

ANTICUERPOS Y PÉPTIDOS DE UNIÓN A ANTÍGENOS PARA INHIBIDORES DEL FACTOR XIA Y USO DE LOS MISMOS

REFERENCIA RECÍPROCA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad a la solicitud provisional de EE.UU. número de serie 63/135.016 presentada el 8 de enero de 2021, la solicitud provisional de EE.UU. número de serie 63/148.767 presentada el 12 de febrero de 2021, la solicitud provisional de EE.UU. número de serie 63/152.595 presentada el 23 de febrero de 2021 y la solicitud provisional de EE.UU. número de serie 63/153.045 presentada el 24 de febrero de 2021, cada una de las cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

REFERENCIA A LA LISTA DE SECUENCIAS

[0002] Esta solicitud contiene un archivo de la Lista de Secuencias titulado 055920-553P01US_Sequence_Lising.txt, con un tamaño de archivo de aproximadamente 316,130 bytes y creado el 23 de diciembre de 2020, que ha sido enviado electrónicamente en formato ASCII y por este medio se incorpora como referencia en su totalidad.

FUNDAMENTO DE LA INVENCION

[0003] Las enfermedades tromboembólicas siguen siendo la principal causa de muerte en los países desarrollados a pesar de la disponibilidad de anticoagulantes tales como dabigatrán, apixabán, rivaroxabán, warfarina (COUMADIN®), heparina, heparinas de bajo peso molecular (LMWH) y pentasacáridos sintéticos y agentes antiplaquetarios como la aspirina y clopidogrel (PLAVIX®). El descubrimiento y el desarrollo de anticoagulantes orales seguros y eficaces para la prevención y el tratamiento de una amplia variedad de trastornos tromboembólicos sigue siendo importante. Un enfoque es reducir la generación de trombina dirigiéndose a la inhibición del factor de coagulación XIa (FXIa). FXIa es una serina proteasa plasmática involucrada en la regulación de la coagulación sanguínea, que se inicia *in vivo* por la unión del factor tisular (TF) al factor VII (FVII) para generar el factor VIIa (FVIIa). El complejo TF:FVIIa resultante activa el factor IX (FIX) y el factor X (FX) que conduce a la producción del factor Xa (FXa). El FXa generado cataliza la transformación de la protrombina en pequeñas cantidades de trombina antes de que esta vía se cierre por el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI). Luego, el proceso de coagulación se propaga a

través de la activación por retroalimentación de los factores V, VIII y XI mediante cantidades catalíticas de la trombina. La liberación de la trombina resultante convierte el fibrinógeno en fibrina que se polimeriza para formar el marco estructural de un coágulo de sangre y activa las plaquetas, que son un componente celular clave para la coagulación. Por lo tanto, XIa juega un papel clave en la propagación de este bucle de amplificación y, por lo tanto, es un objetivo atractivo para la terapia anti-trombótica.

[0004] La precalicreína plasmática es un zimógeno de una serina proteasa similar a la tripsina y está presente en el plasma a una concentración de 35 a 50 µg/ml. La estructura es similar a la del Factor XI (FXI). En general, la secuencia de aminoácidos de la calicreína plasmática tiene una homología del 58% con el FXI. Se cree que la calicreína plasmática desempeña un papel en varios trastornos inflamatorios. El principal inhibidor de la calicreína plasmática es el inhibidor de esterasa C1 de serpina. Los pacientes que presentan una deficiencia genética en el inhibidor de la esterasa C1 sufren de angioedema hereditario (HAE) lo que resulta en hinchazón intermitente de cara, manos, garganta, tracto gastrointestinal y genitales. Las ampollas que se forman durante los episodios agudos contienen niveles elevados de calicreína plasmática que escinde el cininógeno de alto peso molecular liberando bradisinina, lo que aumenta la permeabilidad vascular. Se ha demostrado que el tratamiento con un inhibidor de calicreína plasmática de proteínas grandes trata eficazmente el HAE al prevenir la liberación de bradisinina, que provoca un aumento de la permeabilidad vascular.

[0005] El sistema plasmático calicreína-cinina es anormalmente abundante en pacientes con edema macular diabético avanzado. Recientemente se ha publicado que la calicreína plasmática contribuye a las disfunciones vasculares retinianas en ratas diabéticas. Además, la administración del inhibidor de calicreína en plasma ASP-440 mejoró tanto la permeabilidad vascular retiniana como las anomalías del flujo sanguíneo retiniano en ratas diabéticas. Por tanto, un inhibidor de la calicreína plasmática debería tener utilidad como tratamiento para reducir la permeabilidad vascular retiniana asociada con la retinopatía diabética y el edema macular diabético. Otras complicaciones de la diabetes, como hemorragia cerebral, nefropatía, miocardiopatía y neuropatía, todas las cuales tienen asociaciones con la calicreína plasmática, también pueden considerarse como dianas para un inhibidor de la calicreína plasmática. Hasta la fecha, ningún inhibidor de calicreína plasmática sintética de molécula

pequeña se ha aprobado para uso médico. Los inhibidores de la calicreína plasmática de proteínas grandes presentan riesgos de reacciones anafilácticas, como se ha reportado para Ecallantide.

