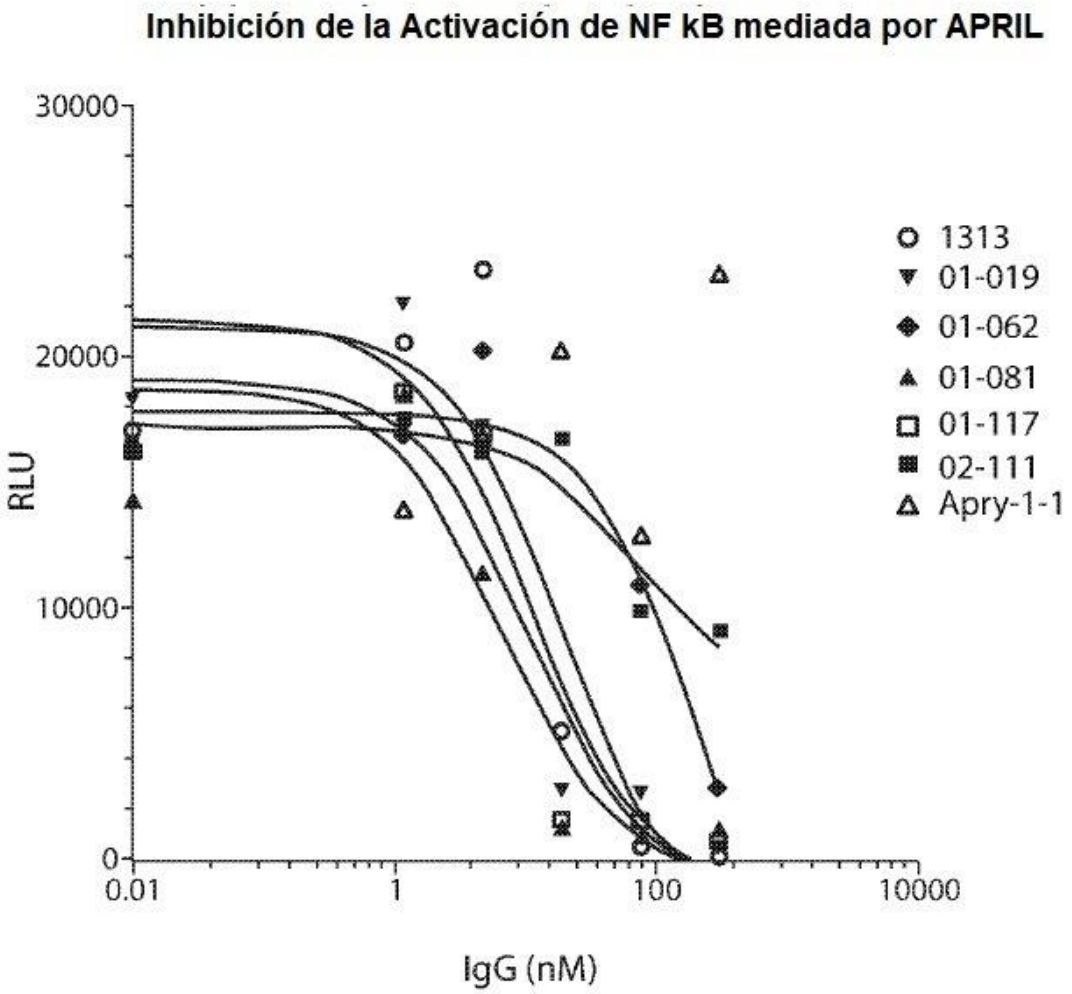

Inhibición de la Activación de NF kB mediada por APRIL
30000
20000
10000
0
RLU
0.01
1
100
10000
IgG (nM)
1313
01-019
01-062
01-081
01-117
02-111
Apry-1-1

FIG. 4

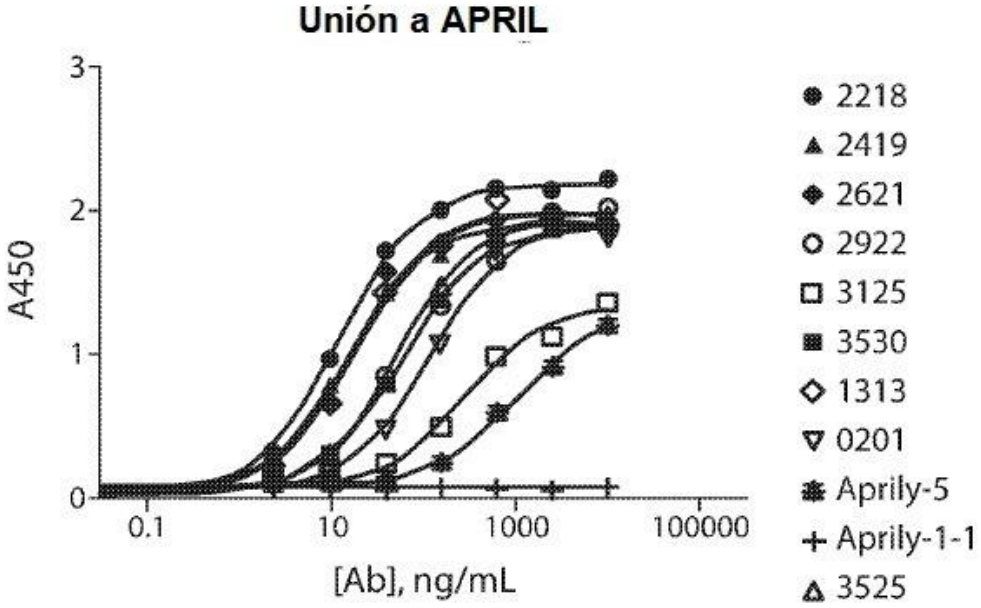

Unión a APRIL
A450
3
2
1
0
0.1
10
1000
100000
[Ab], ng/mL
2218
2419
2621
2922
3125
3530
1313
0201
Aprily-5
Aprily-1-1
3525

FIG. 5

Ab	CE_{50} (ng/mL)	CE_{50} (nM)	R^2
2218	12,64	0,085	1,00
2419	16,62	0,112	1,00
2621	14,31	0,097	0,99
2922	71,33	0,482	0,99
3125	281,5	1,902	0,99
3530	58,05	0,392	1,00
3525	53,45	0,361	1,00
1313	18,24	0,123	0,99
0201	118,2	0,799	0,99
Aprily-5	968,9	6,547	0,99
Apry-1-1	--	--	0,39

FIG. 6

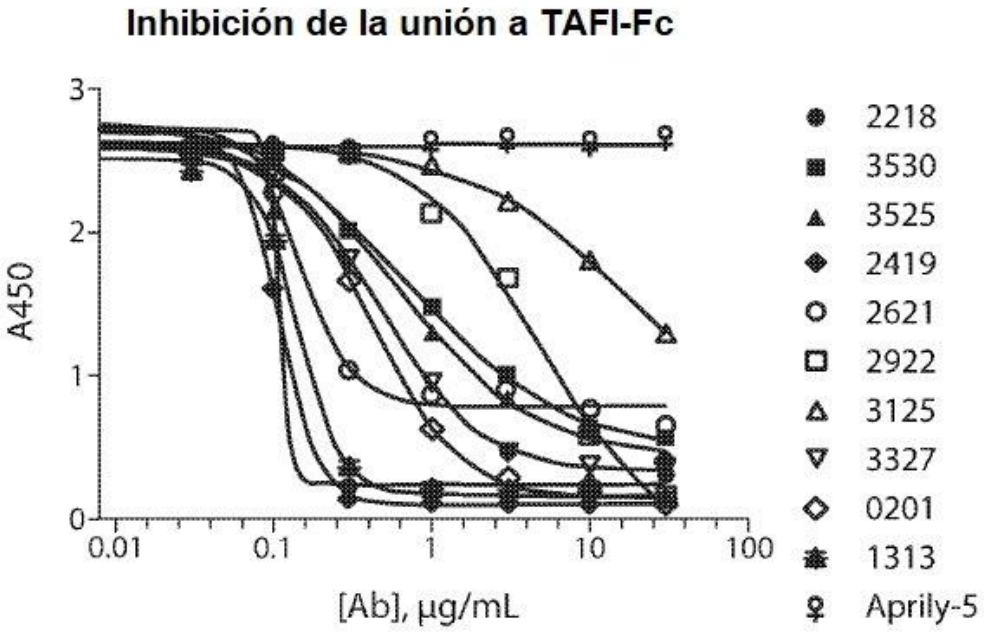

Inhibición de la unión a TAFI-Fc
A450
3
2
1
0
0.01
0.1
1
10
100
[Ab], µg/mL
2218
3530
3525
2419
2621
2922
3125
3327
0201
1313
Aprily-5

FIG. 7

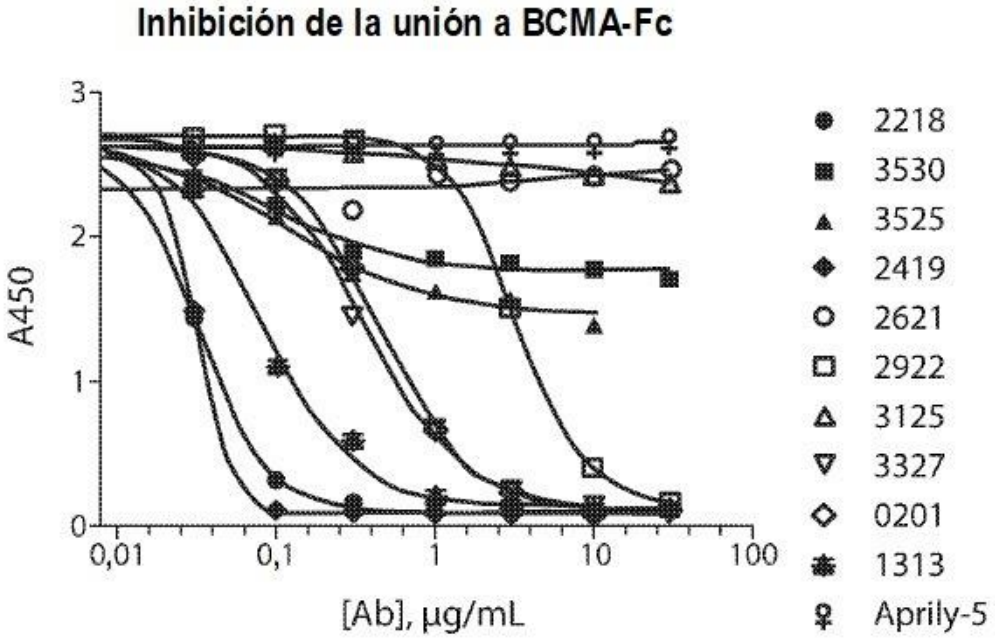

Inhibición de la unión a BCMA-Fc
A450
3
2
1
0
0,01
0,1
1
10
100
[Ab], µg/mL
2218
3530
3525
2419
2621
2922
3125
3327
0201
1313
Aprily-5

FIG. 8

	TACI-Fc			BCMA-Fc		
Ab	CI_{50} (nM)	R^2	% Inhibición	CI_{50} (nM)	R^2	% Inhibición
2218	0,74	1,00	91	0,22	1,00	100
3530	4,95	1,00	81	0,68	0,99	35
3525	4,05	1,00	86	0,85	0,99	48
2419	0,74	1,00	99	0,22	1,00	100
2621	1,00	0,99	79	--	0,10	0
2922	31,64	1,00	97	21,96	1,00	97
3125	112,97	1,00	52	--	0,99	<10
3327	3,16	1,00	89	2,35	1,00	99
0201	2,85	1,00	99	3,14	1,00	99
1313	0,95	1,00	96	0,55	0,99	99
Aprily-5	NA	0,54	0	--	0,39	0

FIG. 9

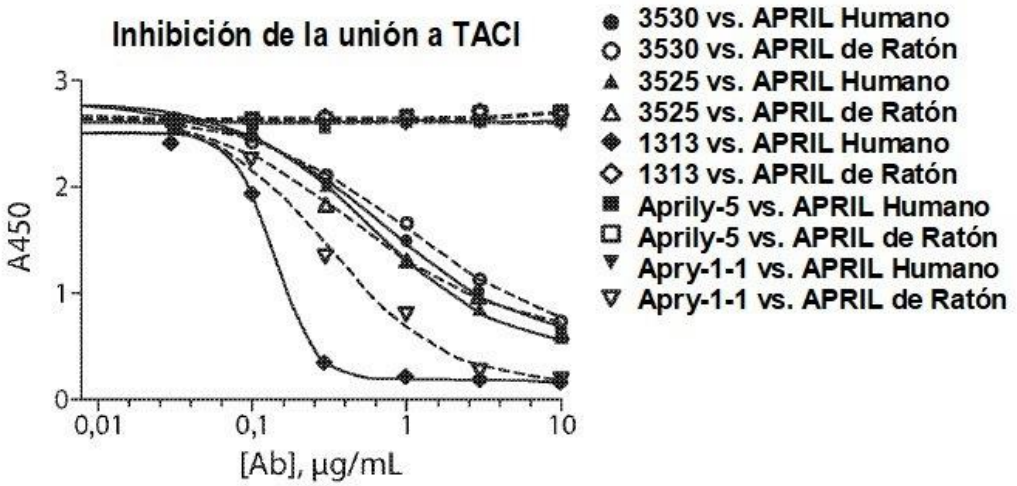


FIG. 10A

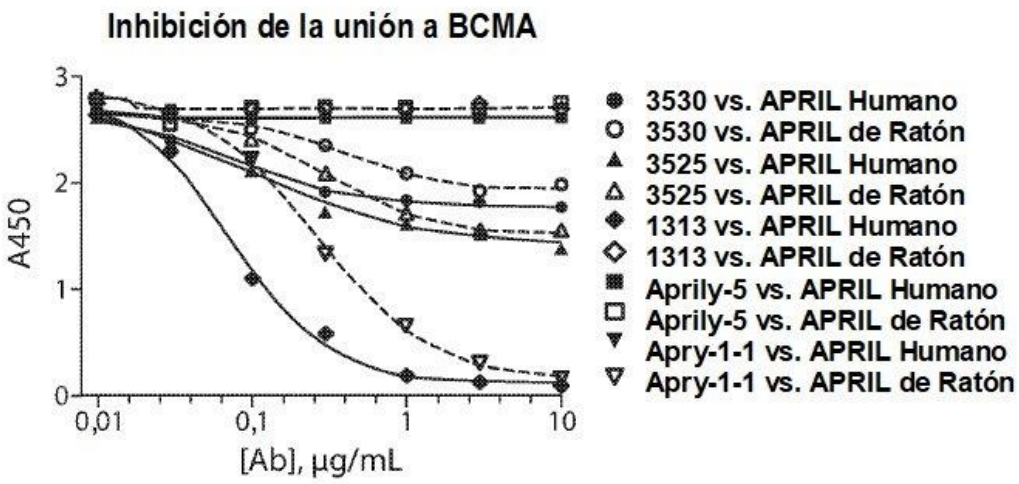


FIG. 10B

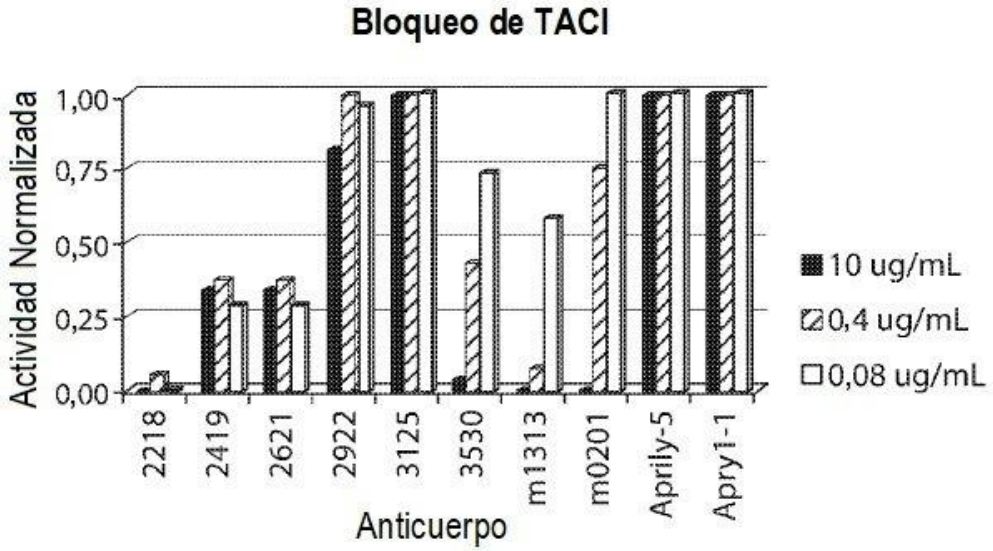


FIG. 11A

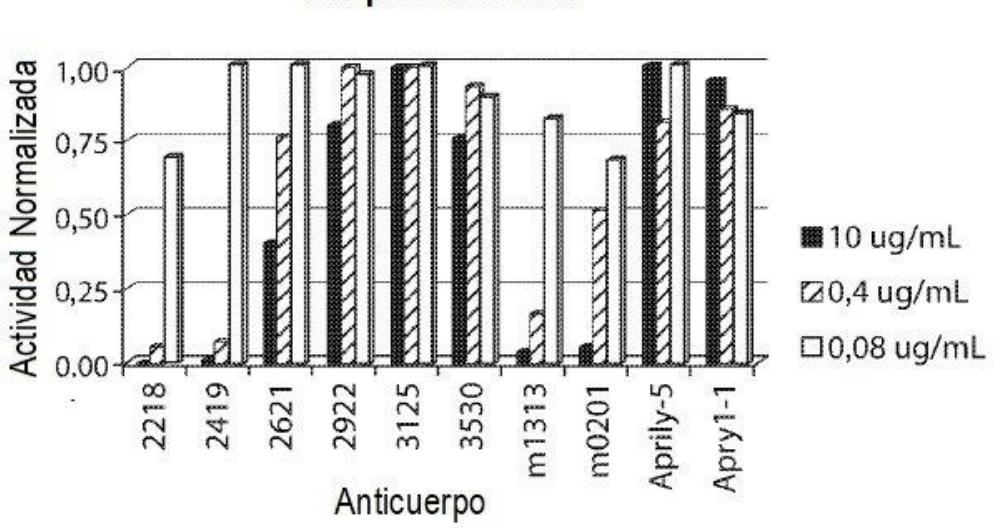


FIG. 11B

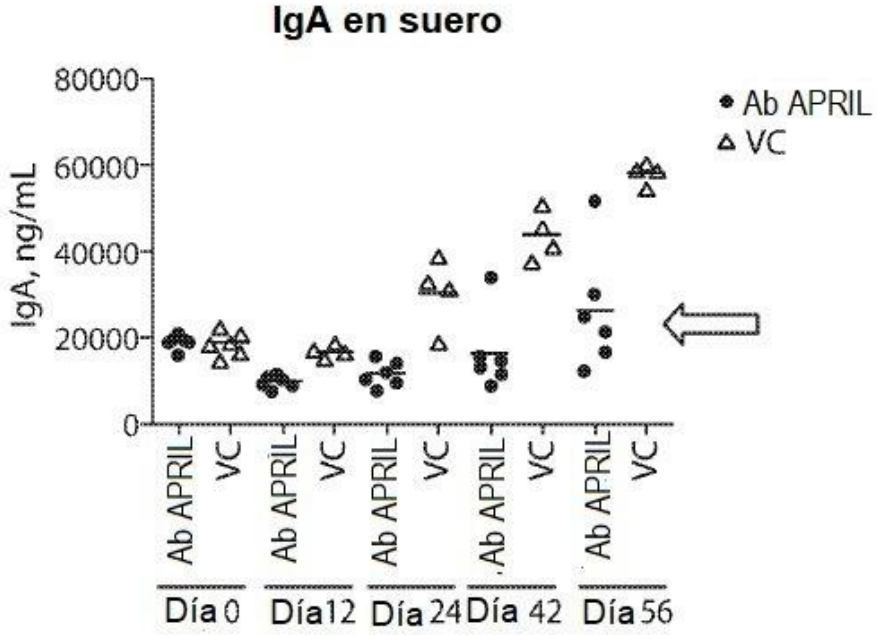


FIG. 12A

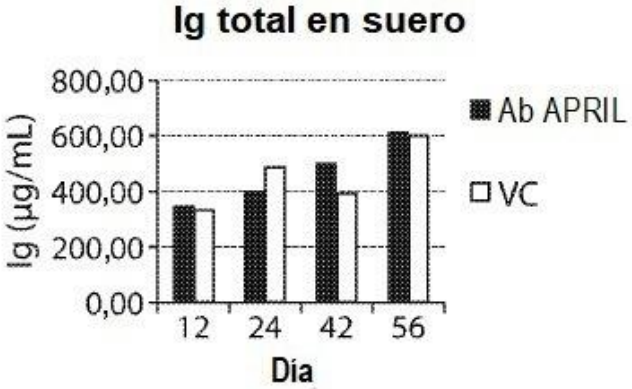


FIG. 12B

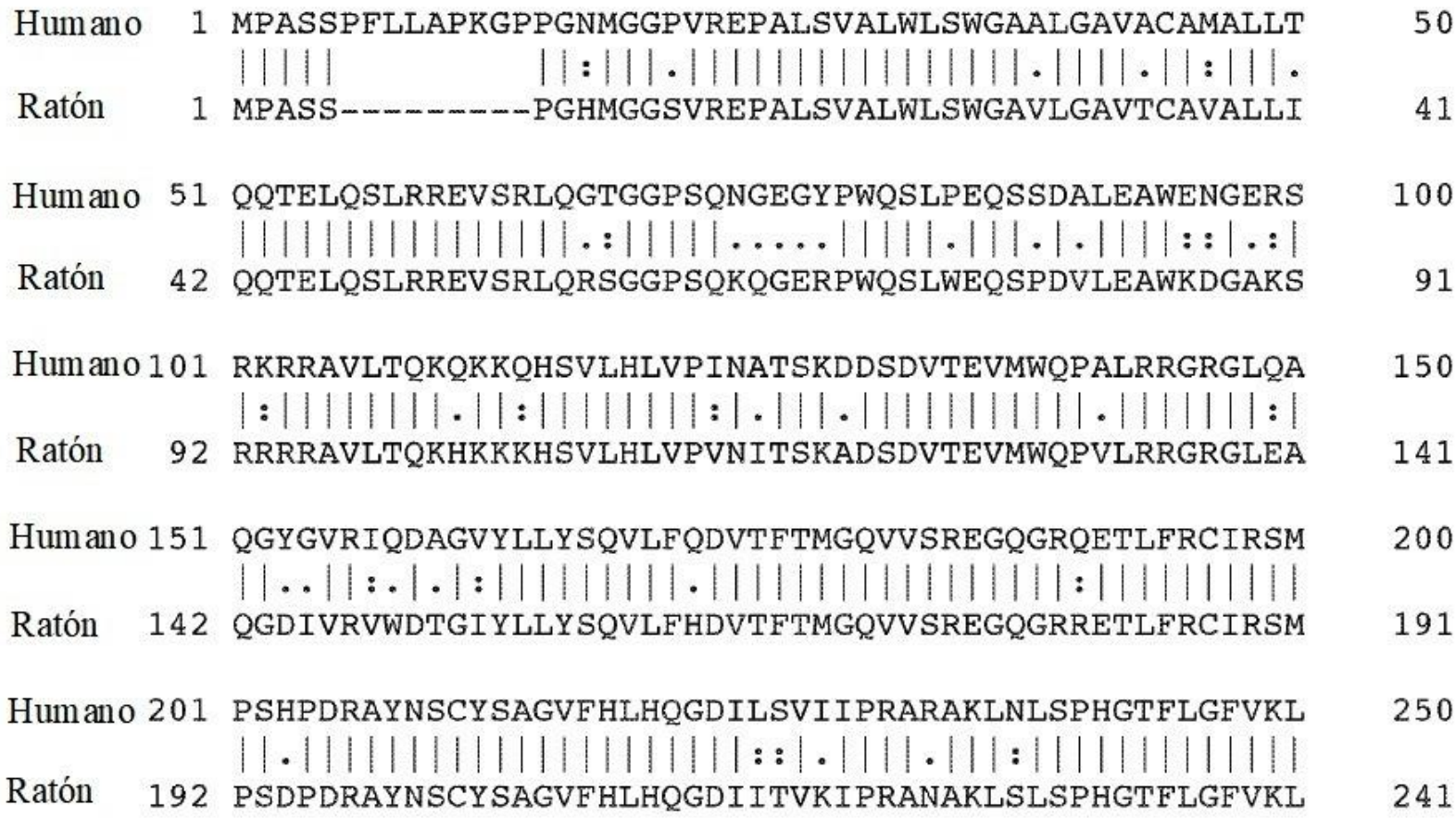

Humano 1 MPASSPFLLAPKGPPGNMGGPVREPALSVALWLSWGAALGAVACAMALLT 50
Ratón 1 MPASS----------PGHMGGSVREPALSVALWLSWGAVLGAVTCAVALLI 41
Humano 51 QQTELQSLRREVSRLQGTGGPSQNGEGYPWQSLPEQSSDALEAWENGERS 100
Ratón 42 QQTELQSLRREVSRLQRSGGPSQKQGERPWQSLWEQSPDVLEAWKDGAKS 91
Humano 101 RKRRAVLTQKQKKQHSVLHLVPINATSKDDSDVTEVMWQPALRRGRGLQA 150
Ratón 92 RRRRAVLTQKHKKKHSVLHLVPVNITSKADSDVTEVMWQPVLRRGRGLEA 141
Humano 151 QGYGVRIQDAGVYLLYSQVLFQDVTFTMGQVVSREGQGRQETLFRCIRSM 200
Ratón 142 QGDIVRVWDTGIYLLYSQVLFHDVTFTMGQVVSREGQGRRETLFRCIRSM 191
Humano 201 PSHPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDILSVIIPRARAKLNLSPHGTFLGFVKL 250
Ratón 192 PSDPDRAYNSCYSAGVFHLHQGDIITVKIPRANAKLSLSPHGTFLGFVKL 241

FIG. 13

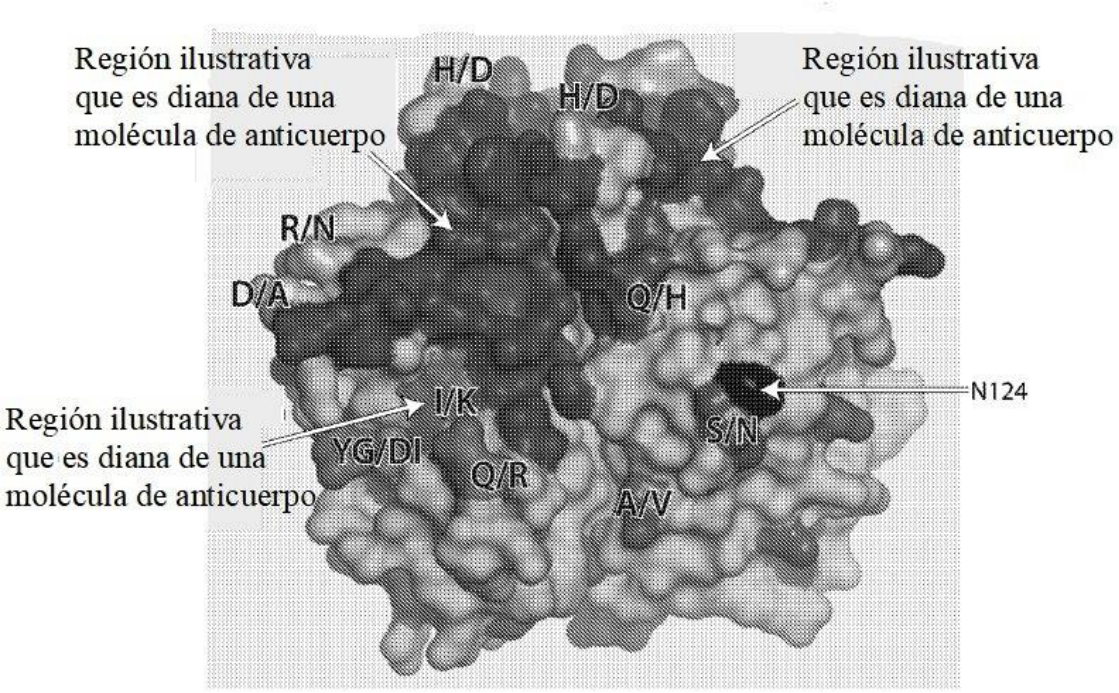

Región ilustrativa
que es diana de una
molécula de anticuerpo
H/D
H/D
Región ilustrativa
que es diana de una
molécula de anticuerpo
R/N
D/A
Q/H
N124
I/K
Región ilustrativa
que es diana de una
molécula de anticuerpo
S/N
YG/DI
Q/R
A/V

FIG. 14

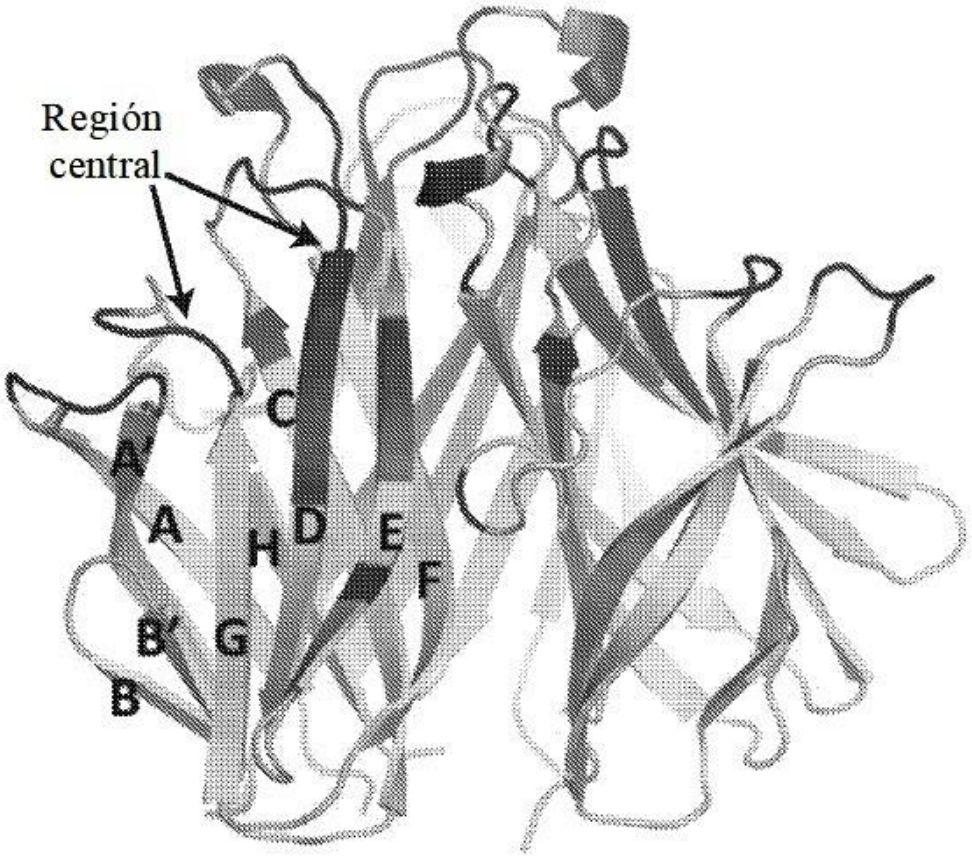


FIG. 15

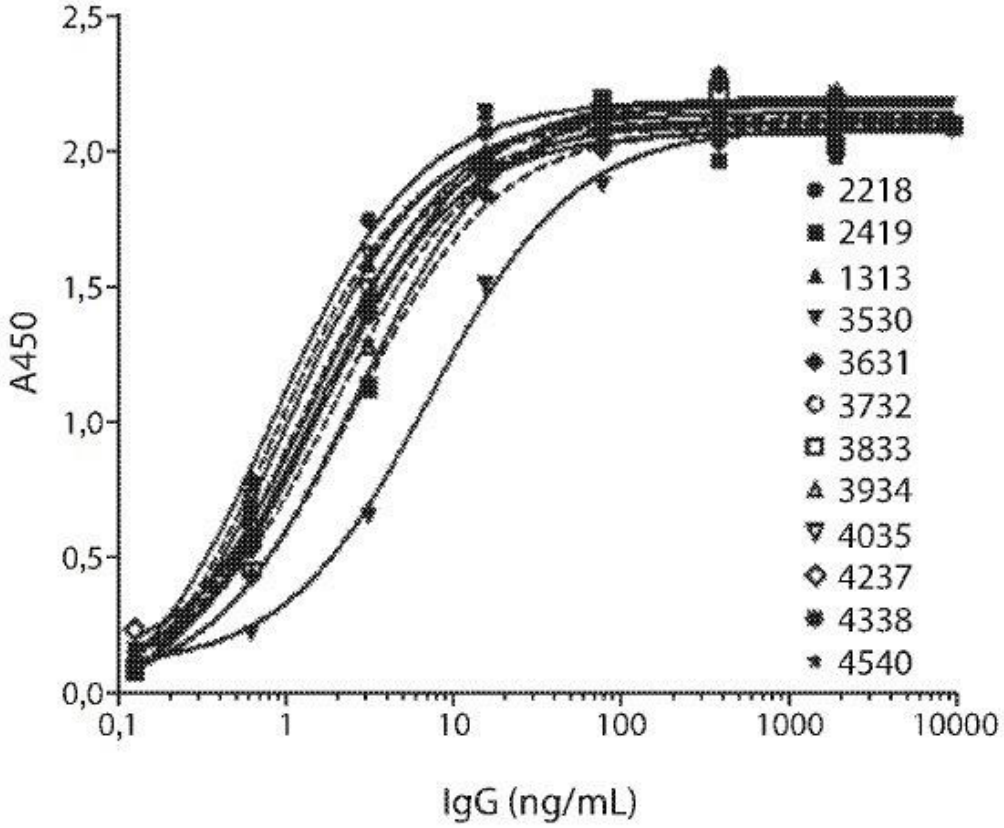

2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
A450
0,1
1
10
100
1000
10000
IgG (ng/mL)
2218
2419
1313
3530
3631
3732
3833
3934
4035
4237
4338
4540

FIG. 16

ID Anticuerpo	CI_{50} (pM)	R^2
2218	5,0	0,994
2419	8,7	0,995
1313	6,1	0,986
3530	48,9	0,997
3631	16,6	0,998
3732	7,2	0,997
3833	17,5	0,995
3934	10,1	0,989
4035	5,1	0,994
4237	12,6	0,996
4338	9,2	0,993
4540	12,9	0,997

FIG. 17

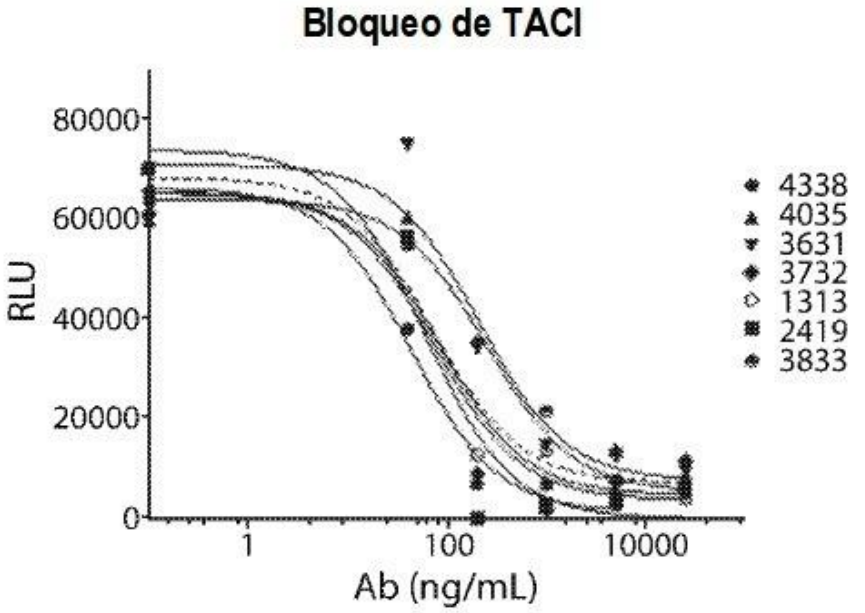


FIG. 18A

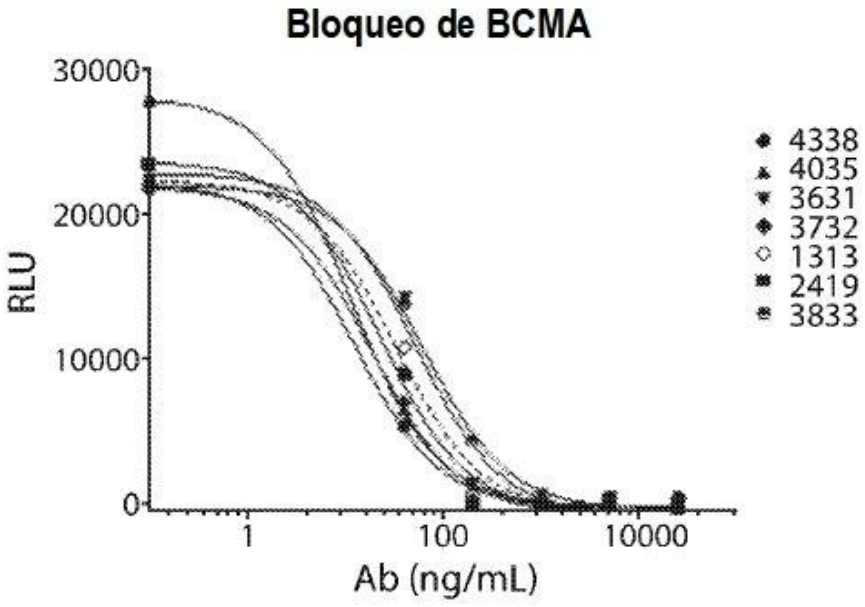


FIG. 18B

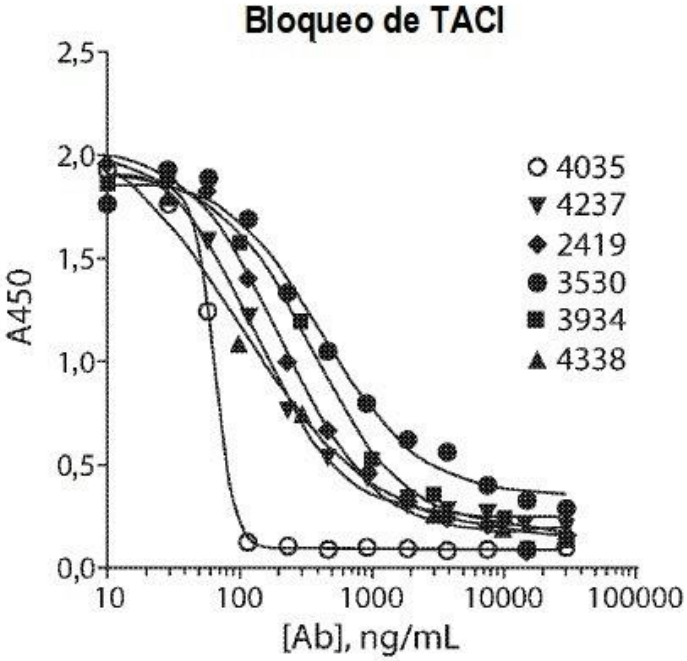


FIG. 19A

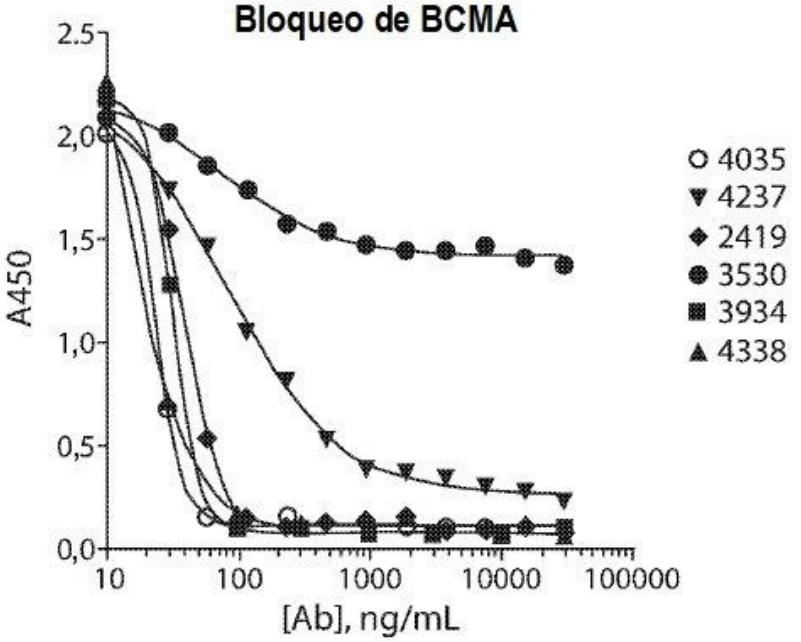


FIG. 19B

	TACI-Fc			BCMA-Fc		
Ab	CI_{50} (nM)	R^2	%Inhibición	CI_{50} (nM)	R^2	%Inhibición
3833	2,25	1,00	72	2,70	1,00	96
4540	1,01	0,93	65	0,66	1,00	98
4035	0,44	1,00	100	0,16	1,00	99
4237	0,90	1,00	95	0,56	1,00	93
2419	1,44	1,00	97	0,27	1,00	100
2218	0,98	0,89	40	0,31	1,00	99
3530	2,90	0,99	89	0,48	0,99	37
3631	0,27	0,98	63	0,48	1,00	100
3732	--	--	--	0,22	1,00	100
3934	2,43	0,99	96	0,21	1,00	98
4338	0,71	0,99	97	0,07	1,00	99
1313	1,55	0,90	69	1,29	1,00	98

FIG. 20

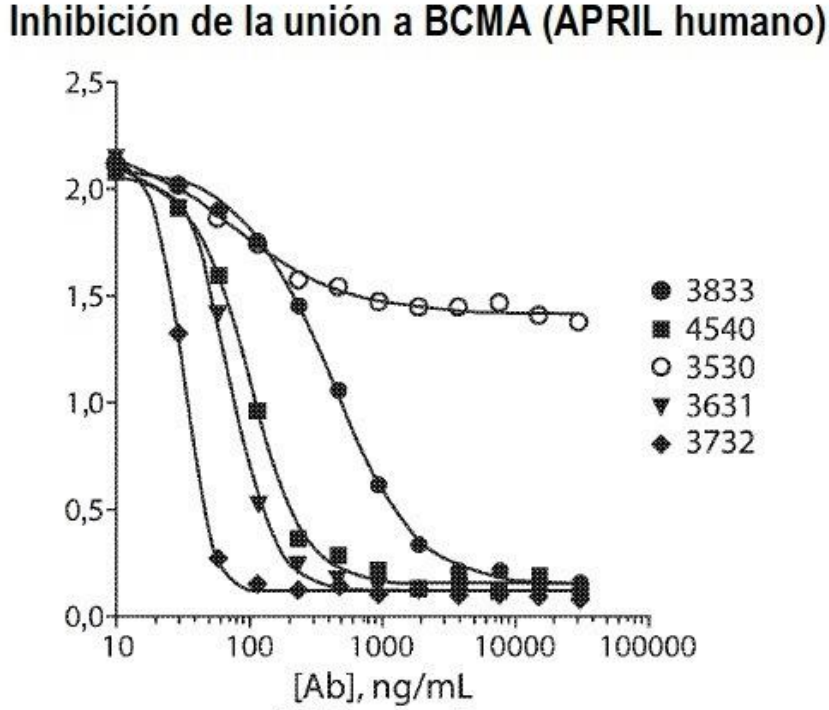


FIG. 21A

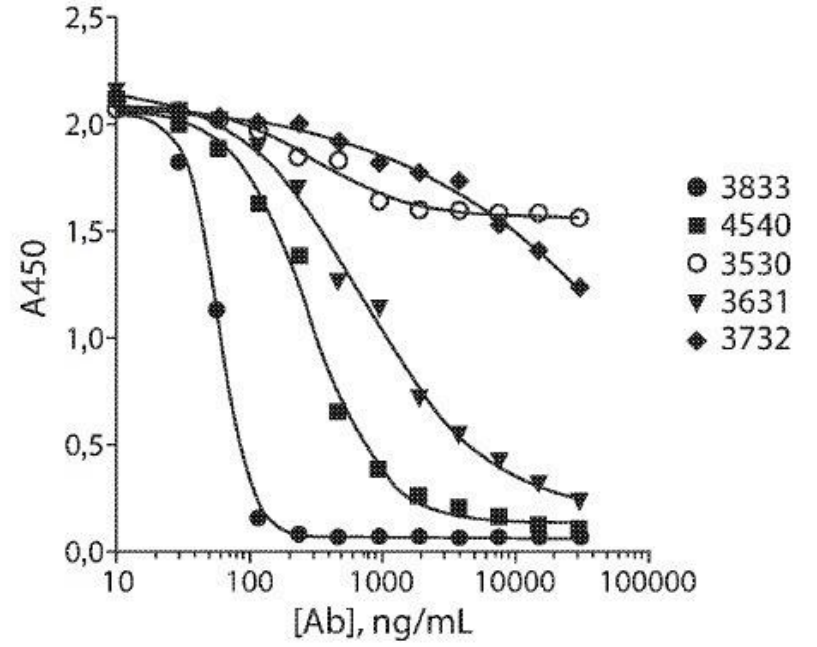


FIG. 21B

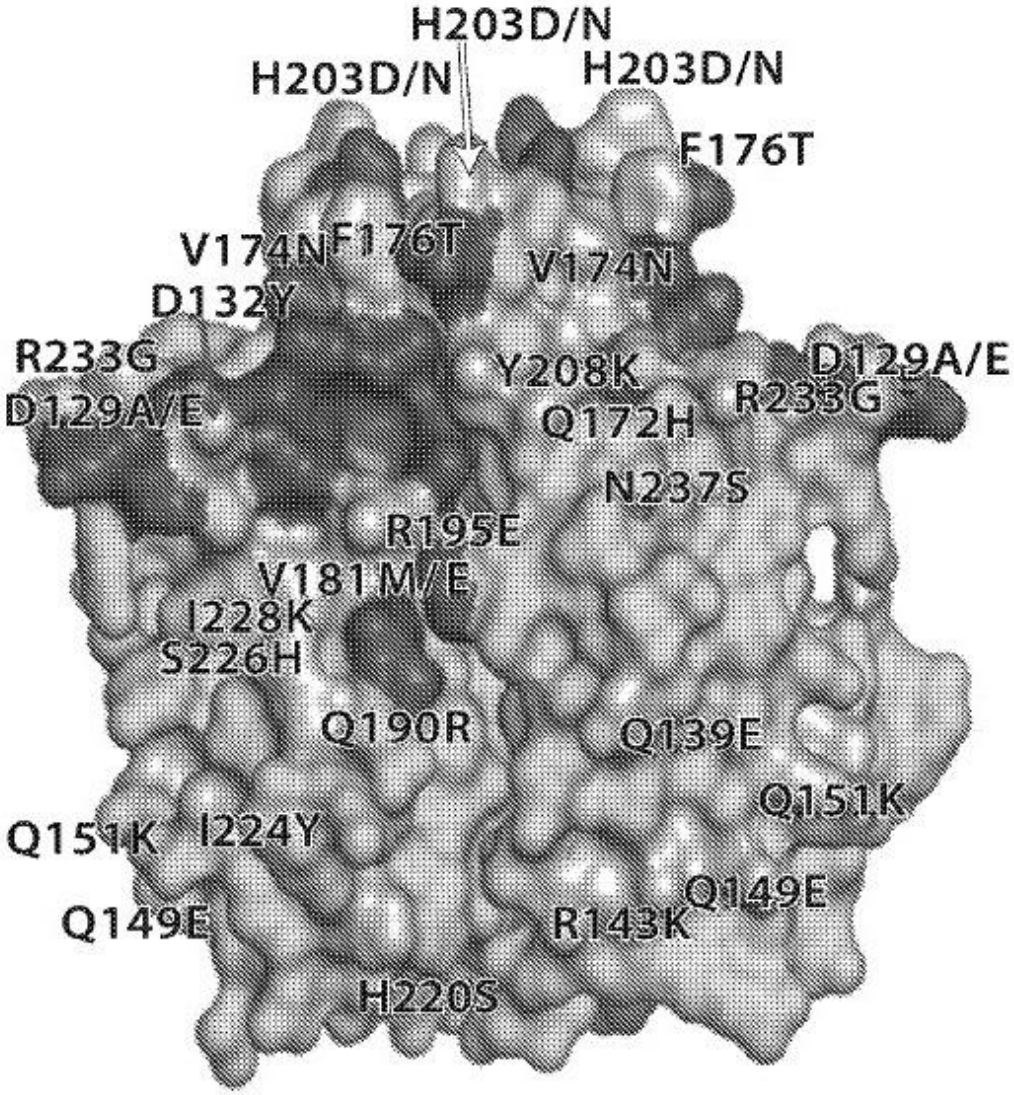

H203D/N
H203D/N
H203D/N
F176T
V174N
F176T
V174N
D132Y
R233G
Y208K
D129A/E
D129A/E
Q172H
R233G
N237S
R195E
V181M/E
I228K
S226H
Q190R
Q139E
Q151K
Q151K
I224Y
Q149E
Q149E
R143K
H220S