[0006] En el documento WO2016053455A1 se han proporcionado inhibidores selectivos de FXIa o inhibidores duales de FXIa y calicreína plasmática nuevos y eficaces, que se incorpora como referencia en su totalidad, para el tratamiento de trastornos tromboembólicos y/o inflamatorios. El desarrollo de estos inhibidores selectivos de FXIa o inhibidores duales de FXIa y calicreína plasmática, tales como los compuestos proporcionados en la presente invención, se basa en la capacidad de lograr un alto nivel de eficacia antitrombótica con poco o ningún riesgo de hemorragia adicional. Sin embargo, pueden producirse hemorragias en situaciones clínicas raras en las que se han administrado a los pacientes inhibidores de FXIa. En los seres humanos, la hemorragia por deficiencia de FXI puede ocurrir en, por ejemplo, después de un traumatismo, especialmente en tejidos con alta actividad fibrinolítica, ej., faringe oral y tracto urinario.

[0007] Existen enfoques pro-hemostáticos, incluidos los concentrados de factor de coagulación y el Factor VII activado recombinante. Estos agentes están aprobados principalmente para su uso en pacientes con hemofilia y pueden considerarse para pacientes con hemorragia tratados con trombina o inhibidores de FXa cuando no se dispone de un agente de reversión específico. Sin embargo, estos enfoques tienen un riesgo protrombótico. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de desarrollar compuestos que puedan revertir inmediatamente el efecto antitrombótico de estos inhibidores selectivos de FXIa o inhibidores duales de FXIa y calicreína plasmática, como los compuestos descritos en este documento, en sujetos con hemorragia grave o que necesitan una intervención quirúrgica urgente, sin riesgo protrombótico asociado.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

[0008] La presente invención proporciona nuevos anticuerpos o péptidos de unión a antígeno que se unen específicamente a inhibidores selectivos de FXIa y/o inhibidores duales de FXIa y calicreína plasmática. La presente invención proporciona además métodos para reducir el efecto antitrombótico de los inhibidores de FXIa mediante la administración a un sujeto de una dosis farmacéuticamente eficaz de los anticuerpos o péptidos de unión a antígenos proporcionados en la presente. Además, la presente invención proporciona

reactivos de detección y métodos para detectar el nivel de inhibidores de FXIa en una muestra biológica.

- [0009] Modalidad específica 1: Un péptido de unión a antígeno aislado que comprende al menos una región variable de cadena pesada (VH) y al menos una región variable de cadena ligera (VL), en donde al menos una VH comprende al menos uno de:
- (a) una región determinante de complementariedad de VH 1 (VH-CDR1) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1-12;
 - (b) una VH-CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 13-22; o
 - (c) una VH-CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 23-28; y
- en donde el al menos una VL comprende al menos una de:
- (d) una VL-CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 29-37;
 - (e) una VL-CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 38-43; o
 - (f) una VL-CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 44-51.
- [00010] Modalidad específica 2: Un péptido de unión a antígeno aislado que comprende:
- (a) al menos una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 52-83; y
 - (b) al menos una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 84-99.

[00011] Modalidad específica 3: Un péptido de unión a antígeno aislado que comprende al menos una región variable de cadena pesada (VH) y al menos una región variable de cadena ligera (VL), en donde la VH comprende tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs): VH-CDR1, VH-CDR2 y VH-CDR3 y la VL comprende tres CDRs: VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3, en donde las secuencias de aminoácidos de VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3, respectivamente, comprenden las secuencias seleccionadas del grupo que consta de:

- (a) las SEQ ID NO: 1, 13, 23, 29, 38 y 44, respectivamente;
- (b) las SEQ ID NO: 1, 14, 23, 29, 38 y 45, respectivamente;
- (c) las SEQ ID NO: 1, 13, 24, 30, 38 y 45, respectivamente;
- (d) las SEQ ID NO: 1, 13, 24, 29, 39 y 45, respectivamente;
- (e) las SEQ ID NO: 1, 14, 25, 29, 38 y 46, respectivamente;
- (f) las SEQ ID NO: 2, 13, 26, 31, 40 y 47, respectivamente;
- (g) las SEQ ID NO: 3, 15, 24, 32, 40 y 47, respectivamente;
- (h) las SEQ ID NO: 4, 16, 24, 29, 38 y 46, respectivamente;
- (i) las SEQ ID NO: 5, 15, 24, 29, 38 y 46, respectivamente;
- (j) las SEQ ID NO: 1, 14, 24, 29, 38 y 46, respectivamente;
- (k) las SEQ ID NO: 6, 13, 24, 31, 40 y 47, respectivamente;
- (l) las SEQ ID NO: 3, 15, 24, 32, 41 y 48, respectivamente;
- (m) las SEQ ID NO: 1, 14, 24, 33, 38 y 49, respectivamente;
- (n) las SEQ ID NO: 1, 14, 26, 29, 38 y 46, respectivamente;
- (o) las SEQ ID NO: 7, 17, 26, 29, 38 y 46, respectivamente;
- (p) las SEQ ID NO: 8, 17, 24, 34, 38 y 46, respectivamente;
- (q) las SEQ ID NO: 1, 17, 26, 29, 38 y 46, respectivamente;
- (r) las SEQ ID NO: 1, 17, 26, 35, 38 y 46, respectivamente;