FIG. 22

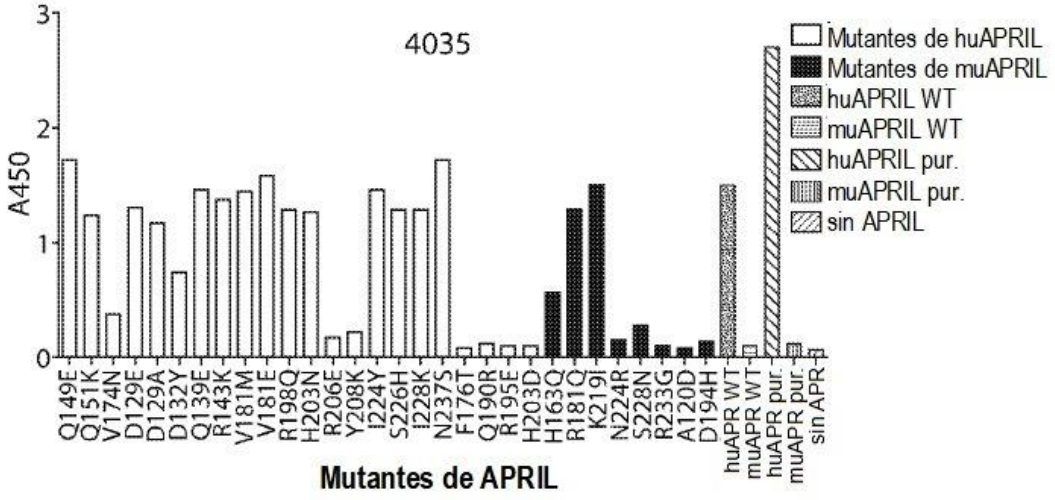


FIG. 23A

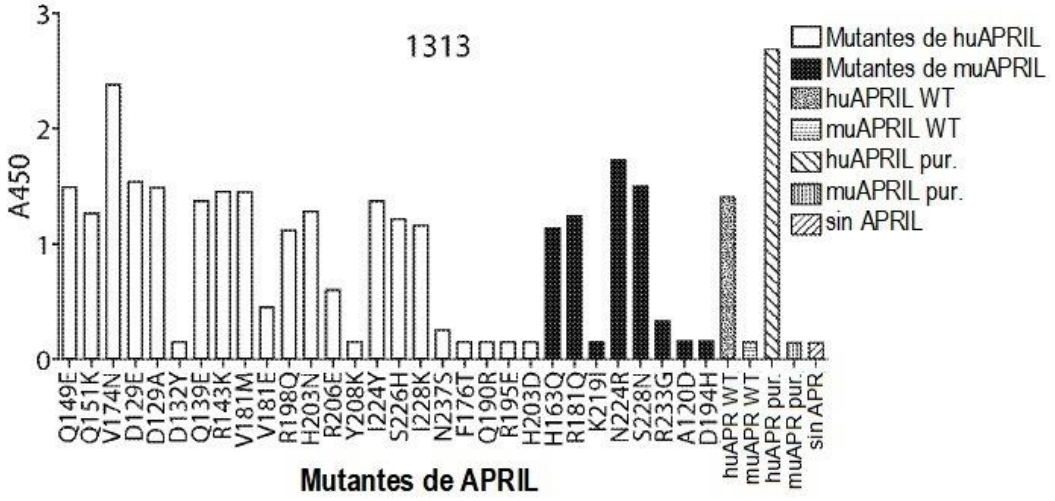


FIG. 23B

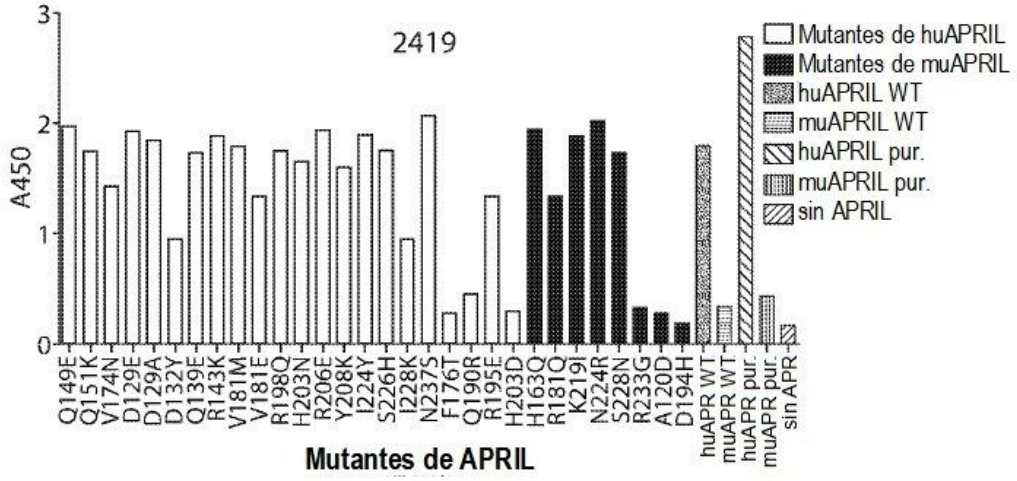


FIG. 24A

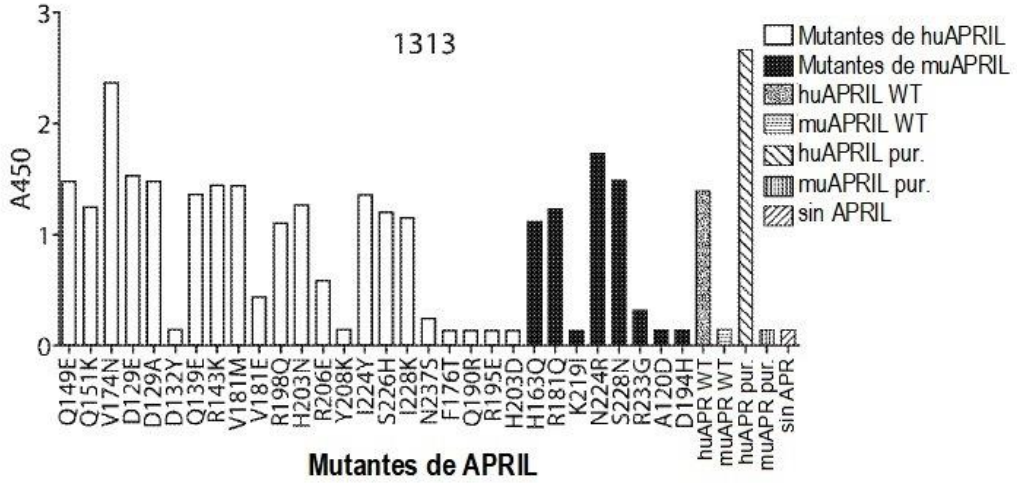


FIG. 24B

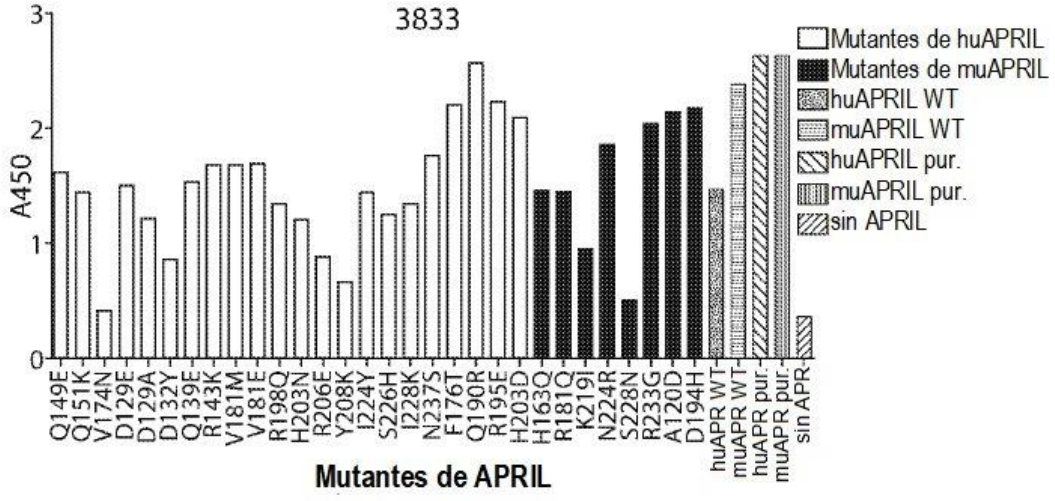


FIG. 25A

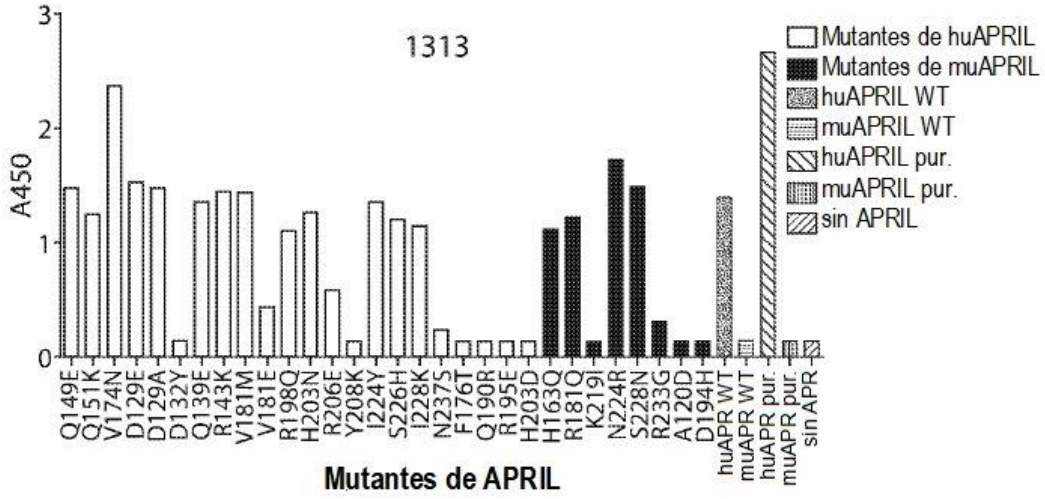


FIG. 25B

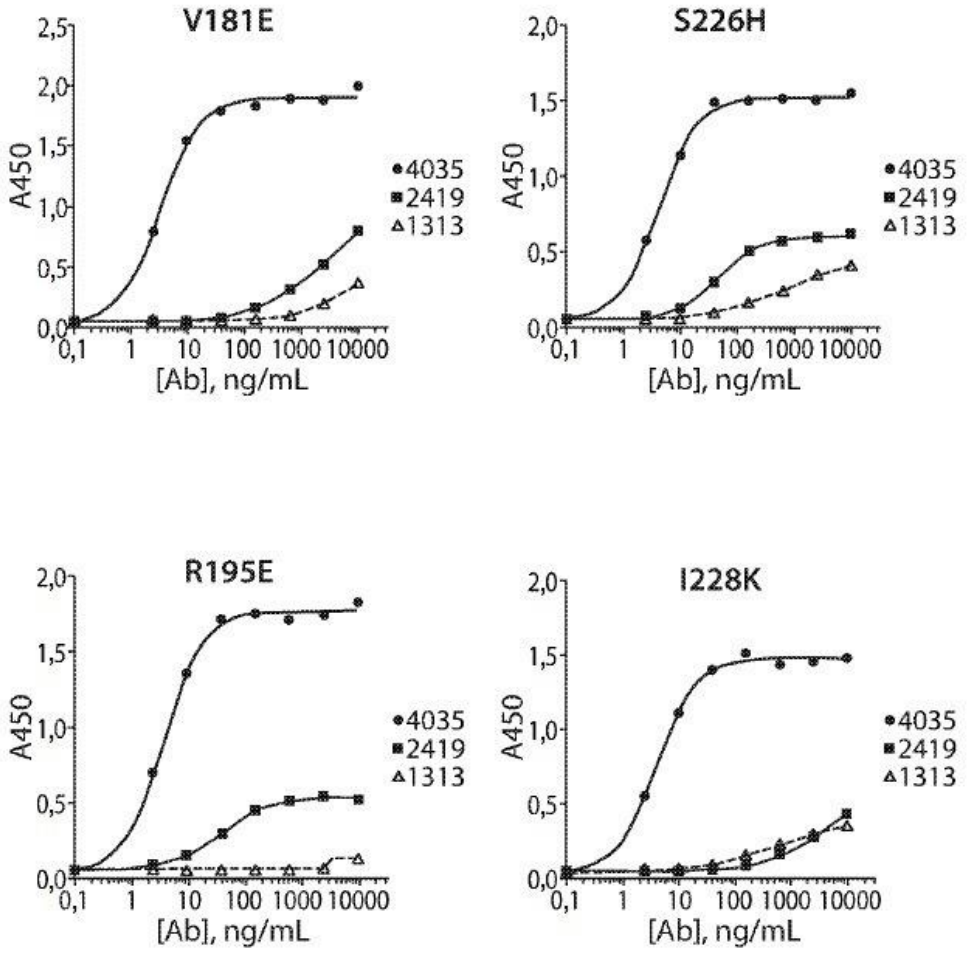

V181E
S226H
R195E
I228K
A450
[Ab], ng/mL
0,1 1 10 100 1000 10000
0,0 0,5 1,0 1,5 2,0 2,5
●4035
■2419
△1313

FIG. 26

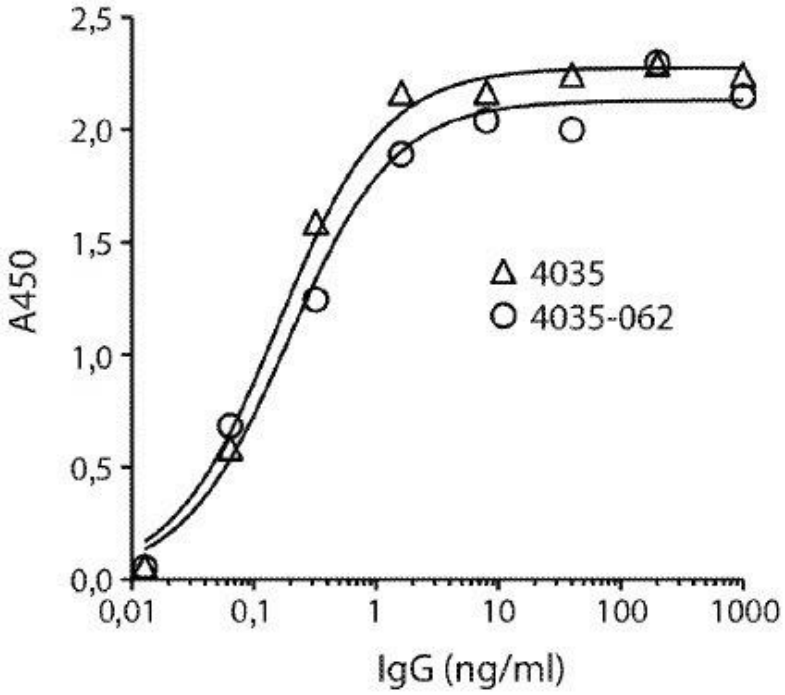


FIG. 27A

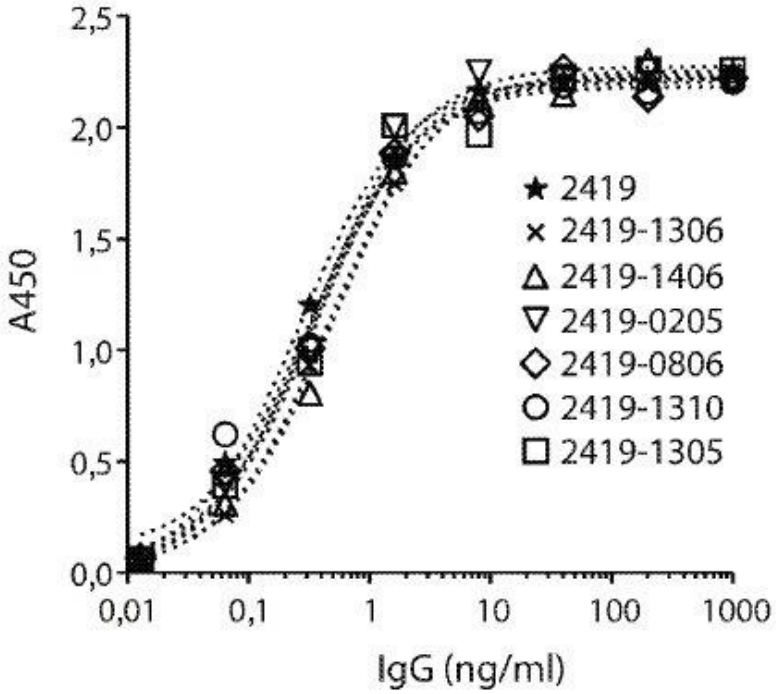


FIG. 27B

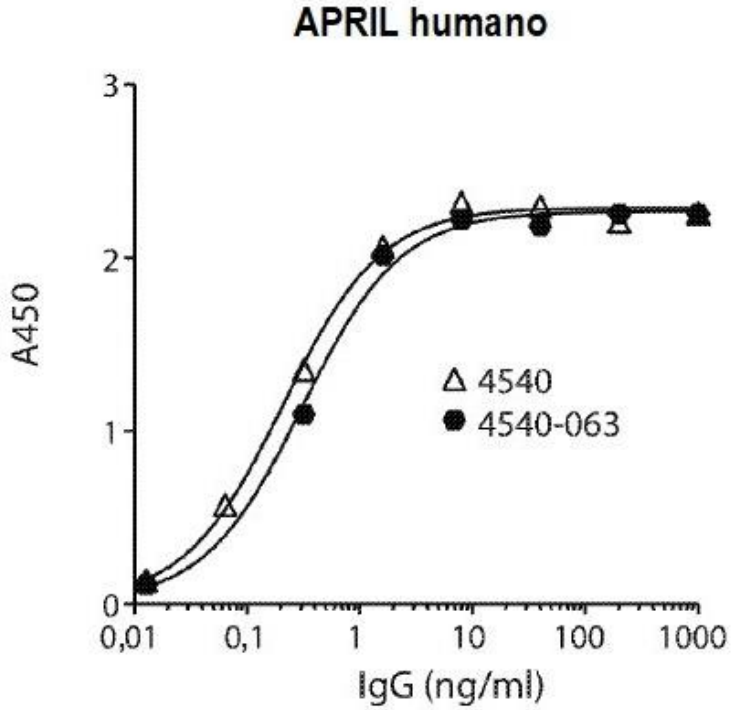


FIG. 28A

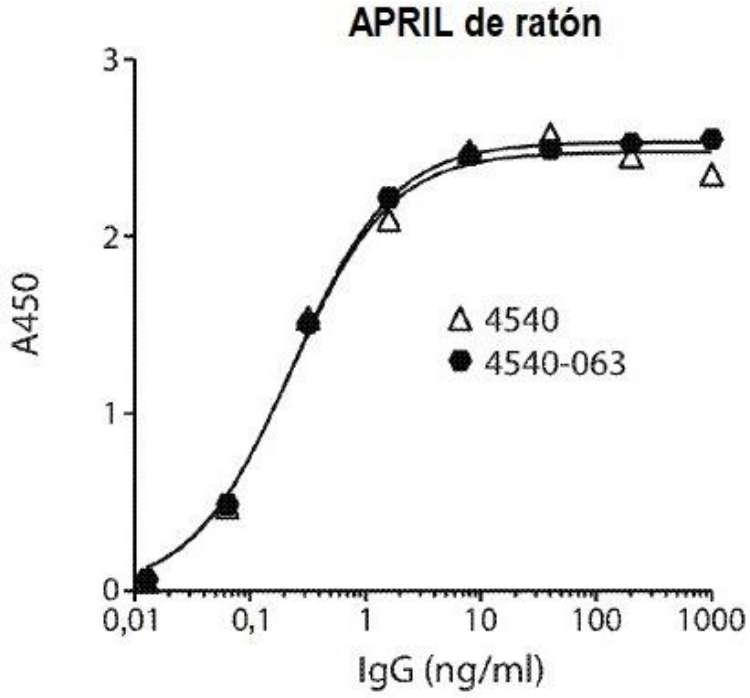


FIG. 28B

ID Anticuerpo	CE_{50} (pM)
4035	1,06
4035-062	1,28
2419	1,76
2419-1306	3,00
2419-1406	3,34
2419-0205	2,26
2419-0806	2,31
2419-1310	2,19
2419-1305	2,41

FIG. 29A

ID Anticuerpo	CE_{50} de Unión a APRIL (pM)	
	APRIL humano	APRIL de ratón
4504	1,39	1,51
4504-063	2,06	1,56

FIG. 29B

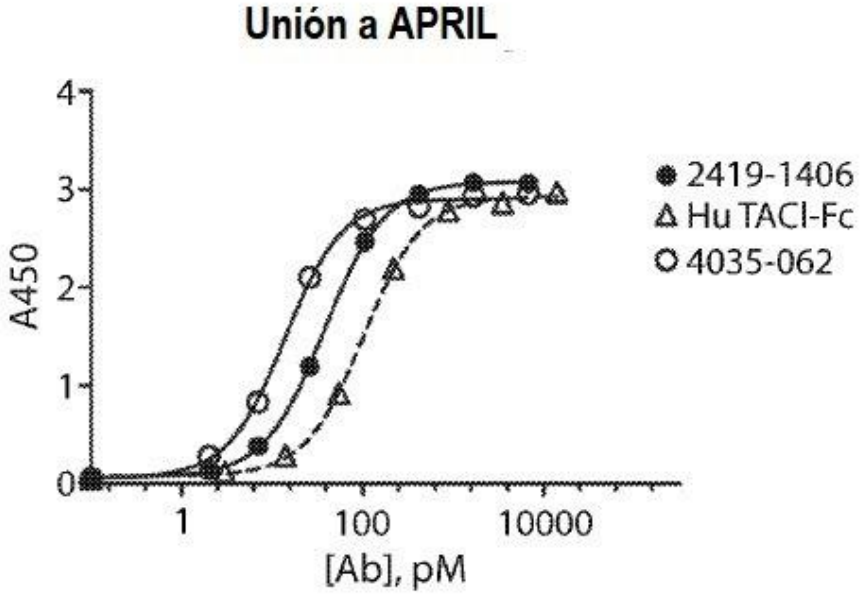


FIG. 29C

ID Anticuerpo	CE_{50} (pM)
2419-1406	38.4
4035-062	13.5
Hu TACI-Fc	102.6

FIG. 29D

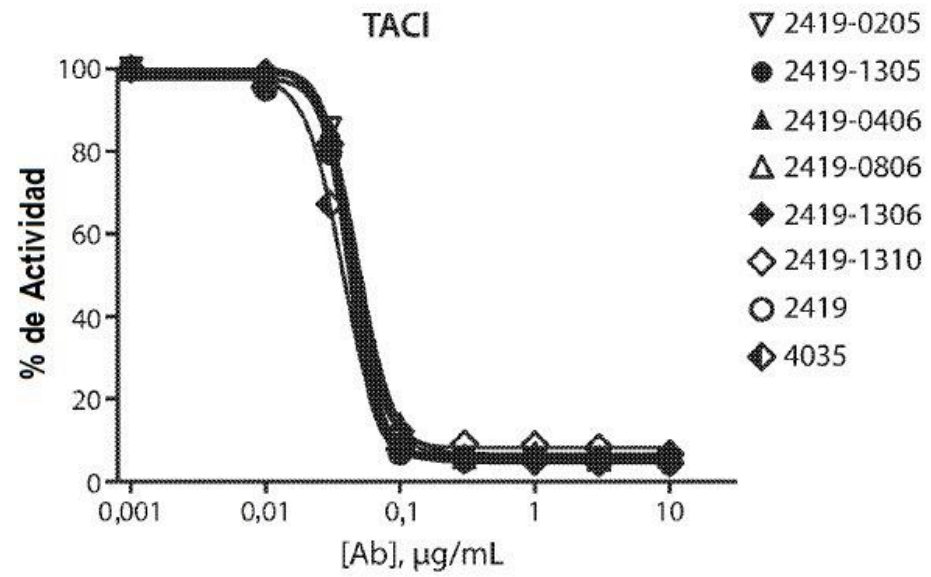


FIG. 30A

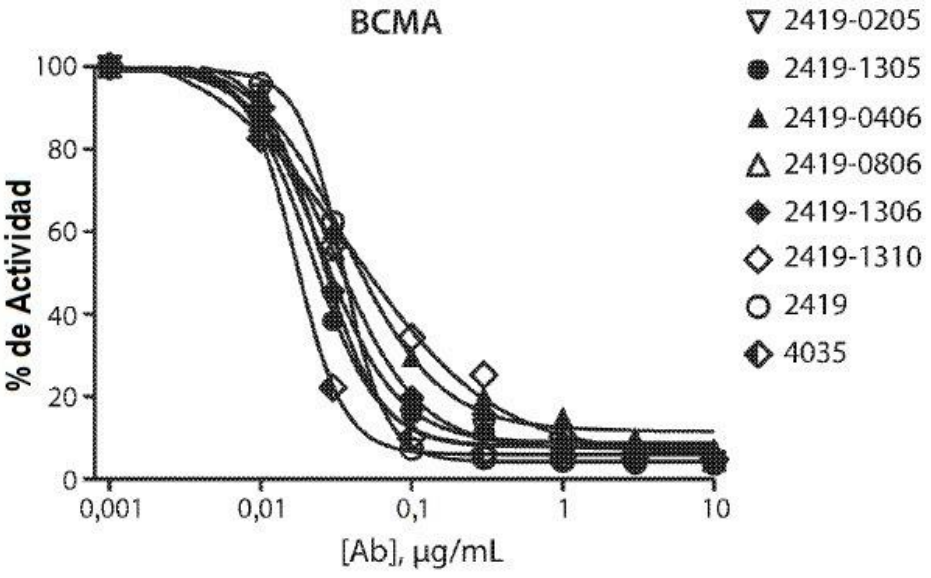


FIG. 30B

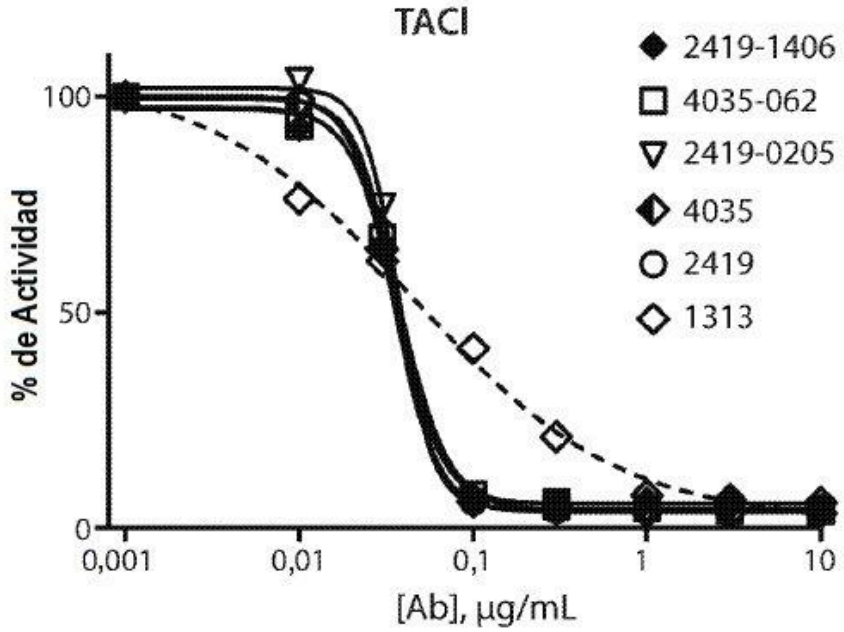


FIG. 31A

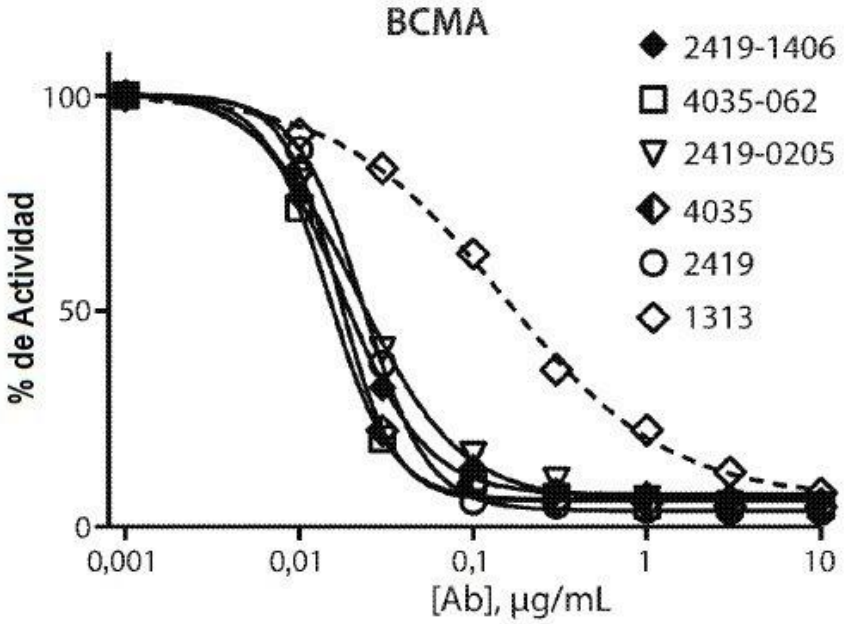


FIG. 31B

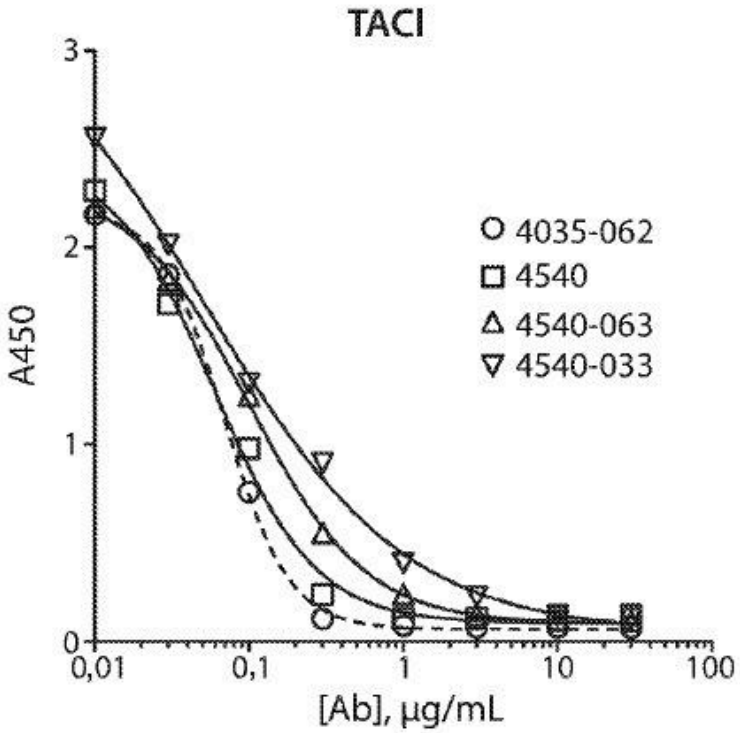


FIG. 32A

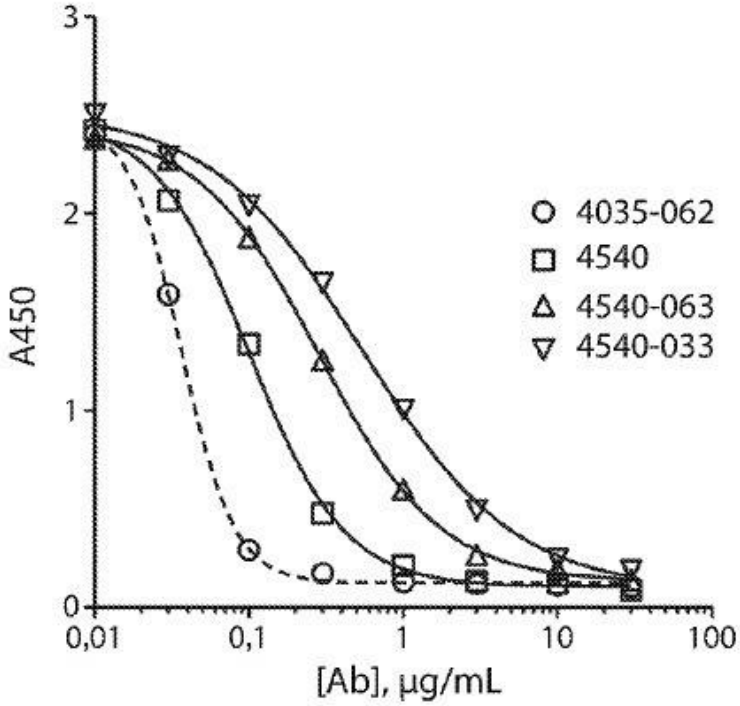


FIG. 32B

ID Anticuerpo	TACI		BCMA	
	CI_{50} (nM)	Actividad Relativa	CI_{50} (nM)	Actividad Relativa
2419-0205	0,31	1,12	0,17	0,71
2419-0406	0,33	1,20	0,25	1,05
2419-0806	0,32	1,17	0,21	0,89
2419-1305	0,29	1,06	0,15	0,62
2419-1306	0,28	1,03	0,17	0,72
2419-1310	0,30	1,09	0,27	1,14
2419-1406	0,24	0,88	0,11	0,47
2419	0,28	1,00	0,24	1,00
4035	0,24	0,85	0,12	0,49
4035-062	0,26	0,93	0,10	0,41
4540	0,40	1,45	0,67	2,85
4540-033	0,35	1,26	3,68	15,57
4540-063	0,67	2,43	1,92	8,11
1313	0,33	1,20	0,97	4,10

FIG. 33

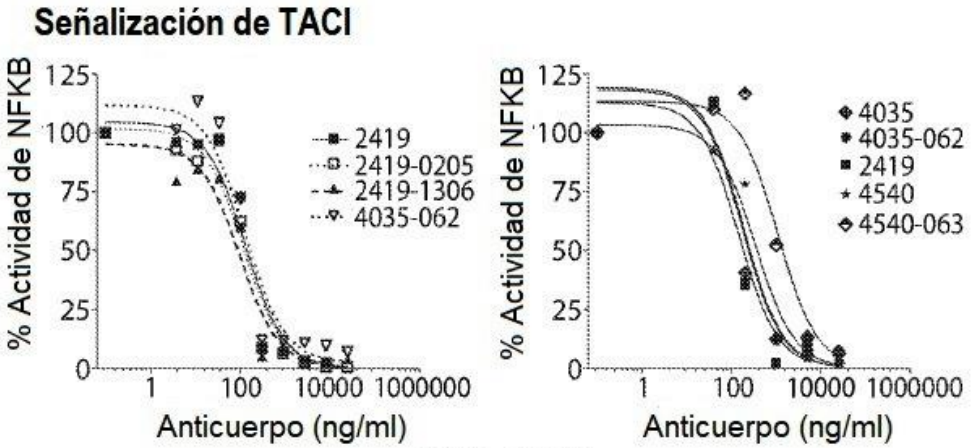


FIG. 34A

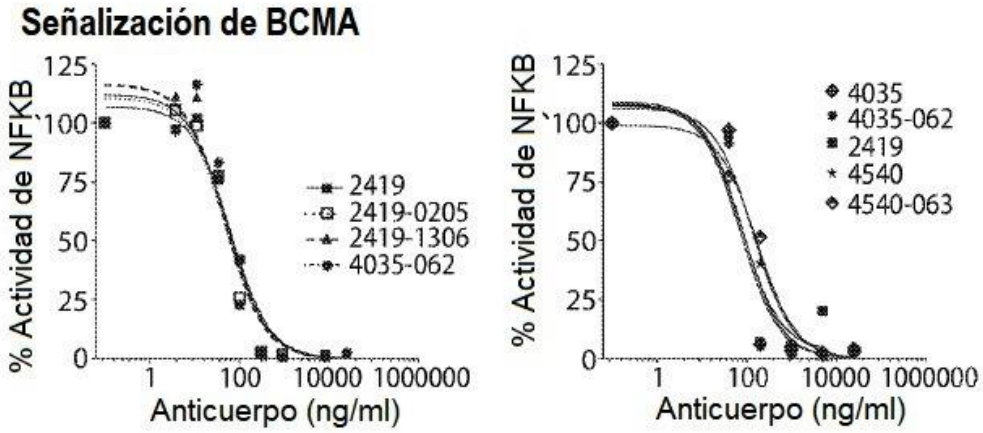


FIG. 34B

ID Anticuerpo	~CI_{50} (nM)	
	TACI	BCMA
2419	0,87	0,42
2419-0205	0,81	0,32
2419-1306	0,66	0,30
4035	1,07	0,43
4035-062	1,02	0,38
4540	2,25	0,81
4540-063	7,19	1,04
Anticuerpo de control negativo	--	--

FIG. 35

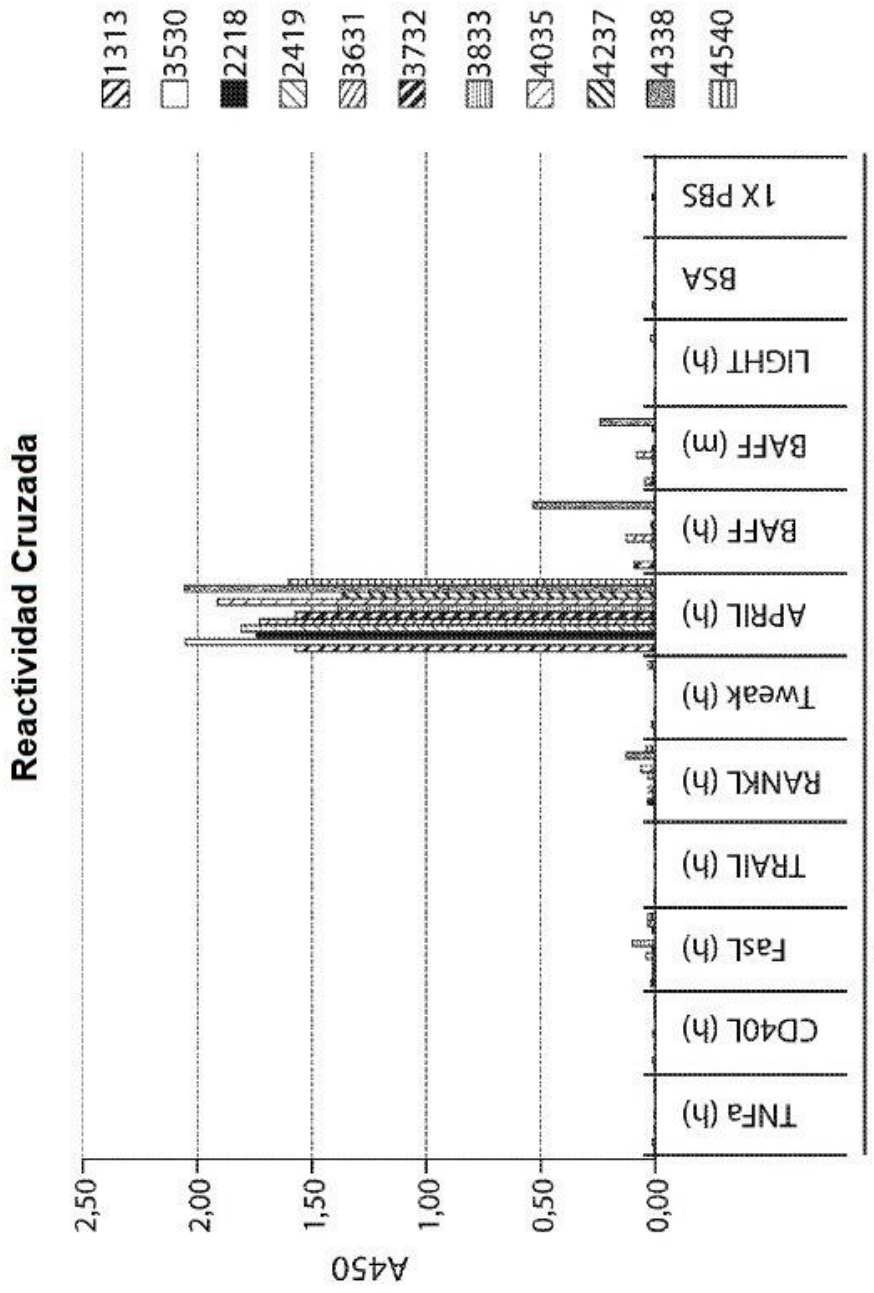

Reactividad Cruzada
1313
3530
2218
2419
3631
3732
3833
4035
4237
4338
4540
A450
2,50
2,00
1,50
1,00
0,50
0,00
TNFa (h)
CD40L (h)
FasL (h)
TRAIL (h)
RANKL (h)
Tweak (h)
APRIL (h)
BAFF (h)
BAFF (m)
LIGHT (h)
BSA
1X PBS
Citocinas relacionadas con TNF

FIG. 36

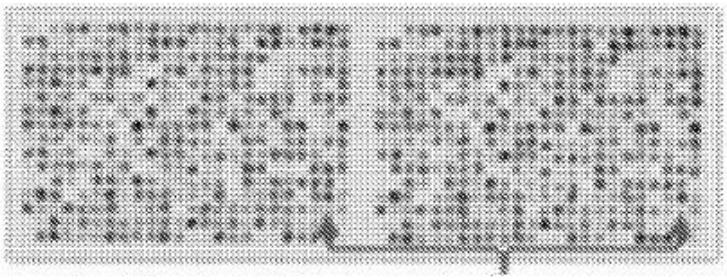


FIG. 37A

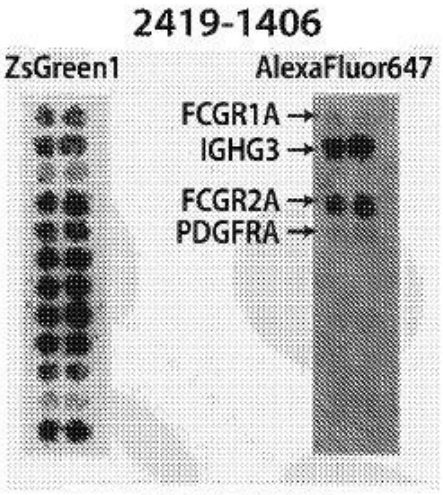


FIG. 37B

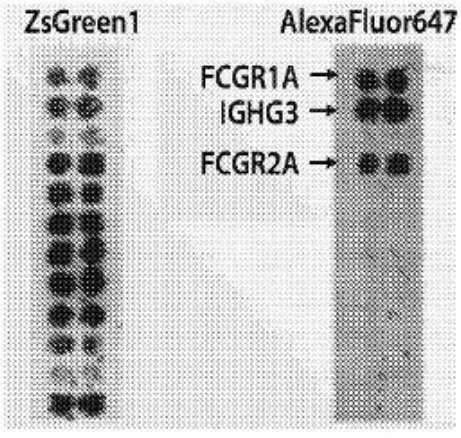


FIG. 37C

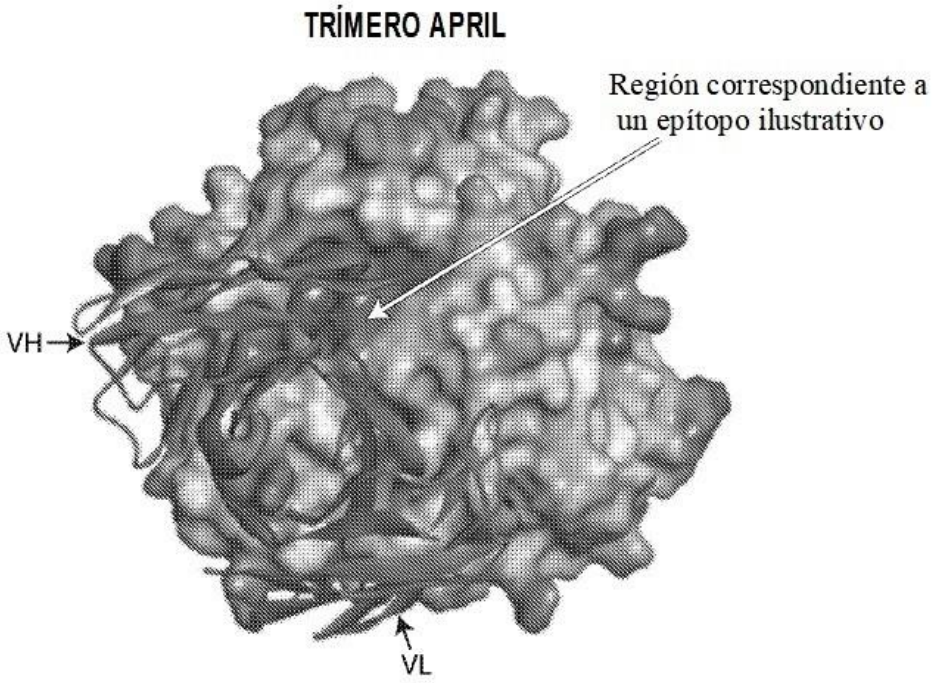


FIG. 38A

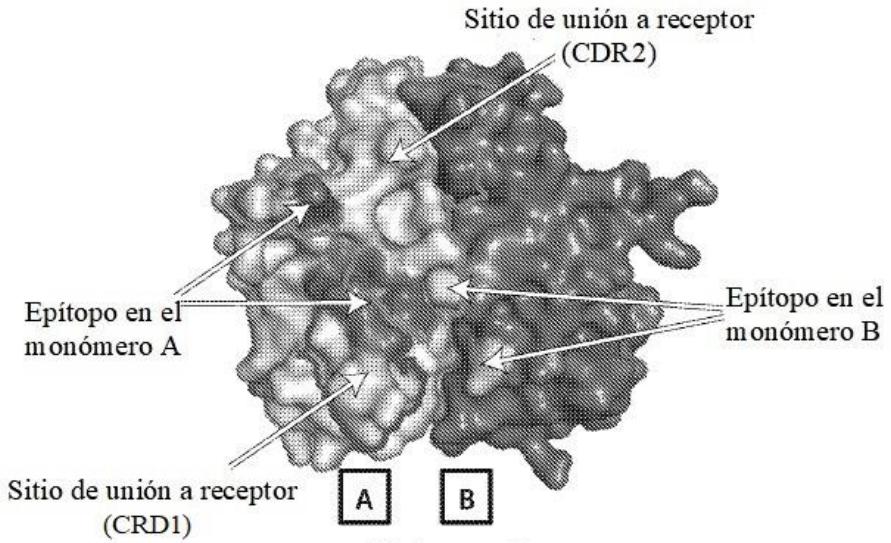


FIG. 38B

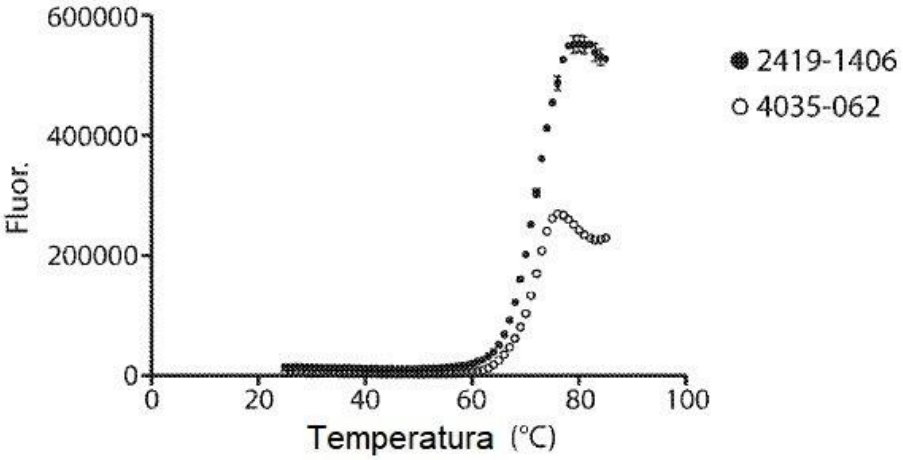


FIG. 39A

ID Anticuerpo	Tm (°C)
4035-062	71,2
2419-1406	73,7

FIG. 39B

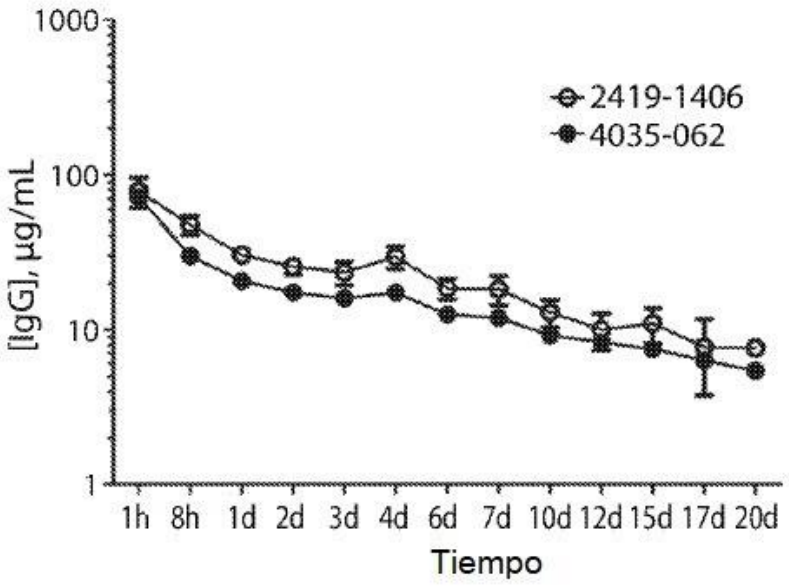


FIG. 40A

ID Anticuerpo	Cmax (µg/mL)	Semivida (h)	AUC (h *µg/ml)
2419-1406	101	183	10600
4035-062	72	282	7788