- (s) las SEQ ID NO: 1, 17, 24, 33, 38 y 49, respectivamente;
- (t) las SEQ ID NO: 9, 14, 26, 29, 38 y 46, respectivamente;
- (u) las SEQ ID NO: 9, 14, 26, 35, 38 y 46, respectivamente;
- (v) las SEQ ID NO: 9, 17, 24, 29, 38 y 46, respectivamente;
- (w) las SEQ ID NO: 9, 17, 24, 35, 38 y 46, respectivamente;
- (x) las SEQ ID NO: 9, 17, 24, 34, 38 y 46, respectivamente;
- (y) las SEQ ID NO: 9, 14, 24, 29, 38 y 46, respectivamente;
- (z) las SEQ ID NO: 9, 18, 26, 35, 38 y 46, respectivamente;
- (aa) las SEQ ID NO: 8, 14, 24, 29, 38 y 46, respectivamente;
- (bb) las SEQ ID NO: 8, 17, 26, 29, 38 y 46, respectivamente;
- (cc) las SEQ ID NO: 9, 19, 26, 29, 38 y 46, respectivamente;
- (dd) las SEQ ID NO: 9, 17, 26, 34, 38 y 46, respectivamente;
- (ee) las SEQ ID NO: 10, 20, 27, 36, 42 y 50, respectivamente;
- (ff) las SEQ ID NO: 11, 21, 28, 37, 43 y 51, respectivamente;
- (gg) las SEQ ID NO: 12, 22, 26, 33, 38 y 46, respectivamente;
- (hh) las SEQ ID NO: 12, 17, 26, 33, 38 y 46, respectivamente;
- (ii) las SEQ ID NO: 9, 17, 26, 33, 38 y 46, respectivamente; y
- (jj) variantes de (a) a (ii) en las que cualquiera de las secuencias de aminoácidos tiene 1, 2 o 3 sustituciones conservativas de aminoácidos en las mismas.

[00012] Modalidad específica 4: El péptido de unión a antígeno aislado de la modalidad 3, en donde al menos una región VH y al menos una región VL, respectivamente, comprenden secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) la SEQ ID NO: 52 y la SEQ ID NO: 84, respectivamente;
- (b) la SEQ ID NO: 53 y la SEQ ID NO: 85, respectivamente;

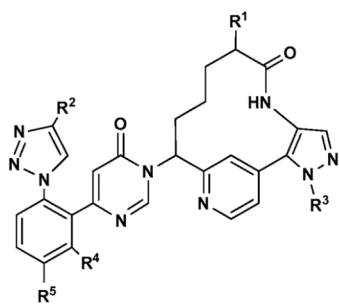
- (c) la SEQ ID NO: 54 y la SEQ ID NO: 86, respectivamente;
- (d) la SEQ ID NO: 54 y la SEQ ID NO: 87, respectivamente;
- (e) la SEQ ID NO: 55 y la SEQ ID NO: 88, respectivamente;
- (f) la SEQ ID NO: 56 y la SEQ ID NO: 89, respectivamente;
- (g) la SEQ ID NO: 57 y la SEQ ID NO: 90, respectivamente;
- (h) la SEQ ID NO: 58 y la SEQ ID NO: 88, respectivamente;
- (i) la SEQ ID NO: 59 y la SEQ ID NO: 88, respectivamente;
- (j) la SEQ ID NO: 60 y la SEQ ID NO: 91, respectivamente;
- (k) la SEQ ID NO: 61 y la SEQ ID NO: 89, respectivamente;
- (l) la SEQ ID NO: 57 y la SEQ ID NO: 92, respectivamente;
- (m) la SEQ ID NO: 60 y la SEQ ID NO: 93, respectivamente;
- (n) la SEQ ID NO: 60 y la SEQ ID NO: 88, respectivamente;
- (o) la SEQ ID NO: 62 y la SEQ ID NO: 88, respectivamente;
- (p) la SEQ ID NO: 63 y la SEQ ID NO: 88, respectivamente;
- (q) la SEQ ID NO: 64 y la SEQ ID NO: 88, respectivamente;
- (r) la SEQ ID NO: 65 y la SEQ ID NO: 94, respectivamente;
- (s) la SEQ ID NO: 66 y la SEQ ID NO: 88, respectivamente;
- (t) la SEQ ID NO: 66 y la SEQ ID NO: 95, respectivamente;
- (u) la SEQ ID NO: 67 y la SEQ ID NO: 88, respectivamente;
- (v) la SEQ ID NO: 68 y la SEQ ID NO: 93, respectivamente;
- (w) la SEQ ID NO: 69 y la SEQ ID NO: 88, respectivamente;
- (x) la SEQ ID NO: 69 y la SEQ ID NO: 95, respectivamente;
- (y) la SEQ ID NO: 70 y la SEQ ID NO: 88, respectivamente;

- (z) la SEQ ID NO: 70 y la SEQ ID NO: 95, respectivamente;
- (aa) la SEQ ID NO: 71 y la SEQ ID NO: 88, respectivamente;
- (bb) la SEQ ID NO: 71 y la SEQ ID NO: 94, respectivamente;
- (cc) la SEQ ID NO: 72 y la SEQ ID NO: 88, respectivamente;
- (dd) la SEQ ID NO: 73 y la SEQ ID NO: 95, respectivamente;
- (ee) la SEQ ID NO: 74 y la SEQ ID NO: 88, respectivamente;
- (ff) la SEQ ID NO: 75 y la SEQ ID NO: 88, respectivamente;
- (gg) la SEQ ID NO: 76 y la SEQ ID NO: 88, respectivamente;
- (hh) la SEQ ID NO: 77 y la SEQ ID NO: 94, respectivamente;
- (ii) la SEQ ID NO: 78 y la SEQ ID NO: 96, respectivamente;
- (jj) la SEQ ID NO: 79 y la SEQ ID NO: 97 respectivamente;
- (kk) la SEQ ID NO: 80 y la SEQ ID NO: 98, respectivamente;
- (ll) la SEQ ID NO: 81 y la SEQ ID NO: 99, respectivamente;
- (mm) la SEQ ID NO: 81 y la SEQ ID NO: 98, respectivamente;
- (nn) la SEQ ID NO: 82 y la SEQ ID NO: 99, respectivamente;
- (oo) la SEQ ID NO: 83 y la SEQ ID NO: 98, respectivamente; y
- (pp) variantes de (a) a (oo) que comprenden 1, 2, 3 o 4 sustituciones conservadoras de aminoácidos.