FIG. 40B

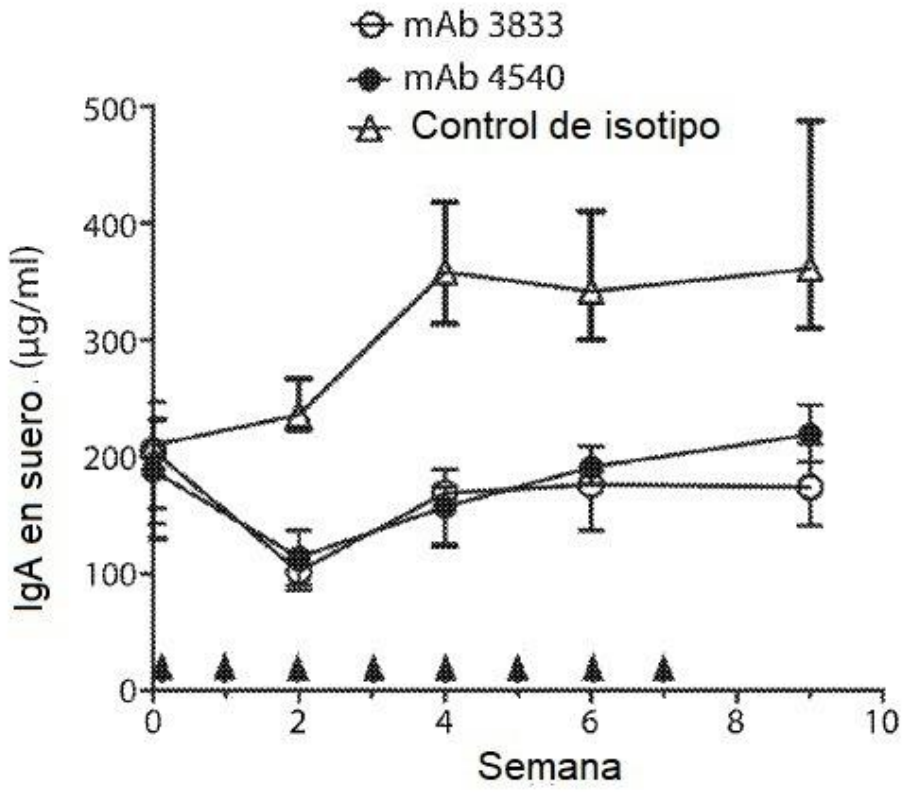

mAb 3833
mAb 4540
Control de isotipo
IgA en suero (µg/ml)
500
400
300
200
100
0
0
2
4
6
8
10
Semana

FIG. 41

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> VISTERRA, INC.

<120> MOLÉCULAS DE ANTICUERPO CONTRA APRIL Y USOS DE LAS MISMAS

<130> P2029-7004WO

<140>
<141>

<150> 62/422,848
<151> 2016-11-16

<150> 62/399,087
<151> 2016-09-23

<150> 62/313,684
<151> 2016-03-25

<150> 62/259,897
<151> 2015-11-25

<160> 346

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido Sintético"

<400> 1
Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr
1 5

<210> 2
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 2
Ser Tyr Asp Gly Tyr
1 5

<210> 3
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 3
Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val
1 5 10

<210> 4
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 4
Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile Ile Gly Thr Asn Ser Ile His
1 5 10 15

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

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 5
His Ala Ser Asn Leu Glu Thr
1 5

<210> 6
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 6
Leu Gln Ser Arg Lys Ile Pro Tyr Thr
1 5

<210> 7
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 7
Ser Gly Tyr Tyr Trp Asn
1 5

<210> 8
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 8
Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Asn
1 5 10 15

<210> 9
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 9
Asp Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Thr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly

```
            20                  25                  30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Phe Pro Gly Asn Lys Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Met Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Asn Arg Ile Ser Ile Thr Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Phe
65                  70                  75                  80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Thr
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210> 10
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
      sintético "

<400> 10
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Met Ser Leu Gly
1               5                   10                  15

Lys Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile Ile
            20                  25                  30

Gly Thr Asn Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35                  40                  45

Lys Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ala
    50                  55                  60
```

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Asp Asp Val Ala Ile Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95

Lys Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

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

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 11
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
1 5

<210> 12
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 12
Tyr Pro Leu Arg Gly Ser
1 5

<210> 13
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 13
His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 14
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 14
Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp Gly Ile Arg Phe Met His
1 5 10 15

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

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 15
Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1 5

<210> 16
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 16
Gln Gln Ser Asn Lys Asp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 17
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 17
Asp Tyr Thr Ile His
1 5

<210> 18
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 18
Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 19
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 19
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Arg Leu Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Lys Gln Arg Ser Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Glu Leu Gly Arg Leu Thr Ser Lys Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 20
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 20
Asn Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp
20 25 30

Gly Ile Arg Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
65 70 75 80

Pro Val Glu Thr Asp Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

Lys Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105 110

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

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 21
Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
1 5

<210> 22
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 22
Tyr Ile Gly Asn Gly Tyr
1 5

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

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 23
Tyr Tyr Pro Trp Phe Thr Tyr
1 5

<210> 24
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 24
Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 25
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 25
Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu
1 5

<210> 26
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 26
Gln His His Tyr Asp Thr Pro Phe Thr
1 5

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

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 27
Ser Tyr Gly Ile Asn
1 5

<210> 28

<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 28
Tyr Ile Tyr Ile Gly Asn Gly Tyr Ala Glu Tyr Asn Glu Arg Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 29
<211> 116
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 29
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Gly Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Tyr Ile Gly Asn Gly Tyr Ala Glu Tyr Asn Glu Arg Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ser Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Leu Tyr Tyr Pro Trp Phe Thr Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

100 105 110

Thr Val Ser Ala
115

<210> 30
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 30
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Ser Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Asn Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Asp Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 31

<400> 31
000

<210> 32
<211> 6

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 32
Tyr Pro Arg Asp Ser Ser
1 5

<210> 33
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 33
Glu Gly Tyr Asp Tyr Asp Lys Arg Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 34
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 34
Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Ala Gly Thr Asn Leu Met His
1 5 10 15

<210> 35
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 35

Arg Ala Ser Asn Leu Glu Pro
1 5

<210> 36
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 36
Gln Gln Ser Arg Glu Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 37
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 37
Ser Tyr Asp Val Phe
1 5

<210> 38
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 38
Trp Ile Tyr Pro Arg Asp Ser Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 39

<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 39
Gln Val Gln Leu His Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Thr Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr
20 25 30

Asp Val Phe Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Arg Asp Ser Ser Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Lys Glu Gly Tyr Asp Tyr Asp Lys Arg Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Thr Leu Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 40
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 40
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

1 5 10 15

Gln Arg Ala Ile Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Ser Phe Ala
20 25 30

Gly Thr Asn Leu Met His Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Gln Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Pro Gly Val Pro Thr
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
85 90 95

Glu Tyr Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 41

<400> 41
000

<210> 42
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 42
Asp Pro Glu Thr Gly Gly
1 5

<210> 43
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 43
Trp Asn Asp Gly Asp Tyr
1 5

<210> 44
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 44
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asn Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 45
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 45
Gln Val Ser Lys Leu Asp Pro
1 5

<210> 46
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 46
Leu Gln Gly Thr Tyr Tyr Pro Tyr Thr
1 5

<210> 47
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 47
Asp Tyr Glu Met His
1 5

<210> 48
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 48
Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Arg Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 49
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 49
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Thr Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Glu Met His Trp Val Lys Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile

```
        35                  40                  45

Gly Ala Ile Asp Pro Glu Thr Gly Gly Thr Ala Tyr Asn Gln Arg Phe
    50                  55                  60

Lys Gly Lys Ala Ile Leu Thr Thr Asp Lys Ser Ser Ile Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Thr Arg Trp Asn Asp Gly Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Leu Thr
            100                 105                 110

Val Ser Ser
        115


<210> 50
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
      sintético"

<400> 50
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Ile Gly
1               5                   10                  15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
            20                  25                  30

Asn Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45

Pro Lys Arg Leu Met Tyr Gln Val Ser Lys Leu Asp Pro Gly Ile Pro
    50                  55                  60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
```

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Leu Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly
85 90 95

Thr Tyr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 51
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 51
Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
1 5

<210> 52
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 52
Asn Pro Tyr Asn Gly Asp
1 5

<210> 53
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 53
Glu Gly Asp Gly Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 54

<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 54
Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn
1 5 10 15

<210> 55
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 55
Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser
1 5

<210> 56
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 56
Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Arg Thr
1 5

<210> 57
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 57
Gly Tyr Phe Met Asn
1 5

<210> 58
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 58
Arg Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 59
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 59
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Phe Met Asn Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Arg Ile Asn Pro Tyr Asn Gly Asp Thr Phe Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala His
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ser Glu Gly Asp Gly Tyr Tyr Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 60
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 60
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr
20 25 30

Gly Ile Ser Phe Met Asn Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Met Glu Glu Asp Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys Gln Gln Ser Lys
85 90 95

Glu Val Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 61
<211> 7

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 61
Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His
1 5

<210> 62
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 62
Asp Pro Asp Thr Gly Asp
1 5

<210> 63
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 63
Trp Thr Gly Gly Asp Tyr
1 5

<210> 64
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 64

Asp His Glu Met His
1 5

<210> 65
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 65
Val Ile Asp Pro Asp Thr Gly Asp Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 66
<211> 115
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 66
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp His
20 25 30

Glu Met His Trp Val Arg Gln Thr Pro Val His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Asp Pro Asp Thr Gly Asp Thr Thr Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Asp Leu Arg Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Phe Tyr Cys
85 90 95

Thr Arg Trp Thr Gly Gly Asp Tyr Trp Gly His Gly Thr Thr Leu Thr
100 105 110

Val Ser Ser
115

<210> 67
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 67
Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn
1 5 10 15

<210> 68

<400> 68
000

<210> 69

<400> 69
000

<210> 70
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 70
Asp Ala Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Ile Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Lys Ser Ser Gln Ser Leu Leu Tyr Ser
20 25 30

Asp Gly Lys Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45

Pro Lys Arg Leu Met Tyr Gln Val Ser Lys Leu Asp Pro Gly Ile Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Glu Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Gly
85 90 95

Thr Tyr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 71
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 71
gatgtacagc ttcaggagtc aggacctggc ctcgtgaaac cttctcagtc tctgtctctc 60

acctgctctg tcactggcta ctccatcacc agtggttatt actggaactg gatccggcag 120

tttccaggaa acaaactgga atggatgggc tacataagct acgatggtta caataactac 180

aacccatctc tcaaaaatcg aatctccatc actcgtgaca catctaagaa ccagtttttc 240

ctgaagttga attctgtgac tactgaggac acagccacat attactgtgc aaactactat 300

gattacgaag actggtactt cggtgtctgg ggcacaggga ccacggtcac cgtctcctca 360

<210> 72
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido
sintético"

<400> 72
gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctatgt ctctagggaa gagggccacc 60

atctcctgca gagccagcga aagtgtcagt attattggta ctaattcaat acactggtac 120

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatc atgcatccaa cctagaaact 180

ggagtccctg ccaggttcag tggcagtggg tctagaacag acttcaccct caccattgat 240

cctgtggagg aagatgatgt tgcaatctat tactgtctgc aaagtaggaa gattccgtac 300

acgttcggag gggggaccaa gctggaaata aaa 333

<210> 73
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido
sintético"

<400> 73
caggtccagc tgcagcagtc tggagctgag ctggtgaaac ccggggcatc agtgaggctg 60

tcctgcgagg cttctggcta caccttcacg gactatacta tacactgggt aaagcagagg 120

tctggacagg gtcttgagtg gattggatgg atttaccctc taagaggtag tataaactac 180

aatgagaaat tcaaggacaa ggccacattg actgcggaca aatcctccag cacagtctat 240

ttggagcttg gtagattgac atctaaggac tctgcggtct atttctgtgc aagacacgga 300

gcctactata gtaacgcctt tgactactgg ggccaaggca ccactctcac agtctcctca 360

<210> 74
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido
sintético"

<400> 74
aacattgtaa tgacccaatc tccagcttca ttggctgtgt ctctaggtca gagggccacc 60

atctcctgca gagccagcga gagtgttgat aatgatggca ttagatttat gcactggtac 120

cagcagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatc gtgcatccaa cctagaatct 180

gggatccctg ccaggttcag tggcagtggg tctaggacag acttcaccct cactattaat 240

cctgtggaga ctgatgatgt tgcaacctat tactgtcagc aaagtaataa ggatccgtac 300

acgttcggag gggggaccaa gctggagctg aaa 333

<210> 75
<211> 348
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 75
gaggtccagc ttcagcagtc tggagctgag ctggtgaggc ctgggtcctc agtgaagatg 60

tcctgcaaga cttctggata tactttcaca agctacggta taaactgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gcctggaatg gattggatat atttatattg gaaatggtta tgctgagtac 180

aatgagaggt tcaagggcaa ggccacactg acttcagaca catcctccag cacagcctac 240

atgcagctca gcagcctgac atctgaggac tctgcaatct atttctgtgc actatactat 300

ccctggttta cttactgggg ccaggggact ctggtcactg tctctgca 348

<210> 76
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 76
gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctttctgcat ctgtgggaga ttctgtcacc 60

atcacatgtc gagcaagtga gaatatttac agttatttag catggtatca gcagaaacag 120

ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct tagctgaagg tgtgccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct 240

gaagattttg ggaattatta ctgtcaacat cattatgata ctccgttcac gttcggaggg 300

gggaccaagc tggaaataaa a 321

<210> 77
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 77
caggttcagc tgcaccagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagttg 60

tcctgcaaga cttctggcta caccttcaca agctacgatg tcttctgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gacttgagtg gattggatgg atttatccta gagatagtag tactaaatac 180

aatgagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca catcctccag cacagcatac 240

atggagctcc acagcctgac atctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aaaagagggg 300

tatgattatg acaagagggg ctttgactac tggggccaag gcaccactct cacagtctcc 360

tca 363

<210> 78
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 78
gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccatc 60

atctcctgca aggccagcca aagtgtcagt tttgctggta ctaatttaat gcactggtac 120

caacagagac cagggcagca acccaaactc ctcatctatc gtgcatccaa cctagaacct 180

ggggttccta ccaggtttag tggcagtggg tctaggacag acttcaccct caatatccat 240

cctgtggagg aagatgatgc tgcaacctat tactgtcagc aaagtaggga atatccgtgg 300

acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaa 333

<210> 79
<211> 345
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 79
caggttcaac tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctggggcttc agtgacgctg 60

tcctgcaagg cttcgggcta cacttttact gactatgaaa tgcactgggt gaagcagaca 120

cctgtgcatg gcctggaatg gattggagct attgatcctg aaactggtgg tactgcctac 180

aatcagaggt tcaagggcaa ggccatactg actacagaca aatcctccat cacagcctac 240

atggagctcc gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct attactgtac aagatggaat 300

gatggcgact actggggcca aggcaccact ctcacagtct cctca 345

<210> 80
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 80
gatgttgtga tgacccagac tccactgtct ttgtcggtta ccattggaca accagcctcc 60

atttcttgca agtcaagtca gagcctctta tacagtaatg gaaagacata tttgaattgg 120

tttcaacaga ggcctggcca gtctccaaag cgcctaatgt atcaggtgtc caaactggac 180

cctggcatcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcagaaa cagattttac acttaaaatc 240

agcagagtgg aggctgaaga tttgggactt tattactgct tgcaaggtac atattatccg 300

tacacgttcg gaggggggac caagctggaa ataaaa 336

<210> 81
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido
sintético"

<400> 81
gaggtccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg cttctggtta ctccttttact ggctacttta tgaactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggacgt attaatcctt acaatggtga tactttctac 180

aaccagaagt tcaagggcaa ggccacattg actgtagaca aatcctctag cacagcccac 240

atggagctcc ggagcctgac atctgaggac tctgcactct attattgtgc aagcgaaggt 300

gatggttact actggtactt cgatgtctgg ggcgcaggga ccacggtcac cgtctcctca 360

<210> 82
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido
sintético"

<400> 82
gacattgtgc tgacccaatc tccagcttct ttggctgtgt ctctagggca gagggccacc 60

atctcctgca gagccagcga aagtgttgat aattatggca ttagttttat gaactggttc 120

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatg ctgcatccaa ccaaggatcc 180

ggggtccctg ccaggtttag tggcagtggg tctgggacag acttcagcct caacatccat 240

cctatggagg aggatgatac tgcaatgtat ttctgtcagc aaagtaagga ggttcctcgg 300

acgttcggtg gaggcaccaa gctggaaatc aaa 333

<210> 83
<211> 345
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido
sintético"

<400> 83
caggttcaac tgcagcagtc tggggctgag ctggtgaggc ctggggcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg cttcgggcta cacatttact gaccatgaaa tgcactgggt gagacagaca 120

cctgtgcatg gcctggaatg gattggagtt attgatcctg acactggtga tactacctac 180

aatcagaaat tcaagggcaa ggccacactg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atggacctcc gcagcctgac atctgaggac tctgccgtct tttactgtac acggtggact 300

gggggggact actggggcca tggcaccact ctcacagtct cctca 345

<210> 84
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido
sintético"

<400> 84
gatgctgtga tgacccagac tccactgtct ttgtcggtta ccattggaca accagcctct 60

atctcttgca agtcgagtca gagcctctta tatagtgatg gaaagacata tttgaattgg 120

ttccaacaga ggccaggcca gtctccaaag cgcctaatgt atcaggtgtc caaactggac 180

cctggcatcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcagaga cagattttac acttaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tttgggagtt tattactgct tgcaaggtac atattatccg 300

tatacgttcg gatcggggac caagctggaa ataaaa 336

<210> 85
<211> 250
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 85
Met Pro Ala Ser Ser Pro Phe Leu Leu Ala Pro Lys Gly Pro Pro Gly
1 5 10 15

Asn Met Gly Gly Pro Val Arg Glu Pro Ala Leu Ser Val Ala Leu Trp
20 25 30

Leu Ser Trp Gly Ala Ala Leu Gly Ala Val Ala Cys Ala Met Ala Leu
35 40 45

```
Leu Thr Gln Gln Thr Glu Leu Gln Ser Leu Arg Arg Glu Val Ser Arg
    50                  55                  60

Leu Gln Gly Thr Gly Gly Pro Ser Gln Asn Gly Glu Gly Tyr Pro Trp
65                  70                  75                  80

Gln Ser Leu Pro Glu Gln Ser Ser Asp Ala Leu Glu Ala Trp Glu Asn
                85                  90                  95

Gly Glu Arg Ser Arg Lys Arg Arg Ala Val Leu Thr Gln Lys Gln Lys
            100                 105                 110

Lys Gln His Ser Val Leu His Leu Val Pro Ile Asn Ala Thr Ser Lys
        115                 120                 125

Asp Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met Trp Gln Pro Ala Leu Arg Arg
    130                 135                 140

Gly Arg Gly Leu Gln Ala Gln Gly Tyr Gly Val Arg Ile Gln Asp Ala
145                 150                 155                 160

Gly Val Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val Leu Phe Gln Asp Val Thr Phe
                165                 170                 175

Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu Gly Gln Gly Arg Gln Glu Thr
            180                 185                 190

Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro Ser His Pro Asp Arg Ala Tyr
        195                 200                 205

Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe His Leu His Gln Gly Asp Ile
    210                 215                 220

Leu Ser Val Ile Ile Pro Arg Ala Arg Ala Lys Leu Asn Leu Ser Pro
225                 230                 235                 240

His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys Leu
                245                 250
```

<210> 86
<211> 234
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 86
Met Pro Ala Ser Ser Pro Phe Leu Leu Ala Pro Lys Gly Pro Pro Gly
1   5   10   15

Asn Met Gly Gly Pro Val Arg Glu Pro Ala Leu Ser Val Ala Leu Trp
            20   25   30

Leu Ser Trp Gly Ala Ala Leu Gly Ala Val Ala Cys Ala Met Ala Leu
        35   40   45

Leu Thr Gln Gln Thr Glu Leu Gln Ser Leu Arg Arg Glu Val Ser Arg
    50   55   60

Leu Gln Gly Thr Gly Gly Pro Ser Gln Asn Gly Glu Gly Tyr Pro Trp
65   70   75   80

Gln Ser Leu Pro Glu Gln Ser Ser Asp Ala Leu Glu Ala Trp Glu Asn
                85   90   95

Gly Glu Arg Ser Arg Lys Arg Arg Ala Val Leu Thr Gln Lys Gln Lys
            100   105   110

Asn Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met Trp Gln Pro Ala Leu Arg Arg
        115   120   125

Gly Arg Gly Leu Gln Ala Gln Gly Tyr Gly Val Arg Ile Gln Asp Ala
    130   135   140

Gly Val Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val Leu Phe Gln Asp Val Thr Phe
145   150   155   160

Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu Gly Gln Gly Arg Gln Glu Thr
                165   170   175

Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro Ser His Pro Asp Arg Ala Tyr
            180   185   190

Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe His Leu His Gln Gly Asp Ile
195 200 205

Leu Ser Val Ile Ile Pro Arg Ala Arg Ala Lys Leu Asn Leu Ser Pro
210 215 220

His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys Leu
225 230

<210> 87
<211> 247
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 87
Met Pro Ala Ser Ser Pro Phe Leu Leu Ala Pro Lys Gly Pro Pro Gly
1 5 10 15

Asn Met Gly Gly Pro Val Arg Glu Pro Ala Leu Ser Val Ala Leu Trp
20 25 30

Leu Ser Trp Gly Ala Ala Leu Gly Ala Val Ala Cys Ala Met Ala Leu
35 40 45

Leu Thr Gln Gln Thr Glu Leu Gln Ser Leu Arg Arg Glu Val Ser Arg
50 55 60

Leu Gln Gly Thr Gly Gly Pro Ser Gln Asn Gly Glu Gly Tyr Pro Trp
65 70 75 80

Gln Ser Leu Pro Glu Gln Ser Ser Asp Ala Leu Glu Ala Trp Glu Asn
85 90 95

Gly Glu Arg Ser Arg Lys Arg Arg Ala Val Leu Thr Gln Lys Gln Lys
100 105 110

Lys Gln His Ser Val Leu His Leu Val Pro Ile Asn Ala Thr Ser Lys
115 120 125

Asp Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met Trp Gln Pro Ala Leu Arg Arg
130 135 140

```
Gly Arg Gly Leu Gln Ala Gln Gly Tyr Gly Val Arg Ile Gln Asp Ala
145                 150                 155                 160


Gly Val Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val Leu Phe Gln Asp Val Thr Phe
                165                 170                 175


Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu Gly Gln Gly Arg Gln Glu Thr
            180                 185                 190


Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro Ser His Pro Asp Arg Ala Tyr
        195                 200                 205


Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe His Leu His Gln Gly Asp Ile
    210                 215                 220


Leu Ser Val Ile Ile Pro Arg Ala Arg Ala Lys Leu Asn Leu Ser Pro
225                 230                 235                 240


His Gly Thr Phe Leu Gly Leu
                245


<210> 88
<211> 222
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 88
Met Pro Ala Ser Ser Pro Phe Leu Leu Ala Pro Lys Gly Pro Pro Gly
1               5                   10                  15


Asn Met Gly Gly Pro Val Arg Glu Pro Ala Leu Ser Val Ala Leu Trp
            20                  25                  30


Leu Ser Trp Gly Ala Ala Leu Gly Ala Val Ala Cys Ala Met Ala Leu
        35                  40                  45


Leu Thr Gln Gln Thr Glu Leu Gln Ser Leu Arg Arg Glu Val Ser Arg
    50                  55                  60


Leu Gln Gly Thr Gly Gly Pro Ser Gln Asn Gly Glu Gly Tyr Pro Trp
65                  70                  75                  80
```

```
Gln Ser Leu Pro Glu Gln His Ser Val Leu His Leu Val Pro Ile Asn
                85                  90                  95

Ala Thr Ser Lys Asp Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met Trp Gln Pro
            100                 105                 110

Ala Leu Arg Arg Gly Arg Gly Leu Gln Ala Gln Gly Tyr Gly Val Arg
        115                 120                 125

Ile Gln Asp Ala Gly Val Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val Leu Phe Gln
    130                 135                 140

Asp Val Thr Phe Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu Gly Gln Gly
145                 150                 155                 160

Arg Gln Glu Thr Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro Ser His Pro
                165                 170                 175

Asp Arg Ala Tyr Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe His Leu His
            180                 185                 190

Gln Gly Asp Ile Leu Ser Val Ile Ile Pro Arg Ala Arg Ala Lys Leu
        195                 200                 205

Asn Leu Ser Pro His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys Leu
    210                 215                 220


<210> 89
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 89
Met Ala Ala Arg Arg Ser Gln Arg Arg Arg Gly Arg Arg Gly Glu Pro
1               5                   10                  15

Gly Thr Ala Leu Leu Val Pro Leu Ala Leu Gly Leu Gly Leu Ala Leu
            20                  25                  30

Ala Cys Leu Gly Leu Leu Leu Ala Val Val Ser Leu Gly Ser Arg Ala
        35                  40                  45
```

```
Ser Leu Ser Ala Gln Glu Pro Ala Gln Glu Glu Leu Val Ala Glu Glu
    50                  55                  60

Asp Gln Asp Pro Ser Glu Leu Asn Pro Gln Thr Glu Glu Ser Gln Asp
65                  70                  75                  80

Pro Ala Pro Phe Leu Asn Arg Leu Val Arg Pro Arg Arg Ser Ala Pro
                85                  90                  95

Lys Gly Arg Lys Thr Arg Ala Arg Arg Ala Ile Ala Ala His Tyr Glu
            100                 105                 110

Val His Pro Arg Pro Gly Gln Asp Gly Ala Gln Ala Gly Val Asp Gly
        115                 120                 125

Thr Val Ser Gly Trp Glu Glu Ala Arg Ile Asn Ser Ser Ser Pro Leu
    130                 135                 140

Arg Tyr Asn Arg Gln Ile Gly Glu Phe Ile Val Thr Arg Ala Gly Leu
145                 150                 155                 160

Tyr Tyr Leu Tyr Cys Gln Ser Ser Asp Ala Leu Glu Ala Trp Glu Asn
                165                 170                 175

Gly Glu Arg Ser Arg Lys Arg Arg Ala Val Leu Thr Gln Lys Gln Lys
            180                 185                 190

Lys Gln His Ser Val Leu His Leu Val Pro Ile Asn Ala Thr Ser Lys
        195                 200                 205

Asp Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met Trp Gln Pro Ala Leu Arg Arg
    210                 215                 220

Gly Arg Gly Leu Gln Ala Gln Gly Tyr Gly Val Arg Ile Gln Asp Ala
225                 230                 235                 240

Gly Val Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val Leu Phe Gln Asp Val Thr Phe
                245                 250                 255

Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu Gly Gln Gly Arg Gln Glu Thr
            260                 265                 270
```

Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro Ser His Pro Asp Arg Ala Tyr
275 280 285

Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe His Leu His Gln Gly Asp Ile
290 295 300

Leu Ser Val Ile Ile Pro Arg Ala Arg Ala Lys Leu Asn Leu Ser Pro
305 310 315 320

His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys Leu
325 330

<210> 90
<211> 205
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 90
Met Gly Gly Pro Val Arg Glu Pro Ala Leu Ser Val Ala Leu Trp Leu
1 5 10 15

Ser Trp Gly Ala Ala Leu Gly Ala Val Ala Cys Ala Met Ala Leu Leu
20 25 30

Thr Gln Gln Thr Glu Leu Gln Ser Leu Arg Arg Glu Val Ser Arg Leu
35 40 45

Gln Gly Thr Gly Gly Pro Ser Gln Asn Gly Glu Gly Tyr Pro Trp Gln
50 55 60

Ser Leu Pro Glu Gln His Ser Val Leu His Leu Val Pro Ile Asn Ala
65 70 75 80

Thr Ser Lys Asp Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met Trp Gln Pro Ala
85 90 95

Leu Arg Arg Gly Arg Gly Leu Gln Ala Gln Gly Tyr Gly Val Arg Ile
100 105 110

Gln Asp Ala Gly Val Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val Leu Phe Gln Asp
115 120 125

Val Thr Phe Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu Gly Gln Gly Arg
130 135 140

Gln Glu Thr Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro Ser His Pro Asp
145 150 155 160

Arg Ala Tyr Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe His Leu His Gln
165 170 175

Gly Asp Ile Leu Ser Val Ile Ile Pro Arg Ala Arg Ala Lys Leu Asn
180 185 190

Leu Ser Pro His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys Leu
195 200 205

<210> 91
<211> 241
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 91
Met Pro Ala Ser Ser Pro Gly His Met Gly Gly Ser Val Arg Glu Pro
1 5 10 15

Ala Leu Ser Val Ala Leu Trp Leu Ser Trp Gly Ala Val Leu Gly Ala
20 25 30

Val Thr Cys Ala Val Ala Leu Leu Ile Gln Gln Thr Glu Leu Gln Ser
35 40 45

Leu Arg Arg Glu Val Ser Arg Leu Gln Arg Ser Gly Gly Pro Ser Gln
50 55 60

Lys Gln Gly Glu Arg Pro Trp Gln Ser Leu Trp Glu Gln Ser Pro Asp
65 70 75 80

Val Leu Glu Ala Trp Lys Asp Gly Ala Lys Ser Arg Arg Arg Arg Ala
85 90 95

Val Leu Thr Gln Lys His Lys Lys Lys His Ser Val Leu His Leu Val
100 105 110

```
Pro Val Asn Ile Thr Ser Lys Ala Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met
        115                 120                 125


Trp Gln Pro Val Leu Arg Arg Gly Arg Gly Leu Glu Ala Gln Gly Asp
    130                 135                 140


Ile Val Arg Val Trp Asp Thr Gly Ile Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val
145                 150                 155                 160


Leu Phe His Asp Val Thr Phe Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu
                165                 170                 175


Gly Gln Gly Arg Arg Glu Thr Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro
            180                 185                 190


Ser Asp Pro Asp Arg Ala Tyr Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe
        195                 200                 205


His Leu His Gln Gly Asp Ile Ile Thr Val Lys Ile Pro Arg Ala Asn
    210                 215                 220


Ala Lys Leu Ser Leu Ser Pro His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys
225                 230                 235                 240


Leu
```

<210> 92
<211> 240
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 92

```
Met Pro Ala Ser Ser Pro Gly His Met Gly Gly Ser Val Arg Glu Pro
1               5                   10                  15


Ala Leu Ser Val Ala Leu Trp Leu Ser Trp Gly Ala Val Leu Gly Ala
            20                  25                  30


Val Thr Cys Ala Val Ala Leu Leu Ile Gln Gln Thr Glu Leu Gln Ser
        35                  40                  45
```

Leu Arg Arg Glu Val Ser Arg Leu Gln Arg Ser Gly Gly Pro Ser Gln
50 55 60

Lys Gln Gly Glu Arg Pro Trp Gln Ser Leu Trp Glu Gln Ser Pro Asp
65 70 75 80

Val Leu Glu Ala Trp Lys Asp Gly Ala Lys Ser Arg Arg Arg Arg Ala
85 90 95

Val Leu Thr Gln Lys His Lys Lys Lys His Ser Val Leu His Leu Val
100 105 110

Pro Val Asn Ile Thr Ser Lys Asp Ser Asp Val Thr Glu Val Met Trp
115 120 125

Gln Pro Val Leu Arg Arg Gly Arg Gly Leu Glu Ala Gln Gly Asp Ile
130 135 140

Val Arg Val Trp Asp Thr Gly Ile Tyr Leu Leu Tyr Ser Gln Val Leu
145 150 155 160

Phe His Asp Val Thr Phe Thr Met Gly Gln Val Val Ser Arg Glu Gly
165 170 175

Gln Gly Arg Arg Glu Thr Leu Phe Arg Cys Ile Arg Ser Met Pro Ser
180 185 190

Asp Pro Asp Arg Ala Tyr Asn Ser Cys Tyr Ser Ala Gly Val Phe His
195 200 205

Leu His Gln Gly Asp Ile Ile Thr Val Lys Ile Pro Arg Ala Asn Ala
210 215 220

Lys Leu Ser Leu Ser Pro His Gly Thr Phe Leu Gly Phe Val Lys Leu
225 230 235 240

<210> 93
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 93
Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr
1 5

<210> 94
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 94
Trp Ser Asp Gly Ser
1 5

<210> 95
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 95
Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 96
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 96
Arg Ala Ser Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 97
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 97
Asn Ala Lys Thr Leu Pro Glu
1 5

<210> 98
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 98
Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 99
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 99
Ile Tyr Asp Val His
1 5

<210> 100
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 100
Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile Ser
1 5 10 15

<210> 101
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 101
Gln Val Gln Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr
20 25 30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile
50 55 60

Ser Arg Leu Ser Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 102
<211> 107
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 102
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Glu Thr Ile Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Pro Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 103
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<400> 103
Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
1 5

<210> 104
<211> 6
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<400> 104
Tyr Pro Gly Ser Gly Asn
1   5

<210> 105
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<400> 105
Glu Ser Asn Tyr Val Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr
1   5   10

<210> 106
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<400> 106
Arg Ser Ser Gln Ser Val Val Asn Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu
1   5   10   15

<210> 107
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<400> 107
Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser

1 5

<210> 108
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 108
Phe Gln Gly Ser His Val Pro Trp Thr
1 5

<210> 109
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 109
Asp Tyr Thr Ile Asn
1 5

<210> 110
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 110
Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Arg Lys Tyr Asn Asp Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 111
<211> 121

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 111
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ala Gly Tyr Ile Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Ile Asn Trp Val Lys Gln Ser Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Gly Ser Gly Asn Arg Lys Tyr Asn Asp Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Ser Asn Tyr Val Gly Tyr Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 112
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 112
Asp Val Leu Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Val Val Asn Ser
            20   25   30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu Glu Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45

Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50   55   60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Tyr Cys Phe Gln Gly
                85   90   95

Ser His Val Pro Trp Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 113
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<400> 113
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
1   5

<210> 114
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<400> 114
Tyr Pro Gly Gly Ile Gly Gly Gly Tyr
1   5

<210> 115
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 115
Ser Glu Thr Gly Arg Ala Met Asp Tyr
1 5

<210> 116
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 116
Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr Ile Ala
1 5 10

<210> 117
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 117
Tyr Thr Ser Thr Leu Lys Pro
1 5

<210> 118
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<400> 118
Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Asn Thr
1   5

<210> 119
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<400> 119
Asn Tyr Trp Ile Gly
1   5

<210> 120
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<400> 120
Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Ile Gly Gly Gly Tyr Thr Lys Tyr Asn Glu
1   5   10   15

Lys Phe Lys Gly
            20

<210> 121
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
      sintético"

<400> 121
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr

1 5 10 15

Ser Val Lys Met Ser Cys Lys Ala Ala Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly His Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Ile Gly Gly Gly Tyr Thr Lys Tyr Asn
50 55 60

Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Gly Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Ile
85 90 95

Tyr Phe Cys Ser Arg Ser Glu Thr Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 122
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 122
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr
20 25 30

Ile Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Lys Pro Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asp Leu Glu Pro
65   70   75   80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Asn Thr
                85   90   95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105

<210> 123
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<400> 123
Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
1   5

<210> 124
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<400> 124
Asp Pro Ser Asn Gly Gly
1   5

<210> 125
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido

sintético”

<400> 125
Arg Asp Asn Tyr Gly Ser Gly Thr Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 126
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<400> 126
Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asp Val Ser
1 5 10

<210> 127
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<400> 127
Trp Ala Ser Asn Arg Phe Thr
1 5

<210> 128
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<400> 128
Glu Gln Tyr Ser Ile Tyr Pro Leu Thr
1 5

<210> 129
<211> 5

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 129
Asp Tyr Asn Ile Tyr
1 5

<210> 130
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 130
Tyr Ile Asp Pro Ser Asn Gly Gly Pro Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Arg
1 5 10 15

Gly

<210> 131
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 131
Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Ile Tyr Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

```
Gly Tyr Ile Asp Pro Ser Asn Gly Gly Pro Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
    50                  55                  60

Arg Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Phe
65                  70                  75                  80

Leu His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg Arg Asp Asn Tyr Gly Ser Gly Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 132
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 132

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asp
            20                  25                  30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Pro Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Trp Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Ile Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asn Val Gln Ser
65                  70                  75                  80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Glu Gln Tyr Ser Ile Tyr Pro Leu
                85                  90                  95
```

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 133
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 133
Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Asp
1 5

<210> 134
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 134
Asp Pro Leu Asn Gly Gly
1 5

<210> 135
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 135
Arg Asp Asn Tyr Ala Thr Gly Thr Met Asp Tyr
1 5 10

<210> 136
<211> 11
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<400> 136
Lys Ala Ser Lys Asn Val Gly Thr Asp Val Ser
1   5   10

<210> 137
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<400> 137
Glu Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu Thr
1   5

<210> 138
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<400> 138
Asp Asp Asn Met Tyr
1   5

<210> 139
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<400> 139
Tyr Ile Asp Pro Leu Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 140
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 140
Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ser Phe Thr Asp Asp
20 25 30

Asn Met Tyr Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Tyr Ile Asp Pro Leu Asn Gly Gly Thr Gly Tyr Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Phe
65 70 75 80

Leu His Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Arg Asp Asn Tyr Ala Thr Gly Thr Met Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 141
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 141
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Gln Lys Phe Met Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Lys Ala Ser Lys Asn Val Gly Thr Asp
20 25 30

Val Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Pro Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Asn Arg Phe Thr Gly Val Pro Asp Arg Phe Thr Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn Asn Val Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Asp Tyr Phe Cys Glu Gln Tyr Ser Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 142
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<400> 142
Tyr Pro Ile Asn Gly Tyr
1 5

<210> 143
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 143
Asp Ser Asn Tyr Val Gly Trp Tyr Phe Asp Val
1 5 10

<210> 144
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 144
Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His
1 5 10 15

<210> 145
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 145
Ser Gln Ser Thr His Val Pro Arg Thr
1 5

<210> 146
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 146
Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser Gly Tyr Ser Tyr Met His
1 5 10 15

<210> 147
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 147
Phe Thr Ser Asp Leu Glu Pro
1 5

<210> 148
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 148
Gln His Ser Arg Glu Leu Pro Tyr Pro
1 5

<210> 149
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 149
Asp Tyr Asn Met Asp
1 5

<210> 150
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 150
Asn Ile Tyr Pro Ile Asn Gly Tyr Thr Gly Tyr Asn Gln Arg Phe Lys
1 5 10 15

Asn

<210> 151
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 151
Glu Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Asp Trp Val Lys Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile Tyr Pro Ile Asn Gly Tyr Thr Gly Tyr Asn Gln Arg Phe
50 55 60

Lys Asn Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu His Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Ser Asn Tyr Val Gly Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 152
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 152
Asp Val Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Leu Pro Val Ser Leu Gly
1   5   10   15

Asp Gln Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
            20   25   30

Asn Gly Asn Thr Tyr Leu His Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45

Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Phe Ser Gly Val Pro
    50   55   60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Lys Ile
65   70   75   80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Leu Gly Val Tyr Phe Cys Ser Gln Ser
                85   90   95

Thr His Val Pro Arg Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 153
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 153
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly
1   5   10   15

Gln Arg Ala Thr Phe Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
            20   25   30

Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35   40   45

Lys Leu Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Asp Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala
    50   55   60

Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65   70   75   80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
                85   90   95

Glu Leu Pro Tyr Pro Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 154
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<400> 154
Gly Tyr Thr Phe Ala Asp Tyr
1   5

<210> 155
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<400> 155
Phe Pro Gly Ser Gly Ser
1   5

<210> 156
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<400> 156
Gly Asp Ser Gly Arg Ala Met Asp Tyr
1   5

<210> 157
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<400> 157
Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser
1   5

<210> 158
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<400> 158
Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Leu Thr
1   5

<210> 159
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido

sintético”

<400> 159
Asp Tyr Tyr Ile Asn
1 5

<210> 160
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 160
Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 161
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 161
Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Pro Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

Met Leu Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asp Ser Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 162
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 162
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gly Lys Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr
20 25 30

Ile Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Gly Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Ser Phe Ser Ile Ser Asn Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Asn Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Ala Gly Thr Lys Leu Glu Leu Lys
100 105

<210> 163
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 163
Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
1 5

<210> 164
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 164
Trp Asn Asp Gly Ser
1 5

<210> 165
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 165
Asn Trp Tyr Gly Gly Tyr Trp Phe Ala Tyr
1 5 10

<210> 166
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 166
Arg Ser Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 167
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 167
Asn Ala Asn Ala Leu Ala Glu
1 5

<210> 168
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 168
Gln His His Tyr Gly Thr Pro Phe Thr
1 5

<210> 169
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 169
Asp Tyr Asp Val His
1 5

<210> 170
<211> 16
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 170
Val Ile Trp Asn Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Thr Ala Phe Ile Ser
1 5 10 15

<210> 171
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 171
Gln Ala His Leu Lys Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Ala Pro Ser Gln
1 5 10 15

Ser Leu Ser Ile Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Gly Val Ile Trp Asn Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Thr Ala Phe Ile
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Ser Gln Val Phe Phe
65 70 75 80

Lys Met Asn Ser Leu Gln Ala Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asn Trp Tyr Gly Gly Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ala
115

<210> 172
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 172
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ser Ala Ser Ala Gly
1 5 10 15

Glu Thr Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Gln Gly Lys Ser Pro Gln Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Asn Ala Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Val Thr Gln Phe Ser Leu Lys Ile Asn Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 173
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido
sintético"

<400> 173
caggtgcagc tgaaggagtc aggacctggc ctggtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60

acctgcacag tctctggttt ctcattaacc atctatgatg tacactgggt tcgccagtct 120

ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagtg atatggagtg atggaagcac agactataat 180

gcagctttca tatctagact gagcatcagc aaggacaact ccaagagcca agttttcttt 240

aaaatgaaca gtctgcaagc tgatgacaca gccatatact actgtgccag aaattgggtc 300

gaccaggcct ggtttgctta ctggggccaa gggactctgg tcactgtctc tgca 354

<210> 174
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 174
gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgtgggaga aactatcacc 60

atcacatgtc gagcaagtaa gaatatttac agttatttag catggtatca gcagaaacag 120

ggaaaatctc ctcagctcct ggtctataat gcaaaaacct taccagaagg tgtgccatca 180

aggttcagtg gcagtggatc aggcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct 240

gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat cattatggta ctccgctcac gttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgaa a 321

<210> 175
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 175
caggtccaac tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggagcttc agtgaagctg 60

tcctgcaagg ctgctggcta catcttcact gactatacta taaactgggt gaagcagagt 120

cctggacagg gacttgagtg gattggatgg atttatcctg gaagtggtaa tcgtaaatac 180

aatgacaagt tcaagggcaa ggccacaatg actgcagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgcagctca gcagcctgac ctctgaggat tctgcggtct atttctgtgc aagagagagt 300

aactacgtgg ggtactatgc tatggactat tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 176
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 176
gatgttttga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagtca gagcgttgta aatagtaatg gaaacaccta tttagaatgg 120

tacctgcaga aaccaggcca gtctccaaat ctcctgatct acaaagtttc caatcgattt 180

tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcgggga cagatttcac actcaagatc 240

agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tattactgtt ttcaaggttc acatgttccg 300

tggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa 336

<210> 177
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 177
caggtccagc tgcagcagtc tggagctgag ctggtaaggc ctgggacttc agtgaagatg 60

tcctgcaagg ctgctggata caccttcaca aactactgga taggttgggt aaagcagagg 120

cctggacatg gccttgagtg gattggagat atttaccctg gaggtatagg aggtggttat 180

actaagtaca atgagaagtt caagggcaag gccacactga ctgcagacac atcctccagc 240

acagcctaca tgcagctcgg cagcctgaca tctgaggact ctgccatcta tttctgttca 300

agatcggaaa ctggacgggc tatggactac tggggtcaag gaacctcagt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 178
<211> 318
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 178
gacatccaga tgacacagtc tccatcctca ctgtctgcat ctctgggagg caaagtcacc 60

atcacttgca aggcaagcca agacattaat aagtatatag cttggtacca acacaagcct 120

ggaaaaggtc ctaggctgct catacattac acatctacat taaagccagg catcccatca 180

aggttcagtg gaagtgggtc tgggagagat tattccttca gcatcagtga cctggagcct 240

gaagatattg caacttatta ttgtctacag tatgataatc tgaacacgtt cggaggggg 300

accaagctgg aaataaaa 318

<210> 179
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 179
gagatccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaaggtg 60

tcctgcaagg cttctggtta ttcattcact gactacaaca tctactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggatat attgatcctt ccaatggtgg tcctggctac 180

aaccagaagt tcaggggcaa ggccacattg actgttgaca agtcctccag cacagccttc 240

ctgcatctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagaagggac 300

aactacggct cggggactat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360

<210> 180
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido
sintético"