[00013] Modalidad específica 5: El péptido de unión a antígeno aislado de cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende dos regiones variables de cadena pesada, cada una de ellas emparejada con una región variable de cadena ligera.

[00014] Modalidad específica 6: El péptido de unión a antígeno aislado de la modalidad 5, que comprende además un enlazador polipeptídico que comprende una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 196-199.

[00015] Modalidad específica 7: El péptido de unión a antígeno aislado de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el péptido de unión a antígeno se une específicamente al compuesto establecido en la Fórmula (I):



(I)

o un estereoisómero o un tautómero del mismo, en donde:

R¹ es alquilo C₁₋₄;

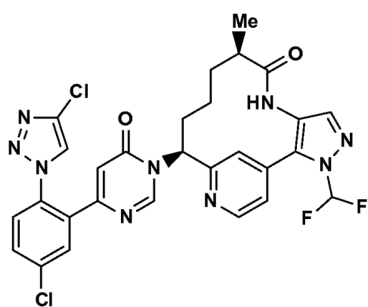
R² se selecciona independientemente de F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₃;

R³ se selecciona independientemente de CF₃, CHF₂, CH₂F, y CH₃;

R⁴ es H; y

R⁵ se selecciona independientemente de F y Cl.

[00016] Modalidad específica 8: El péptido de unión a antígeno aislado de la modalidad 7, en donde el compuesto tiene la Fórmula (II):



(II).

[00017] Modalidad específica 9: El péptido de unión a antígeno aislado de cualquiera de las modalidades anteriores es un anticuerpo.

[00018] Modalidad específica 10: El péptido de unión a antígeno aislado de cualquiera de las modalidades anteriores, en donde dicho péptido de unión a antígeno es un Fab, Fab', F(ab')₂, Fd, Fv de cadena sencilla o scFv, Fv unido por disulfuro, dominio V-NAR, IgNar,

intracuerpo, IgGACH2, minicuerpo, F(ab')₃, tetracuerpo, triacuerpo, diacuerpo, anticuerpo de dominio único, DVD-Ig, Fcab, mAb², (scFv)₂, scFv-Fc o un Fab en tándem.

[00019] Modalidad específica 11: El péptido de unión a antígeno aislado de cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende secuencias seleccionadas del grupo que consiste en:

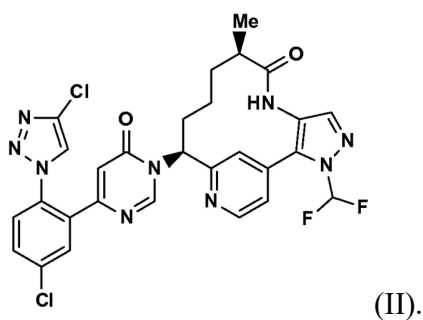
- (a) la SEQ ID NO: 100 y la SEQ ID NO: 160, respectivamente;
- (b) la SEQ ID NO: 101 y la SEQ ID NO: 160, respectivamente;
- (c) la SEQ ID NO: 102 y la SEQ ID NO: 161, respectivamente;
- (d) la SEQ ID NO: 103 y la SEQ ID NO: 161, respectivamente;
- (e) la SEQ ID NO: 104 y la SEQ ID NO: 162, respectivamente;
- (f) la SEQ ID NO: 105 y la SEQ ID NO: 162, respectivamente;
- (g) la SEQ ID NO: 104 y la SEQ ID NO: 163, respectivamente;
- (h) la SEQ ID NO: 105 y la SEQ ID NO: 163, respectivamente;
- (i) la SEQ ID NO: 106 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (j) la SEQ ID NO: 107 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (k) la SEQ ID NO: 108 y la SEQ ID NO: 165, respectivamente;
- (l) la SEQ ID NO: 109 y la SEQ ID NO: 165, respectivamente;
- (m) la SEQ ID NO: 110 y la SEQ ID NO: 166, respectivamente;
- (n) la SEQ ID NO: 111 y la SEQ ID NO: 166, respectivamente;
- (o) la SEQ ID NO: 112 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (p) la SEQ ID NO: 113 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (q) la SEQ ID NO: 114 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (r) la SEQ ID NO: 115 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (s) la SEQ ID NO: 116 y la SEQ ID NO: 167, respectivamente;
- (t) la SEQ ID NO: 117 y la SEQ ID NO: 167, respectivamente;