<400> 180
gacattgtga tgacccagtc tcaaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60

atcacctgta aggccagtca gaatgtgggt actgatgtat cctggtatca acagaaacca 120

gggaaatctc ctaaaccact gatttactgg gcatcaaacc ggttcactgg agtccctgat 180

cgcttcatag gtagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcaa tgtgcagtct 240

gaagacttgg cagattattt ctgtgagcaa tatagcatct atccgctcac gttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgaa a 321

<210> 181
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido
sintético"

<400> 181
gagatccagc tgcagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcgtc agtgaaggta 60

tcctgcaagg cttctggtta ctcattcact gacgacaaca tgtactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggatat attgatcctc tcaatggtgg tactggctac 180

aaccagaaat tcaagggcaa ggccacactg actgttgaca agtcctccag cacagccttc 240

ctgcatctca acagcctgac atctgaggac tctgcagtct attactgtgc aagaagggac 300

aactacgcca cggggactat ggactactgg ggtcaaggaa cctcagtcac cgtctcctca 360

<210> 182
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido
sintético"

<400> 182
gacattgtga tgacccagtc tcaaaaattc atgtccacat cagtaggaga cagggtcagc 60

atcacctgca aggccagtaa gaatgtgggt actgatgtat cctggtatca acagaaacca 120

gggaaatctc ctaaaccact gatttactgg gcatcaaacc ggttcactgg agtccctgat 180

cgcttcacag gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacaa tgtgcagtct 240

gaagacttgg cagattattt ctgtgagcaa tatagcagct atccgctcac gttcggtgct 300

gggaccaagc tggagctgaa a 321

<210> 183
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 183
gaggtccagc tgcagcagtc tggccctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttctggata cacattcact gactacaaca tggactgggt gaagcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggaaat atttatccta tcaatggtta tactggctac 180

aaccagaggt tcaagaacaa ggccacattg actgtagaca agtcctccag cacagcctac 240

atggaactcc acagcctgac atctgaggac tctgcggtct attactgcgc aagagatagt 300

aactacgttg gctggtactt cgatgtctgg ggcgcaggga ccacggtcac cgtctcctca 360

<210> 184
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 184
gatgttgtga tgacccaaac tccactctcc ctgcctgtca gtcttggaga tcaagcctcc 60

atctcttgca gatctagtca gagccttgta cacagtaatg gaaacaccta tttacattgg 120

tacctgcaga agccaggcca gtctccaaag ctcctgatct acaaagtttc caaccgattt 180

tctggggtcc cagacaggtt cagtggcagt ggatcaggga cagatttcac attcaagatc 240

agcagagtgg aggctgagga tctgggagtt tatttctgct ctcaaagtac acatgttcct 300

cggacgttcg gtggaggcac caagctggaa atcaaa 336

<210> 185
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 185
gacattgtgc tgacacagtc tcctgcttcc ttaactgtat ctctggggca gagggccacc 60

ttctcatgca gggccagcaa aagtgtcagt acatctggct atagttatat gcactggtac 120

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatt ttacatccga cctagaacct 180

ggggtccctg ccaggttcac tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240

cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc acagtaggga gcttccgtac 300

cccttcggag gggggaccaa gttggaaata aaa 333

<210> 186
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 186
caggtccagc tacagcagtc tggacctgag ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttctggcta caccttcgct gactactata taaactgggt gaagcagagg 120

cctggacagg gacttgagtg gattggatgg atttttcctg gaagtggtag tacttactac 180

aatgagaagt tcaagggcaa ggccacactt actgtagaca aatcctccag cacagcctac 240

atgttgctca gcagcctgac ctctgaggac tctgcggtct atttctgtgc aagaggggac 300

tccggtaggg ctatggacta ctggggtcaa ggaacctcag tcaccgtctc ctca 354

<210> 187
<211> 318
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucléotido
sintético"

<400> 187
gacatccaga tgacacagtc tccatcctca ctgtctgcat ctctgggagg caaagtcacc 60

atcacttgca aggcaagcca agacattaac aaatatatag cttggtacca acacaagcct 120

ggaaaaggtc ctaggctgct catacattac acatctacat tacagtcagg catcccatca 180

aggttcagtg gaagtgggtc tgggagagat tattccttca gcatcagcaa cctggagcct 240

gaagataatg caacttatta ttgtctacag tatgataatc ttctcacgtt cggtgctggg 300

accaagctgg agctgaaa 318

<210> 188
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucléotido
sintético"

<400> 188
caggcgcacc tgaaggagtc aggacctggc ctggtggcgc cctcacagag cctgtccatc 60

acctgcacag tctctggttt ctcattaacc gactatgatg tacactgggt tcgccagtct 120

ccaggaaagg gtctggagtg gctgggagtg atatggaatg atggaagcac agactataat 180

acagctttca tatctagact gaccatcagc aaggacaact ccaagagcca agttttcttt 240

aaaatgaaca gtctgcaagc tgatgacaca gccatatact actgtgccag aaattggtat 300

ggtggctact ggtttgctta ctggggccaa gggactctgg tcactgtctc tgca 354

<210> 189
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido
sintético"

<400> 189
gacatccaga tgactcagtc tccagcctcc ctatctgcat ctgcgggaga aactgtcacc 60

atcacatgtc gatcaagtga gaatatttac agttatttag catggtatca gcagaaacag 120

ggaaaatctc ctcagctcct agtctataat gcaaatgcct tagcagaagg tgtgccatcg 180

aggttcagtg gcagtggatc agtcacacag ttttctctga agatcaacag cctgcagcct 240

gaagattttg ggagttatta ctgtcaacat cattatggta ctccattcac gttcggctcg 300

gggacaaagt tggaaataaa a 321

<210> 190
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 190
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 191
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 191
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 192
<211> 120

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 192
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln His Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 193
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 193
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
            20   25   30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35   40   45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50   55   60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65   70   75   80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95

Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln
            100   105   110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 194
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
      sintético"

<400> 194
Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1   5   10   15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
            20   25   30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35   40   45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu

```
    50                  55                  60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 195
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético

<400> 195

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
            20                  25                  30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 196
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 196
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Asn Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 197
<211> 120
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 197
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Met Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Lys Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Tyr
35 40 45

Ile Gly Tyr Val Ser Tyr Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Pro Ser Leu
50 55 60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Arg Phe Ser
65 70 75 80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 198
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 198
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Met Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

```
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
            20                  25                  30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Lys Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Ile Gly Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu
    50                  55                  60

Lys Ser Arg Val Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Arg Phe Ser
65                  70                  75                  80

Leu Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Ile Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 199
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 199

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1               5                   10                  15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
            20                  25                  30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
        35                  40                  45

Val Ala Ser Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Val
    50                  55                  60
```

Lys Gly Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Phe Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 200
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 200
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Ala Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Ile Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ser Lys Asn Thr Phe Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 201
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 201
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly
20 25 30

Tyr Tyr Trp Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
35 40 45

Val Ala Tyr Ile Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Asn Tyr Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 202
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 202
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile Ile
20 25 30

Gly Thr Asn Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Pro Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95

Lys Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 203
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 203
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile Ile
20 25 30

Gly Thr Asn Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35   40   45

Lys Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Val Pro Ala
    50   55   60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
65   70   75   80

Pro Val Glu Ala Asn Asp Thr Ala Asn Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
                85   90   95

Lys Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 204
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
      sintético"

<400> 204
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1   5   10   15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile Ile
            20   25   30

Gly Thr Asn Ser Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
        35   40   45

Arg Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Gln Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ala
    50   55   60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65   70   75   80

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Arg
                85   90   95

Lys Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 205
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 205
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile Ile
20 25 30

Gly Thr Asn Ser Ile His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Asn Leu Glu Thr Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95

Lys Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 206
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 206
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1   5   10   15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile Ile
            20   25   30

Gly Thr Asn Ser Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
        35   40   45

Lys Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Tyr Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
    50   55   60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65   70   75   80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
                85   90   95

Lys Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 207
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
      sintético"

<400> 207
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1   5   10   15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile Ile
            20   25   30

Gly Thr Asn Ser Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
        35   40   45

Lys Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
    50   55   60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95

Lys Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 208
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 208
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Ser Ile Ile
20 25 30

Gly Thr Asn Ser Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr His Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Ser Arg
85 90 95

Lys Ile Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 209

<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 209
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Asp Arg Val Thr Ser Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 210
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 210
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Arg Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ser Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 211
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 211
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

```
Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120
```

<210> 212
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 212

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1               5                   10                  15

Ser Val Lys Val Ser Cys Glu Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20                  25                  30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45

Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Asn Glu Lys Phe
    50                  55                  60

Lys Asp Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Asp Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Lys Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
```

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 213
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 213
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Tyr Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 214
<211> 120

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 214
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Leu Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Met His Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Glu Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Phe Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Ser Lys Ala Thr Leu Thr Val Asp Lys Ser Ala Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 215
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 215
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp
            20   25   30

Gly Ile Arg Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
        35   40   45

Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
    50   55   60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Pro Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65   70   75   80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
                85   90   95

Lys Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 216
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
      sintético"

<400> 216
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1   5   10   15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp
            20   25   30

Gly Ile Arg Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
        35   40   45

Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala
    50   55   60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Pro Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

65 70 75 80

Ser Leu Glu Pro Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

Lys Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 217
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 217
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp
20 25 30

Gly Ile Arg Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

Lys Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 218
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 218
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1   5   10   15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp
            20   25   30

Gly Ile Arg Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35   40   45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Asp
    50   55   60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asn
65   70   75   80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
                85   90   95

Lys Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Leu Lys
            100   105   110

<210> 219
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 219
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1   5   10   15

Glu Arg Ala Thr Ile Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp
            20   25   30

Gly Ile Arg Phe Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
        35   40   45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Val Pro Ala
    50   55   60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65   70   75   80

Ser Val Glu Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Trp
                85   90   95

Glu Ile Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 220
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
      sintético"

<400> 220
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1   5   10   15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr
            20   25   30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45

Ala Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile
    50   55   60

Ser Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65   70   75   80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85   90   95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 221
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 221
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr
20 25 30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile
50 55 60

Ser Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 222
<211> 118

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 222
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr
20 25 30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 223
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 223
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr
            20   25   30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Asp Ser Val Lys
    50   55   60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65   70   75   80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85   90   95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100   105   110

Leu Val Thr Val Ser Ser
        115

<210> 224
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
      sintético"

<400> 224
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1   5   10   15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr
            20   25   30

Asp Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35   40   45

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile

```
    50                  55                  60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65                  70                  75                  80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

<210> 225
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 225

```
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1               5                   10                  15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr
            20                  25                  30

Asp Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50                  55                  60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65                  70                  75                  80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95
```

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 226
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 226
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Met Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Asp Ser Ile Thr Ile Tyr
20 25 30

Asp Trp His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Val Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Arg Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 227
<211> 118
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 227
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr
20 25 30

Asp Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 228
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 228
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr
            20   25   30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Pro Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu
                85   90   95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105

<210> 229
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
      sintético"

<400> 229
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1   5   10   15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr
            20   25   30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val
        35   40   45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Pro Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 230
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 230
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 231
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 231
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Thr Leu Pro Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 232
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 232
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

```
        35                  40                  45

Tyr Asn Ala Lys Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu
                85                  90                  95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105

<210> 233
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
      sintético"

<400> 233
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1               5                   10                  15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr
            20                  25                  30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35                  40                  45

Tyr Asn Ala Lys Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu
                85                  90                  95
```

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 234
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 234
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Lys Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Lys Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 235
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 235

```
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Ser Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1               5                   10                  15


Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
            20                  25                  30


Asp Val His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45


Gly Val Ile Trp Asn Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Ile
    50                  55                  60


Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Asn Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu
65                  70                  75                  80


Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85                  90                  95


Arg Asn Trp Tyr Gly Gly Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100                 105                 110


Leu Val Thr Val Ser Ser
        115


<210> 236
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
      sintético"

<400> 236
Gln Leu Gln Leu Gln Glu Ser Gly Ser Gly Leu Val Lys Pro Ser Gln
1               5                   10                  15


Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Ser Gly Gly Ser Ile Thr Asp Tyr
            20                  25                  30


Asp Trp His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35                  40                  45
```

Gly Val Ile Trp Asn Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Ile
    50   55   60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Asn Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65   70   75   80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85   90   95

Arg Asn Trp Tyr Gly Gly Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100   105   110

Leu Val Thr Val Ser Ser
        115

<210> 237
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
      sintético"

<400> 237
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1   5   10   15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Thr Asp Tyr
            20   25   30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45

Ala Val Ile Trp Asn Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Thr Ser Val Ile
    50   55   60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65   70   75   80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85   90   95

Arg Asn Trp Tyr Gly Gly Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 238
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 238
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Ser Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Trp Asn Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Ala Thr Ser Val Ile
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asn Trp Tyr Gly Gly Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 239

<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 239
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Met Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Gly Ser Ile Thr Asp Tyr
20 25 30

Asp Trp His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Val Trp Asn Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Arg Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asn Trp Tyr Gly Gly Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Ile
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 240
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 240
Gln Val Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Ala Leu Val Lys Pro Thr Gln

1 5 10 15

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Thr Asp Tyr
20 25 30

Asp Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu Trp Leu
35 40 45

Ala Val Ile Trp Asn Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Ser Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Val Leu
65 70 75 80

Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asn Trp Tyr Gly Gly Tyr Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 241
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 241
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val
35 40 45

Tyr Asn Ala Asn Ala Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60

Ser Gly Ser Val Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Phe
                85   90   95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105

<210> 242
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
      sintético"

<400> 242
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1   5   10   15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ser Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
            20   25   30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Val
        35   40   45

Tyr Asn Ala Asn Ala Leu Ala Glu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60

Ser Gly Ser Val Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Phe
                85   90   95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105

<210> 243
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético”

<400> 243
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Asn Ala Ser Ala Glu Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln His Tyr Gly Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 244
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 244
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
            20   25   30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Leu
        35   40   45

Tyr Asn Ala Asn Arg Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80

Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Phe
                85   90   95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105

<210> 245
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
      sintético"

<400> 245
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1   5   10   15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Glu Asn Ile Tyr Ser Tyr
            20   25   30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Leu
        35   40   45

Tyr Asn Ala Asn Arg Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80

Glu Asp Phe Ala Ser Tyr Tyr Cys Gln His His Tyr Gly Thr Pro Phe
85 90 95

Thr Phe Gly Ser Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 246
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 246
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Ile Gly Gly Gly Tyr Thr Lys Tyr Asn
50 55 60

Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Glu Thr Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 247

<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 247
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Ile Gly Gly Gly Tyr Thr Lys Tyr Ala
50 55 60

Gln Lys Leu Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Glu Thr Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 248
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 248
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Ile Gly Gly Gly Tyr Thr Lys Tyr Ala
50 55 60

Gln Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser
65 70 75 80

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
85 90 95

Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Glu Thr Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 249
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 249
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Trp Ile Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Ile Gly Gly Gly Tyr Thr Lys Tyr Asn
    50   55   60

Glu Lys Phe Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Thr Ser
65   70   75   80

Thr Ala Tyr Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
                85   90   95

Tyr Phe Cys Ser Arg Ser Glu Thr Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly
            100   105   110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 250
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
      sintético"

<400> 250
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Leu Lys Arg Pro Gly Ala
1   5   10   15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20   25   30

Trp Met Gly Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45

Gly Asp Ile Tyr Pro Gly Gly Ile Gly Gly Gly Tyr Thr Asn Tyr Ala
    50   55   60

Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Met Thr Ala Asp Thr Ser Ser Ser
65   70   75   80

Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Arg Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val
                85   90   95

Tyr Tyr Cys Ser Arg Ser Glu Thr Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 251
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 251
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Lys Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Asn Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 252
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 252
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr
20 25 30

Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Lys Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Asn Thr
85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 253
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 253
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Thr Ser Thr Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Ser Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Asn Thr
                85   90   95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105

<210> 254
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
      sintético"

<400> 254
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1   5   10   15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Asp Tyr
            20   25   30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45

Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe
    50   55   60

Lys Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85   90   95

Ala Arg Gly Asp Ser Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 255
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 255
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Asp Tyr
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Ser Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Val Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asp Ser Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 256
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 256
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Asp Tyr
20 25 30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asp Ser Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 257
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 257
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Asp Tyr
            20   25   30

Tyr Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45

Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Gln Lys Leu
    50   55   60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80

Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95

Ala Arg Gly Asp Ser Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100   105   110

Leu Val Thr Val Ser Ser
        115

<210> 258
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
      sintético"

<400> 258
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Leu Lys Lys Pro Gly Ala
1   5   10   15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Ala Asp Tyr
            20   25   30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45

Gly Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe
    50   55   60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Val Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Gly Asp Ser Gly Arg Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 259
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 259
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr
20 25 30

Ile Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 260
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 260
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr
20 25 30

Ile Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Tyr Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Leu Thr
85 90 95

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 261
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 261
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr
            20   25   30

Leu Ala Trp Tyr Gln His Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45

His Tyr Thr Ser Thr Leu Glu Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80

Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Tyr Asp Asn Leu Leu Thr
                85   90   95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 262
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
      sintético"

<400> 262
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1   5   10   15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Phe Ser Leu Thr Ile Tyr
            20   25   30

Asp Val His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35   40   45

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50   55   60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 263
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 263
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Thr Ile Tyr
20 25 30

Asp Trp His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
        115

<210> 264
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
      sintético"

<400> 264
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1   5   10   15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Thr Ile Tyr
            20   25   30

Asp Trp His Trp Val Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35   40   45

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50   55   60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65   70   75   80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85   90   95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100   105   110

Leu Val Thr Val Ser Ser
        115

<210> 265
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 265
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Thr Ile Tyr
20 25 30

Asp Trp His Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asn Trp Val Asp Gln Ala Trp Phe Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 266
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético"

<400> 266
Asp Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
1 5

<210> 267
<211> 6
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<400> 267
His Pro Tyr Tyr Gly Gly
1   5

<210> 268
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<400> 268
Glu Arg Ser Asn Phe His Ala Leu Asp Tyr
1   5   10

<210> 269
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<400> 269
Gly Tyr Asn Met Asn
1   5

<210> 270
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<400> 270
Asn Ile His Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Ser Phe Asn Gln Lys Phe Met

1 5 10 15

Gly

<210> 271
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 271
Glu Ile Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Asp Tyr Ser Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Met Gln Ser His Gly Lys Ser Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Asn Ile His Pro Tyr Tyr Gly Gly Thr Ser Phe Asn Gln Lys Phe
50 55 60

Met Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Gln Leu Asn Ser Leu Thr Ser Glu Asp Ser Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Arg Ser Asn Phe His Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Ser Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 272
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 272
Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Gln Arg Ala Thr Phe Ser Cys Arg Ala Ser Lys Ser Val Ser Thr Ser
20 25 30

Gly Tyr Ser Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Phe Thr Ser Asp Leu Glu Pro Gly Val Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Thr Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His
65 70 75 80

Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln His Ser Arg
85 90 95

Glu Leu Pro Tyr Pro Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 273
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<400> 273
Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser
1 5 10 15

<210> 274
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 274
Gln Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 275
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 275
Tyr Thr Ser Thr Leu Glu Thr
1 5

<210> 276
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 276
Asp Tyr Tyr Met Asn
1 5

<210> 277
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 277
Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 278
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 278
Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Gln Lys Leu Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 279

<400> 279
000

<210> 280
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 280
Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp Gly Ile Arg Phe Leu His
1 5 10 15

<210> 281
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido

sintético”

<400> 281
Arg Ala Ser Asn Arg Glu Thr
1 5

<210> 282
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 282
Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe Gln
1 5 10 15

Gly

<210> 283
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 283
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asn Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 284
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 284
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp
20 25 30

Gly Ile Arg Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Asn Arg Glu Thr Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

Lys Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 285
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 285
Arg Ala Ser Thr Arg Ala Thr
1 5

<210> 286
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 286
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp
20 25 30

Gly Ile Arg Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Arg Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

Lys Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 287
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 287
Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ser Pro Ser Phe Gln
1   5   10   15

Gly

<210> 288
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 288
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Glu
1   5   10   15

Ser Leu Lys Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20   25   30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Met Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45

Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ser Pro Ser Phe
    50   55   60

Gln Gly Gln Val Thr Ile Ser Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr
65   70   75   80

Leu Gln Trp Ser Ser Leu Lys Ala Ser Asp Thr Ala Met Tyr Phe Cys
                85   90   95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 289
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 289
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Ile Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 290
<211> 17
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 290
Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 291
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 291
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ser
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Glu Lys Phe
50 55 60

Lys Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 292
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
      sintético"

<400> 292
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1   5   10   15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20   25   30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45

Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50   55   60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr
65   70   75   80

Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100   105   110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 293
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 293
Arg Ala Ser Thr Leu Glu Thr
1 5

<210> 294
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 294
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asn Lys Ser Ser Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 295
<211> 111

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 295
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp
20 25 30

Gly Ile Arg Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro
35 40 45

Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Leu Glu Thr Gly Ile Pro Ala
50 55 60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65 70 75 80

Ser Leu Gln Ser Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
85 90 95

Lys Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 296
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 296
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
20 25 30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 297
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 297
gagatccagc tgcagcagtc tggagctgaa ctggtgaagc ctggggcttc agtgaagata 60

tcctgcaagg cttctgatta ctcattcact ggctacaaca tgaactgggt gatgcagagc 120

catggaaaga gccttgagtg gattggaaat attcatcctt actatggtgg tactagcttc 180

aatcagaagt tcatgggcaa ggccacattg actgcagaca aatcttccag cacagcctac 240

atgcagctca acagcctgac atctgaagac tctgcagtct attactgtgc aagagagaga 300

agtaacttcc atgctctgga ctactggggt cagggaacct cagtcaccgt ctcctca 357

<210> 298
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido
sintético"

<400> 298
gacattgtgc tgacacagtc tcctgcttcc ttaactgtat ctctggggca gagggccacc 60

ttctcatgca gggccagcaa aagtgtcagt acatctggct atagttatat gcactggtac 120

caacagaaac caggacagcc acccaaactc ctcatctatt ttacatccga cctagaacct 180

ggggtccctg ccaggttcac tggcagtggg tctgggacag acttcaccct caacatccat 240

cctgtggagg aggaggatgc tgcaacctat tactgtcagc acagtaggga gcttccgtac 300

cccttcggag gggggaccaa gttggaaata aaa 333

<210> 299
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido
sintético"

<400> 299
caggtacaac tccaggaatc cgggcctggg ctcgtcaaac caagcgaaac actctctctc 60

acctgcaccg tttctgggtt ttctcttact atctatgacg tacattgggt aaggcaacca 120

cccgggaagg ggctggagtg gatcggtgta atctggtcag atggatctac agactacaac 180

ccatccctta aaagcagggt gaccatttct aaggacactt ccaagaacca agtatccctt 240

aaattgtcct ctgtaaccgc agcagacacc gcagtttact actgcgcacg aaattgggtt 300

gaccaagcat ggtttgcata ttggggacag ggaactcttg tcactgtgtc ttca 354

<210> 300
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido
sintético"

<400> 300
gatattcaaa tgacccaatc cccctcatca ctttcagcat ctgtcggtga tcgggtcacc 60

attacttgca gagccagtaa gaatatctac agctacctgg cttggtatca gcaaaaacct 120

ggtaaggccc ctaaacttct cgtttacaat gctaagaccc ttcccgaggg agttccttcc 180

aggttttccg gtagcgggag tggaacagat ttcaccttga ctatttctag cttgcagccc 240

gaggatttcg ctacatacta ctgccagcat cactatggaa ccccccctgac cttcggtcag 300

ggaaccaagc tcgagatcaa a 321

<210> 301
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 301
caagtccagc tcgtacagag cggggcagag ctgaagaagc ctggggcctc cgtcaaggtc 60

tcctgtaagg cttctggtta cacatttgcc gactactaca tgaactgggt acggcaagcc 120

ccaggtcaag ggctggaatg gatgggatgg atttttccag ggagcggcag cacttactac 180

aaccagaaat ttcaaggtcg tgtgacaatg accgtggata aaagcagctc tacagcttac 240

atggagcttt cccgcttgag gtccgatgat actgccgtat attattgtgc ccgtggtgac 300

tcaggtaggg ccatggacta ttggggacag ggcaccctcg tgaccgtgtc cagc 354

<210> 302
<211> 318
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 302
gatatccaga tgacacaatc cccttcatcc ttgagcgcat cagttggcga cagggtcacc 60

ataacttgtc aggctagtca ggatattaac aagtacctgg cttggtatca acacaagcct 120

ggaaaggccc ccaaattgct gattcactac acctctacat tggaaactgg cgtacccagt 180

cgcttttctg ggagtggaag cggaactgat ttcactttca ctatatccag tcttcagcca 240

gaagatatcg caacttacta ttgtcttcag tatgataact tgcttacttt cggaggaggg 300

accaaagttg aaatcaag 318

<210> 303
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 303
caggtgcagt tggtccaatc cggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc tgttaaagtt 60

agttgcaagg catcaggcta caccttcgct gactactaca tcaactgggt tagacaggcc 120

cccgggcagg ggttggagtg gatgggttgg atttttccag gatcaggttc aacatattac 180

gcacaaaaac tgcaaggtag agtaaccatg acaactgata ctagcacctc cacagcctat 240

atggaactcc gctctctcag gagtgacgat acagccgttt attactgcgc ccgtggggat 300

tcaggccgtg caatggatta ctggggtcaa gggaccctcg tgaccgtaag ttca 354

<210> 304
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 304
caagttcagt tggtgcaaag cggggcagaa gtgaagaaac ctggtgcttc tgtgaaagtt 60

tcctgcaagg ccagcggcta cacctttact gattacacaa tacactgggt acggcaggca 120

actgggcaag gattggaatg gatggggtgg atatacccat tgcgagggtc tataaactac 180

gcacagaaat ttcaaggtcg agtaacaatg acagccaaca aatcaataag caccgtttat 240

atggaactct catctctcag gagtgaggat accgccgtgt atttctgcgc acgacacggt 300

gcatattact caaacgcttt cgactattgg ggccagggca cccttgtgac tgttagtagc 360

<210> 305
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido
sintético"

<400> 305
gagatagtaa tgactcagtc tcccgctaca cttagtgtaa gcccagggga gcgagcaacc 60

ctcagttgca gagcatctga gagtgttgat aatgatggaa tacgttttct ccattggtat 120

caacaaaaac cagggcaggc ccccagattg ctgatctacc gtgcttccaa tcgcgagact 180

ggcattcctg cacgtttcag cggcagcggc tccggaaccg agtttacact tactattagc 240

tcactccagt ctgaagactt cgctgtgtat tactgtcagc aatccaacaa ggacccatac 300

actttcggag gcggcactaa ggttgagatc aaa 333

<210> 306
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido
sintético"

<400> 306
gagatagtta tgactcagtc tcccgccaca ctttcagtaa gtcccggtga acgcgccacc 60

ctgtcctgcc gtgcttccga atcagtggat aatgacggca ttaggttttt gcactggtac 120

caacaaaagc ccggacaggc cccccgcctg ctgatatatc gtgcatcaac acgagcaaca 180

gggatccccg ctcgatttag tggatccgga agcaggaccg aatttacact taccatttcc 240

tcacttcagt cagaagattt cgccgtttac tactgtcagc agtcaaataa ggatccttac 300

acatttgggg gcggtacaaa agtcgagatc aaa 333

<210> 307
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido
sintético"

<400> 307
gaggtccagt tggtccagtc aggagccgaa gtcaagaagc ctggggaaag cctgaaaata 60

agttgcaaag ctagtggata tacatttaca gattatacca ttcattgggt ccggcaaatg 120

ccaggaaaag gcttggagtg gatggggtgg atttatcccc tccgaggctc aataaattat 180

agtcctagtt ttcaggggca ggtaactatt agcgctgata aaagtatttc tacagtttat 240

ttgcagtgga gttcattgaa ggctagtgac accgctatgt atttctgcgc tagacatggt 300

gcatattatt caaatgcctt cgactattgg ggccagggca ccctcgtcac tgtgagttcc 360

<210> 308
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido
sintético"

<400> 308
caggtgcaac ttgttcagtc aggggctgaa gtaaagaagc caggctcatc agtcaaggta 60

tcatgcaaag catctggcta tacatttaca gattacacca ttcactgggt gaggcaagct 120

cccggtcaag gtctcgagtg gatggggtgg atataccctc tcagaggctc tataaattac 180

gctcagaaat ttcaagggag agttacaatt actgctgata aaagtaccag cactgcttat 240

atggagcttt cctcacttcg ttcagaggac accgccgttt acttttgtgc ccggcatggt 300

gcctattatt caaatgcctt cgattattgg gggcagggaa ctttggtcac agtttcatct 360

<210> 309
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido
sintético"

<400> 309
caagttcaac ttgtccaaag tggggctgaa gttaaaaaac ctggatcatc agtcaaggtt 60

tcatgcaaag ccagcggtta cacatttaca gactatacaa tacattgggt tcgacaggct 120

cccgggcaag ggctcgaatg gatgggatgg atttatcccc tcaggggctc aattaactat 180

gctgagaaat ttaagggtcg tgtaacactc accgccgata aatccacctc aaccgtatat 240

atggagcttt cttctcttcg ctctgaagat accgccgtct atttctgcgc acgacacggg 300

gcatactatt ctaatgcttt tgactactgg ggacaaggga cacttgtgac cgttagtagc 360

<210> 310
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido
sintético"

<400> 310
caagtgcagt tggtccagag tggagcagag gtgaagaagc ctggtgcttc cgtcaaggtg 60

agttgcaagg catctggtta tactttcact gactacacaa ttcattgggt caggcaggcc 120

cctggacagg gactggaatg gatgggatgg atctatccac ttagaggatc aatcaactat 180

gctcaaaagt tccagggtcg tgtaacaatg accgcagaca aaagtatctc aactgtatac 240

atggaattgt cccgattgag gagcgacgac acagccgtat attattgtgc caggcacgga 300

gcctactaca gtaatgcctt cgactactgg gggcagggca cccttgttac cgtgtccagc 360

<210> 311
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido
sintético"

<400> 311
caagtgcagc tcgttcagtc tggcgcagaa gtgaagaagc caggagcttc cgttaaagtg 60

tcctgtaaag cctctggata tacattcaca gattatacaa ttcactgggt gagacaagca 120

accggtcaag gtctcgaatg gatgggctgg atataccccc tccgaggttc catcaactac 180

gctcaaaaat tccaaggacg agtcactatg acagcaaaca agagttcctc cactgtatat 240

atggaactct ctagtttgcg ctctgaagac accgccgtgt acttctgtgc caggcacggc 300

gcatactatt ctaatgcatt tgactattgg gggcagggca cattggtaac agttagttcc 360

<210> 312
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 312
gaaattgtaa tgacccagag ccccgccacc cttagtgtgt ccccaggcga gagggccact 60

ctttcttgcc gcgcaagcga atccgtagac aacgatggta taagattttt gcattggtat 120

cagcaaaagc caggccaggc accccggctt ctcatctaca gagctagcac cctcgaaact 180

ggaatccccg ctcgtttttc aggatctggt agcggaacag aatttacttt gacaattagt 240

agtttgcagt cagaggactt tgctgtctat tattgccagc agtctaataa agatccatac 300

accttcggcg gagggaccaa agtagagatt aaa 333

<210> 313
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 313
caagttcagt tggtgcaaag cggggcagaa gtgaagaaac ctggtgcttc tgtgaaagtt 60

tcctgcaagg ccagcggcta cacctttact gattacacaa tacactgggt acggcaggca 120

actgggcaag gattggaatg gatggggtgg atatacccat tgcgagggtc tataaactac 180

gcacagaaat ttcaaggtcg agtaacaatg acagccgaca aatcaataag caccgtttat 240

atggaactct catctctcag gagtgaggat accgccgtgt atttctgcgc acgacacggt 300

gcatattact caaacgcttt cgactattgg ggccagggca cccttgtgac tgttagtagc 360

<210> 314
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 314
Lys Ser Ser Gln Ser Val Asp Asn Asp Gly Ile Arg Phe Leu His
1 5 10 15

<210> 315
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<400> 315
Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser
1 5

<210> 316
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 316
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Asp Asn Asp
20 25 30

Gly Ile Arg Phe Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro
35 40 45

Lys Leu Leu Ile Tyr Arg Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val Pro Asp
    50   55   60

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
65   70   75   80

Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn
                85   90   95

Lys Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 317
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
      sintético"

<400> 317
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1   5   10   15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asp Tyr
            20   25   30

Thr Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45

Gly Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Ala Gln Lys Phe
    50   55   60

Gln Gly Arg Val Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65   70   75   80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
                85   90   95

Ala Arg His Gly Ala Tyr Tyr Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
            100   105   110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 318
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 318
gacattgtaa tgacccagtc tcccgatagc ctcgctgtct cactcggaga acgcgcaacc 60

atcaactgca agtcctccca aagcgttgac aatgacggca ttaggttttt gcactggtac 120

cagcagaaac ccggtcaacc tcctaagttg ctcatttacc gagcatctac ccgcgagtca 180

ggagtacctg atcgcttttc cggtagcggt agtggaacag attttactct gaccattagt 240

tcactccagg cagaagatgt ggctgtctac tactgccaac agtcaaataa agacccttat 300

accttcggtg ggggtaccaa agtagagatc aaa 333

<210> 319
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polinucleótido sintético"

<400> 319
caggtgcagt tggtccagag cggggcagag gttaagaagc ctggggcctc agtaaaggta 60

tcctgcaagg cttctgggta caccttcaca gattacacta ttcattgggt gcgccaagca 120

cctggtcaag gccttgaatg gatgggatgg atttacccct tgcgagggag tattaattat 180

gcacagaagt tccagggaag ggttactctt accgccgaca agtccacatc aaccgtttac 240

atggagcttt cctctctcag gtccgaagac actgctgtat atttctgcgc tcggcatggg 300

gcttattaca gcaacgcctt cgattactgg ggtcagggta cattggtcac agtgtccagt 360

<210> 320
<211> 327
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 320
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
1 5 10 15

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
20 25 30

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
35 40 45

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
50 55 60

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
65 70 75 80

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
85 90 95

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
100 105 110

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
115 120 125

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
130 135 140

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
145 150 155 160

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
165 170 175