- (u) la SEQ ID NO: 118 y la SEQ ID NO: 165, respectivamente;
- (v) la SEQ ID NO: 119 y la SEQ ID NO: 165, respectivamente;
- (w) la SEQ ID NO: 110 y la SEQ ID NO: 168, respectivamente;
- (x) la SEQ ID NO: 111 y la SEQ ID NO: 168, respectivamente;
- (y) la SEQ ID NO: 116 y la SEQ ID NO: 169, respectivamente;
- (z) la SEQ ID NO: 117 y la SEQ ID NO: 169, respectivamente;
- (aa) la SEQ ID NO: 116 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (bb) la SEQ ID NO: 117 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (cc) la SEQ ID NO: 120 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (dd) la SEQ ID NO: 121 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (ee) la SEQ ID NO: 122 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (ff) la SEQ ID NO: 123 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (gg) la SEQ ID NO: 124 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (hh) la SEQ ID NO: 125 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (ii) la SEQ ID NO: 126 y la SEQ ID NO: 170, respectivamente;
- (jj) la SEQ ID NO: 127 y la SEQ ID NO: 170, respectivamente;
- (kk) la SEQ ID NO: 128 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (ll) la SEQ ID NO: 129 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (mm) la SEQ ID NO: 128 y la SEQ ID NO: 171, respectivamente;
- (nn) la SEQ ID NO: 129 y la SEQ ID NO: 171, respectivamente;
- (oo) la SEQ ID NO: 130 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (pp) la SEQ ID NO: 131 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (qq) la SEQ ID NO: 132 y la SEQ ID NO: 169, respectivamente;

- (rr) la SEQ ID NO: 133 y la SEQ ID NO: 169, respectivamente;
- (ss) la SEQ ID NO: 134 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (tt) la SEQ ID NO: 135 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (uu) la SEQ ID NO: 134 y la SEQ ID NO: 171, respectivamente;
- (vv) la SEQ ID NO: 135 y la SEQ ID NO: 171, respectivamente;
- (ww) la SEQ ID NO: 136 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (xx) la SEQ ID NO: 137 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (yy) la SEQ ID NO: 136 y la SEQ ID NO: 171, respectivamente;
- (zz) la SEQ ID NO: 137 y la SEQ ID NO: 171, respectivamente;
- (aaa) la SEQ ID NO: 138 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (bbb) la SEQ ID NO: 139 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (ccc) la SEQ ID NO: 138 y la SEQ ID NO: 170, respectivamente;
- (ddd) la SEQ ID NO: 139 y la SEQ ID NO: 170, respectivamente;
- (eee) la SEQ ID NO: 140 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (fff) la SEQ ID NO: 141 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (ggg) la SEQ ID NO: 142 y la SEQ ID NO: 171, respectivamente;
- (hhh) la SEQ ID NO: 143 y la SEQ ID NO: 171, respectivamente;
- (iii) la SEQ ID NO: 144 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (jjj) la SEQ ID NO: 145 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (kkk) la SEQ ID NO: 146 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (lll) la SEQ ID NO: 147 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (mmm) la SEQ ID NO: 148 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (nnn) la SEQ ID NO: 149 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;

- (ooo) la SEQ ID NO: 150 y la SEQ ID NO: 170, respectivamente;
- (ppp) la SEQ ID NO: 151 y la SEQ ID NO: 170, respectivamente;
- (qqq) la SEQ ID NO: 152 y la SEQ ID NO: 172, respectivamente;
- (rrr) la SEQ ID NO: 153 y la SEQ ID NO: 172, respectivamente;
- (sss) la SEQ ID NO: 154 y la SEQ ID NO: 173, respectivamente;
- (ttt) la SEQ ID NO: 155 y la SEQ ID NO: 173, respectivamente;
- (uuu) la SEQ ID NO: 156 y la SEQ ID NO: 174, respectivamente;
- (vvv) la SEQ ID NO: 157 y la SEQ ID NO: 174, respectivamente;
- (www) la SEQ ID NO: 158 y la SEQ ID NO: 175, respectivamente;
- (xxx) la SEQ ID NO: 159 y la SEQ ID NO: 175, respectivamente;
- (yyy) la SEQ ID NO: 158 y la SEQ ID NO: 174, respectivamente; y
- (zzz) la SEQ ID NO: 159 y la SEQ ID NO: 174, respectivamente;

en donde dicho péptido de unión a antígeno aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II):

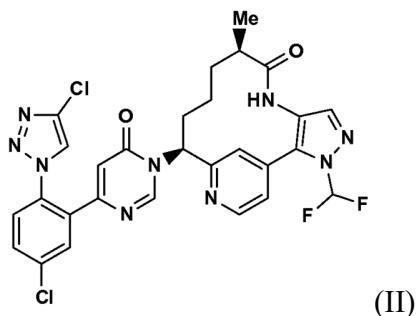


[00020] Modalidad específica 12: El péptido de unión a antígeno aislado de cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende secuencias seleccionadas del grupo que consiste en:

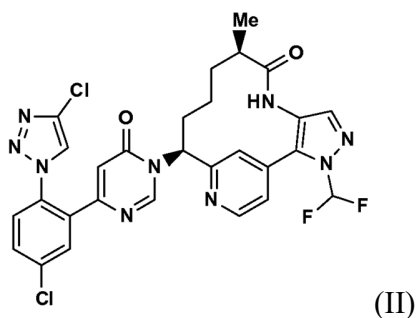
- (a) la SEQ ID NO: 176 y la SEQ ID NO: 160, respectivamente;
- (b) la SEQ ID NO: 177 y la SEQ ID NO: 160, respectivamente;

- (c) la SEQ ID NO: 178 y la SEQ ID NO: 160, respectivamente;
- (d) la SEQ ID NO: 179 y la SEQ ID NO: 160, respectivamente;
- (e) la SEQ ID NO: 180 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (f) la SEQ ID NO: 181 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (g) la SEQ ID NO: 182 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (h) la SEQ ID NO: 183 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (i) la SEQ ID NO: 184 y la SEQ ID NO: 163, respectivamente;
- (j) la SEQ ID NO: 185 y la SEQ ID NO: 163, respectivamente;
- (k) la SEQ ID NO: 186 y la SEQ ID NO: 163, respectivamente;
- (l) la SEQ ID NO: 187 y la SEQ ID NO: 163, respectivamente;
- (m) la SEQ ID NO: 184 y la SEQ ID NO: 162, respectivamente;
- (n) la SEQ ID NO: 185 y la SEQ ID NO: 162, respectivamente;
- (o) la SEQ ID NO: 186 y la SEQ ID NO: 162, respectivamente;
- (p) la SEQ ID NO: 187 y la SEQ ID NO: 162, respectivamente;
- (q) la SEQ ID NO: 188 y la SEQ ID NO: 165, respectivamente;
- (r) la SEQ ID NO: 189 y la SEQ ID NO: 165, respectivamente;
- (s) la SEQ ID NO: 190 y la SEQ ID NO: 165, respectivamente;
- (t) la SEQ ID NO: 191 y la SEQ ID NO: 165, respectivamente;
- (u) la SEQ ID NO: 192 y la SEQ ID NO: 161, respectivamente;
- (v) la SEQ ID NO: 193 y la SEQ ID NO: 161, respectivamente;
- (w) la SEQ ID NO: 194 y la SEQ ID NO: 161, respectivamente; y
- (x) la SEQ ID NO: 195 y la SEQ ID NO: 161, respectivamente;

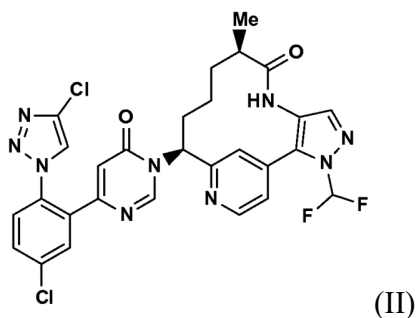
en donde dicho péptido de unión a antígeno aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II):



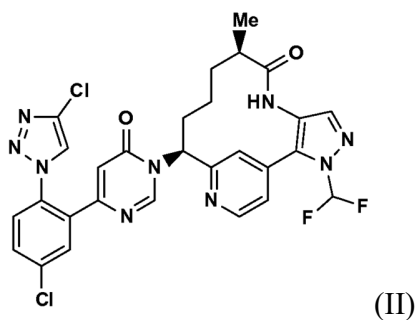
[00021] Modalidad específica 13: El péptido de unión a antígeno aislado de la modalidad 11, que comprende las secuencias SEQ ID NO: 106 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente; en donde dicho péptido de unión a antígeno aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II):



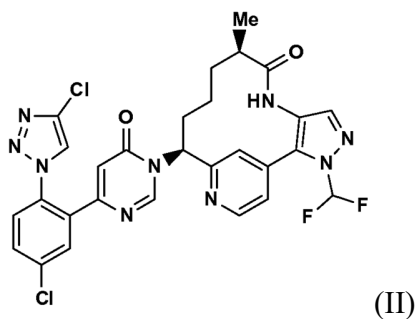
[00022] Modalidad específica 14: Un fragmento Fab de anticuerpo aislado que comprende las secuencias SEQ ID NO: 106 y SEQ ID NO: 164; en donde dicho fragmento Fab de anticuerpo aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II):



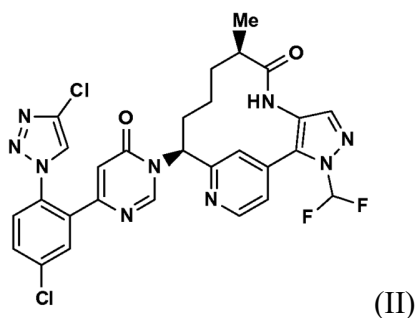
[00023] Modalidad específica 15: El péptido de unión a antígeno aislado de la modalidad 12, que comprende las secuencias SEQ ID NO: 180 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente; en donde dicho péptido de unión a antígeno aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II):



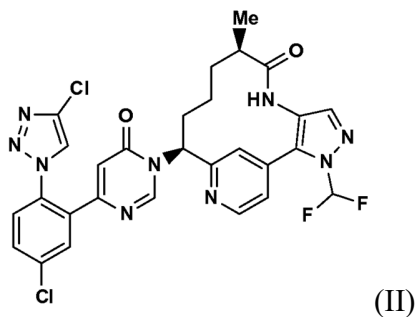
[00024] Modalidad específica 16: Un fragmento Fab en tándem de anticuerpo aislado que comprende las secuencias SEQ ID NO: 180 y la SEQ ID NO: 164; en donde dicho fragmento Fab en tándem de anticuerpo aislado se une específicamente al compuesto de Fórmula (II):