```
Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
            180                 185                 190

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
        195                 200                 205

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
    210                 215                 220

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu
225                 230                 235                 240

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
                245                 250                 255

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
            260                 265                 270

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
        275                 280                 285

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
    290                 295                 300

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
305                 310                 315                 320

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
                325
```

<210> 321
<211> 328
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 321

```
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15
```

```
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Arg Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220
```

```
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225                 230                 235                 240


Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255


Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270


Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275                 280                 285


Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290                 295                 300


Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305                 310                 315                 320


Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
                325


<210> 322
<211> 328
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
      sintético"

<400> 322
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1               5                   10                  15


Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20                  25                  30


Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35                  40                  45


Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50                  55                  60
```

```
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65                  70                  75                  80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85                  90                  95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100                 105                 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115                 120                 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130                 135                 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145                 150                 155                 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165                 170                 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180                 185                 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195                 200                 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210                 215                 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225                 230                 235                 240

Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245                 250                 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260                 265                 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
```

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Ile Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
325

<210> 323
<211> 323
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 323
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser
1 5 10 15

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
20 25 30

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
35 40 45

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
50 55 60

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr
65 70 75 80

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr
85 90 95

Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
100 105 110

```
Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
        115                 120                 125

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
    130                 135                 140

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
145                 150                 155                 160

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
                165                 170                 175

Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu
            180                 185                 190

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala
        195                 200                 205

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
    210                 215                 220

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
225                 230                 235                 240

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
                245                 250                 255

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
            260                 265                 270

Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
        275                 280                 285

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
    290                 295                 300

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
305                 310                 315                 320

Leu Ser Pro
```

<210> 324
<211> 323
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido
sintético"

<400> 324
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser
1 5 10 15

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
20 25 30

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
35 40 45

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
50 55 60

Ser Ser Val Val Thr Val Thr Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr
65 70 75 80

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr
85 90 95

Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
100 105 110

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
115 120 125

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
130 135 140

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Met
145 150 155 160

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser

```
                165                 170                 175

Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu
            180                 185                 190

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala
        195                 200                 205

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
    210                 215                 220

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
225                 230                 235                 240

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
                245                 250                 255

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
            260                 265                 270

Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
        275                 280                 285

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
    290                 295                 300

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
305                 310                 315                 320

Leu Ser Pro
```

<210> 325
<211> 323
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 325

```
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser
1               5                  10                  15

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
            20                  25                  30

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
        35                  40                  45

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
    50                  55                  60

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr
                85                  90                  95

Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
            100                 105                 110

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
        115                 120                 125

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
    130                 135                 140

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
145                 150                 155                 160

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
                165                 170                 175

Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu
            180                 185                 190

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala
        195                 200                 205

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
    210                 215                 220
```

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
225 230 235 240

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala
245 250 255

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
260 265 270

Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
275 280 285

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
290 295 300

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
305 310 315 320

Leu Ser Pro

<210> 326
<211> 323
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Polipéptido sintético"

<400> 326
Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg Ser
1 5 10 15

Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
20 25 30

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
35 40 45

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

```
    50                  55                  60

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Asn Phe Gly Thr Gln Thr Tyr
65                  70                  75                  80

Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Thr
                85                  90                  95

Val Glu Arg Lys Cys Cys Val Glu Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Pro
            100                 105                 110

Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
        115                 120                 125

Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
    130                 135                 140

Ser His Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
145                 150                 155                 160

Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe Asn Ser
                165                 170                 175

Thr Phe Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Val His Gln Asp Trp Leu
            180                 185                 190

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu Pro Ala
        195                 200                 205

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Thr Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro
    210                 215                 220

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln
225                 230                 235                 240

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ser
                245                 250                 255

Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr
            260                 265                 270
```

Pro Pro Met Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu
        275   280   285

Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser
    290   295   300

Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
305   310   315   320

Leu Ser Pro

<210> 327
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (1)..(1)
<223> /se reemplaza="Lys"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (2)..(2)
<223> /se reemplaza="Ser"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (4)..(4)
<223> /se reemplaza="Gln"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (14)..(14)
<223> /se reemplaza="Leu"

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(15)
<223> /nota=" En las posiciones en que hay variaciones, los residuos que varían y se muestran en las secuencias no tienen preferencia por sobre los que aparecen en las anotaciones”

<400> 327
Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Asp Gly Ile Arg Phe Met His
1   5   10   15

<210> 328
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (4)..(4)
<223> /se reemplaza="Thr"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (5)..(5)
<223> /se reemplaza="Arg"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (6)..(6)
<223> /se reemplaza="Ala"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (7)..(7)
<223> /se reemplaza="Thr"

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(7)
<223> /nota="En las posiciones en que hay variaciones, los residuos que varían y
se muestran en las secuencias no tienen preferencia por sobre los que aparecen
en las anotaciones”

<400> 328
Arg Ala Ser Asn Leu Glu Ser
1   5

<210> 329
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (12)..(12)
<223> /se reemplaza="Ser" or "Ala"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (13)..(13)
<223> /se reemplaza="Pro" or "Gln"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (14)..(14)
<223> /se reemplaza="Ser"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (16)..(16)
<223> /se reemplaza="Gln"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (17)..(17)
<223> /se reemplaza="Gly"

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(17)
<223> /nota="En las posiciones en que hay variaciones, los residuos que varían y se muestran en las secuencias no tienen preferencia por sobre los que aparecen en las anotaciones”

<400> 329
Trp Ile Tyr Pro Leu Arg Gly Ser Ile Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Asp

<210> 330
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente

<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (3)..(3)
<223> /se reemplaza="Thr"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (4)..(4)
<223> /se reemplaza="Phe"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (6)..(6)
<223> /se reemplaza=" "

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (7)..(7)
<223> /se reemplaza="Asp" or "Ser"

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(8)
<223> /nota="En las posiciones en que hay variaciones, los residuos que varían y se muestran en las secuencias no tienen preferencia por sobre los que aparecen en las anotaciones”

<400> 330
Gly Tyr Ser Ile Thr Ser Gly Tyr
1   5

<210> 331
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (1)..(1)
<223> /se reemplaza="Tyr" or " "

<220>
<221> VARIACIONES

<222> (2)..(2)
<223> /se reemplaza="Pro"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (3)..(3)
<223> /se reemplaza="Leu" or "Arg"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (4)..(4)
<223> /se reemplaza="Asn" or "Arg"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (5)..(5)
<223> /se reemplaza="Ser"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (6)..(6)
<223> /se reemplaza="Asp" or "Ser"

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(6)
<223> /nota="En las posiciones en que hay variaciones, los residuos que varían y se muestran en las secuencias no tienen preferencia por sobre los que aparecen en las anotaciones”

<400> 331
Asn Ser Tyr Asp Gly Tyr
1   5

<210> 332
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (1)..(1)
<223> /se reemplaza="Glu" or "His"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (2)..(2)

<223> /se reemplaza=" "

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (3)..(3)
<223> /se reemplaza="Asp" or "Ala"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (4)..(4)
<223> /se reemplaza="Gly" or "Tyr"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (6)..(6)
<223> /se reemplaza="Asp" or " "

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (7)..(7)
<223> /se reemplaza="Tyr" or "Ser" or "Lys"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (8)..(8)
<223> /se reemplaza="Asn" or "Arg"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (9)..(9)
<223> /se reemplaza="Ala" or "Gly"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (11)..(11)
<223> /se reemplaza="Asp"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (12)..(12)
<223> /se reemplaza="Tyr"

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(12)
<223> /nota="En las posiciones en que hay variaciones, los residuos que varían y se muestran en las secuencias no tienen preferencia por sobre los que aparecen en las anotaciones”

<400> 332
Tyr Gly Tyr Asp Tyr Glu Asp Trp Tyr Phe Gly Val
1   5   10

<210> 333
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (1)..(1)
<223> /se reemplaza="Lys"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (4)..(4)
<223> /se reemplaza="Gln"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (7)..(7)
<223> /se reemplaza="Ser"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (8)..(8)
<223> /se reemplaza="Phe" or "Ile"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (9)..(9)
<223> /se reemplaza="Ala" or "Ile" or "Asp"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (11)..(11)
<223> /se reemplaza="Thr"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (12)..(12)
<223> /se reemplaza="Asn" or "Arg"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (13)..(13)
<223> /se reemplaza="Leu" or "Ser"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (14)..(14)

<223> /se reemplaza="Ile"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (15)..(15)
<223> /se reemplaza="His"

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(15)
<223> /nota="En las posiciones en que hay variaciones, los residuos que varían y se muestran en las secuencias no tienen preferencia por sobre los que aparecen en las anotaciones”

<400> 333
Arg Ala Ser Glu Ser Val Asp Asn Tyr Gly Ile Ser Phe Met Asn
1 5 10 15

<210> 334
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (1)..(1)
<223> /se reemplaza="Arg" or "His"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (5)..(5)
<223> /se reemplaza="Leu"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (6)..(6)
<223> /se reemplaza="Glu"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (7)..(7)
<223> /se reemplaza="Pro" or "Thr"

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(7)
<223> /nota="En las posiciones en que hay variaciones, los residuos que varían y

se muestran en las secuencias no tienen preferencia por sobre los que aparecen en las anotaciones”

<400> 334
Ala Ala Ser Asn Gln Gly Ser
1 5

<210> 335
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (1)..(1)
<223> /se reemplaza="Leu"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (4)..(4)
<223> /se reemplaza="Arg" or "Asn"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (5)..(5)
<223> /se reemplaza="Lys"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (6)..(6)
<223> /se reemplaza="Tyr" or "Ile" or "Asp"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (8)..(8)
<223> /se reemplaza="Trp" or "Tyr"

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(9)
<223> /nota="En las posiciones en que hay variaciones, los residuos que varían y se muestran en las secuencias no tienen preferencia por sobre los que aparecen en las anotaciones”

<400> 335
Gln Gln Ser Lys Glu Val Pro Arg Thr
1 5

<210> 336
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (1)..(1)
<223> /se reemplaza=" "

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (2)..(2)
<223> /se reemplaza="Asp" or "Ser"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (4)..(4)
<223> /se reemplaza="Phe" or "Thr" or "Asp"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (5)..(5)
<223> /se reemplaza="Met" or "Ile" or "Val"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (6)..(6)
<223> /se reemplaza="His" or "Phe"

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(6)
<223> /nota="En las posiciones en que hay variaciones, los residuos que varían y se muestran en las secuencias no tienen preferencia por sobre los que aparecen en las anotaciones”

<400> 336
Ser Gly Tyr Tyr Trp Asn
1   5

<210> 337
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (1)..(1)
<223> /se reemplaza="Arg or "Trp"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (3)..(3)
<223> /se reemplaza="Tyr" or " "

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (4)..(4)
<223> /se reemplaza="Pro"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (5)..(5)
<223> /se reemplaza="Leu" or "Arg"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (6)..(6)
<223> /se reemplaza="Asn" or "Arg"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (7)..(7)
<223> /se reemplaza="Ser"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (8)..(8)
<223> /se reemplaza="Asp" or "Ser"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (9)..(9)
<223> /se reemplaza="Thr" or "Ile"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (10)..(10)
<223> /se reemplaza="Phe" or "Lys"

<220>
<221> VARIACIONES

<222> (13)..(13)
<223> /se reemplaza="Gln" or "Glu"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (14)..(14)
<223>/se reemplaza="Lys"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (15)..(15)
<223> /se reemplaza="Phe"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (17)..(17)
<223> /se reemplaza="Gly" or "Asp"

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(17)
<223> /nota="En las posiciones en que hay variaciones, los residuos que varían y se muestran en las secuencias no tienen preferencia por sobre los que aparecen en las anotaciones”

<400> 337
Tyr Ile Asn Ser Tyr Asp Gly Tyr Asn Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
1 5 10 15

Asn

<210> 338
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 338
Asp Asp Ser Asp
1

<210> 339
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 339
Val Thr Phe Thr Met Gly Gln Val
1   5

<210> 340
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 340
Met Pro Ser His
1

<210> 341
<211> 4
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<400> 341
Pro Arg Ala Arg
1

<210> 342
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (12)..(12)

<223> /se reemplaza="Pro"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (13)..(13)
<223> /se reemplaza="Ser"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (14)..(14)
<223> /se reemplaza="Leu"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (15)..(15)
<223> /se reemplaza="Lys"

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(16)
<223> /nota="En las posiciones en que hay variaciones, los residuos que varían y se muestran en las secuencias no tienen preferencia por sobre los que aparecen en las anotaciones”

<400> 342
Val Ile Trp Ser Asp Gly Ser Thr Asp Tyr Asn Ala Ala Phe Ile Ser
1   5   10   15

<210> 343
<211> 5
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (4)..(4)
<223> /se reemplaza="Met"

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(5)
<223> /nota="En las posiciones en que hay variaciones, los residuos que varían y se muestran en las secuencias no tienen preferencia por sobre los que aparecen en las anotaciones”

<400> 343
Asp Tyr Tyr Ile Asn

1 5

<210> 344
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido sintético”

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (12)..(12)
<223> /se reemplaza="Ala"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (13)..(13)
<223> /se reemplaza="Gln"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (15)..(15)
<223> /se reemplaza="Leu"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (16)..(16)
<223> /se reemplaza="Gln"

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(17)
<223> /nota="En las posiciones en que hay variaciones, los residuos que varían y se muestran en las secuencias no tienen preferencia por sobre los que aparecen en las anotaciones”

<400> 344
Trp Ile Phe Pro Gly Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Asn Glu Lys Phe Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 345
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (1)..(1)
<223> /se reemplaza="Gln"

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(11)
<223> /nota="En las posiciones en que hay variaciones, los residuos que varían y se muestran en las secuencias no tienen preferencia por sobre los que aparecen en las anotaciones”

<400> 345
Lys Ala Ser Gln Asp Ile Asn Lys Tyr Ile Ala
1 5 10

<210> 346
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<221> fuente
<223> /nota="Descripción de Secuencia Artificial: Péptido
sintético”

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (6)..(6)
<223> /se reemplaza="Glu"

<220>
<221> VARIACIONES
<222> (7)..(7)
<223> /se reemplaza="Thr"

<220>
<221> MISC_FEATURE
<222> (1)..(7)
<223> /nota="En las posiciones en que hay variaciones, los residuos que varían y se muestran en las secuencias no tienen preferencia por sobre los que aparecen en las anotaciones”

<400> 346
Tyr Thr Ser Thr Leu Gln Ser

1 5