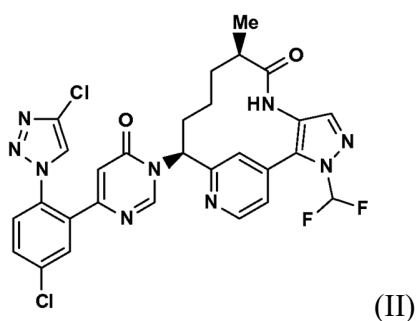
[00025] Modalidad específica 17: El péptido de unión a antígeno aislado de la modalidad 12, que comprende las secuencias SEQ ID NO: 181 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente; en donde dicho péptido de unión a antígeno aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II):



[00026] Modalidad específica 18: Un fragmento Fab en tándem de anticuerpo aislado que comprende las secuencias SEQ ID NO: 181 y la SEQ ID NO: 164; en donde dicho fragmento Fab en tándem de anticuerpo aislado se une específicamente al compuesto de Fórmula (II):

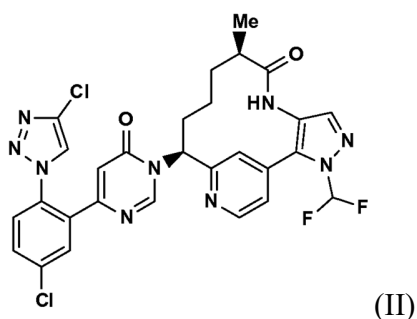


[00027] Modalidad específica 19: El péptido de unión a antígeno aislado de la modalidad 12, que comprende las secuencias SEQ ID NO: 182 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente; en donde dicho péptido de unión a antígeno aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II):

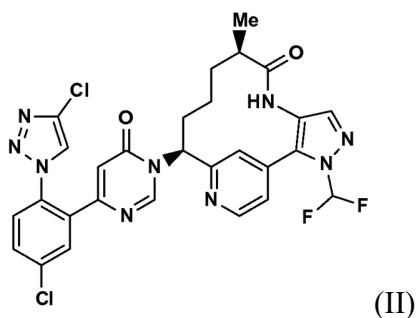


[00028] Modalidad específica 20: Un fragmento Fab en tándem de anticuerpo aislado que comprende las secuencias SEQ ID NO: 182 y la SEQ ID NO: 164;

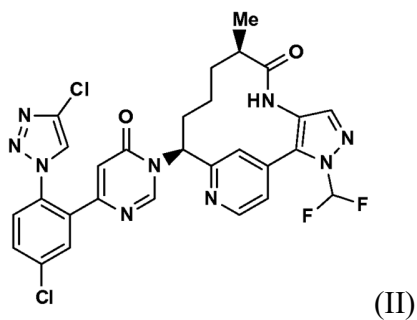
en donde dicho fragmento Fab en tándem de anticuerpo aislado se une específicamente al compuesto de Fórmula (II):



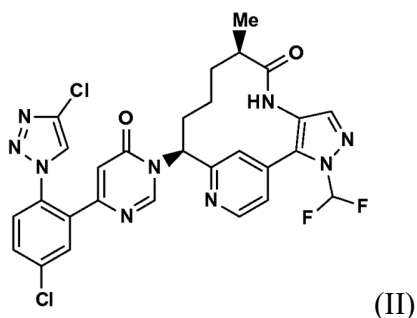
[00029] Modalidad específica 21: El péptido de unión a antígeno aislado de la modalidad 12, que comprende las secuencias SEQ ID NO: 183 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente; en donde dicho péptido de unión a antígeno aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II):



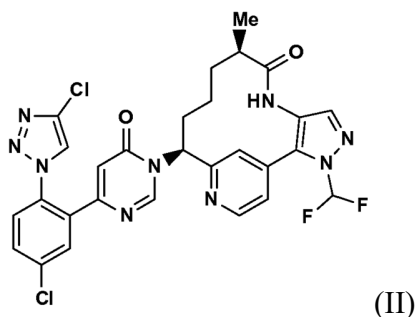
[00030] Modalidad específica 22: Un fragmento Fab en tándem de anticuerpo aislado que comprende las secuencias SEQ ID NO: 183 y la SEQ ID NO: 164; en donde dicho fragmento Fab en tándem de anticuerpo aislado se une específicamente al compuesto de Fórmula (II):



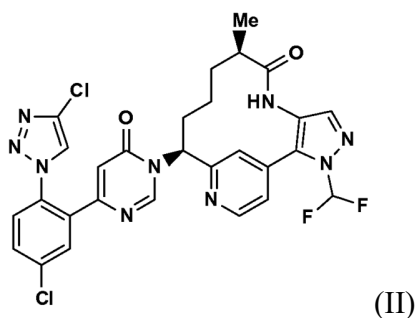
[00031] Modalidad específica 23: El péptido de unión a antígeno aislado de la modalidad 12, que comprende las secuencias SEQ ID NO: 176 y la SEQ ID NO: 160, respectivamente; en donde dicho péptido de unión a antígeno aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II):



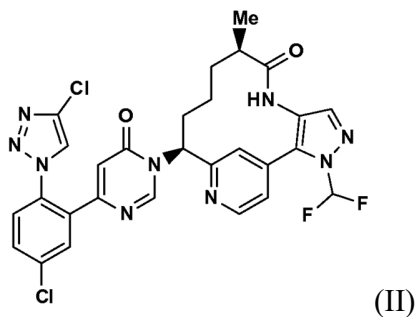
[00032] Modalidad específica 24: Un fragmento Fab en tándem de anticuerpo aislado que comprende las secuencias SEQ ID NO: 176 y la SEQ ID NO: 160; en donde dicho fragmento Fab en tándem de anticuerpo aislado se une específicamente al compuesto de Fórmula (II):



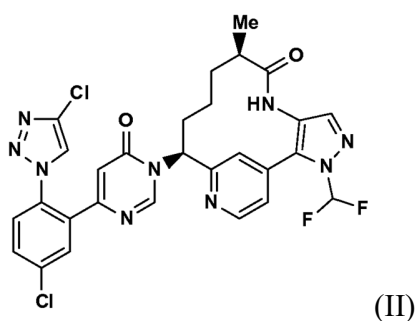
[00033] Modalidad específica 25: El péptido de unión a antígeno aislado de la modalidad 12, que comprende las secuencias SEQ ID NO: 177 y la SEQ ID NO: 160, respectivamente; en donde dicho péptido de unión a antígeno aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II):



[00034] Modalidad específica 26: Un fragmento Fab en tándem de anticuerpo aislado que comprende las secuencias SEQ ID NO: 177 y la SEQ ID NO: 160; en donde dicho fragmento Fab en tándem de anticuerpo aislado se une específicamente al compuesto de Fórmula (II):

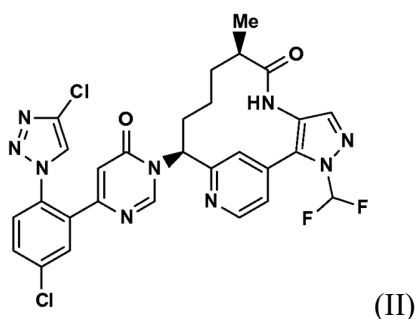


[00035] Modalidad específica 27: El péptido de unión a antígeno aislado de la modalidad 12, que comprende las secuencias SEQ ID NO: 184 y la SEQ ID NO: 162, respectivamente; en donde dicho péptido de unión a antígeno aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II):

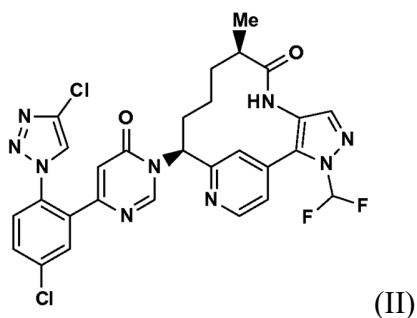


[00036] Modalidad específica 28: Un fragmento Fab en tándem de anticuerpo aislado que comprende las secuencias SEQ ID NO: 184 y la SEQ ID NO: 162;

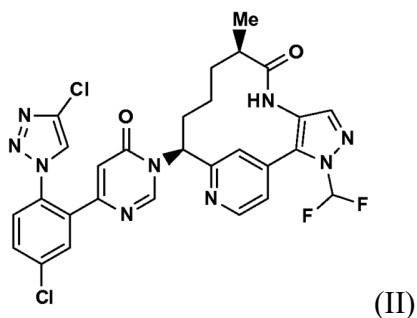
en donde dicho fragmento Fab en tándem de anticuerpo aislado se une específicamente al compuesto de Fórmula (II):



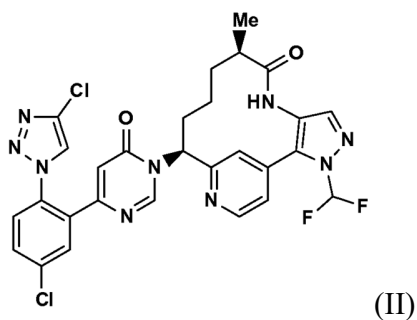
[00037] Modalidad específica 29: El péptido de unión a antígeno aislado de la modalidad 12, que comprende las secuencias SEQ ID NO: 184 y la SEQ ID NO: 163, respectivamente; en donde dicho péptido de unión a antígeno aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II):



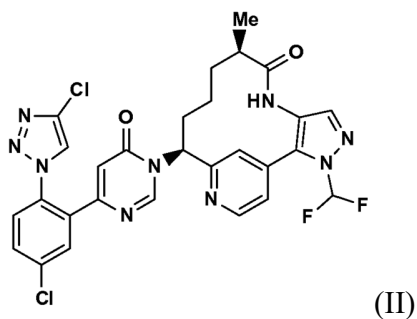
[00038] Modalidad específica 30: Un fragmento Fab en tándem de anticuerpo aislado que comprende las secuencias SEQ ID NO: 184 y la SEQ ID NO: 163; en donde dicho fragmento Fab en tándem de anticuerpo aislado se une específicamente al compuesto de Fórmula (II):



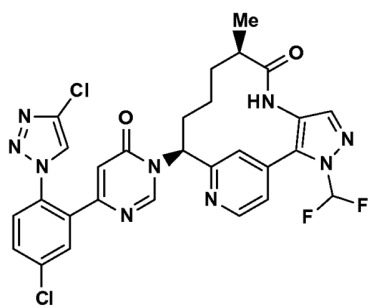
[00039] Modalidad específica 31: El péptido de unión a antígeno aislado de la modalidad 12, que comprende las secuencias SEQ ID NO: 188 y la SEQ ID NO: 165, respectivamente; en donde dicho péptido de unión a antígeno aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II):



[00040] Modalidad específica 32: Un fragmento Fab en tándem de anticuerpo aislado que comprende las secuencias SEQ ID NO: 188 y la SEQ ID NO: 165; en donde dicho fragmento Fab en tándem de anticuerpo aislado se une específicamente al compuesto de Fórmula (II):

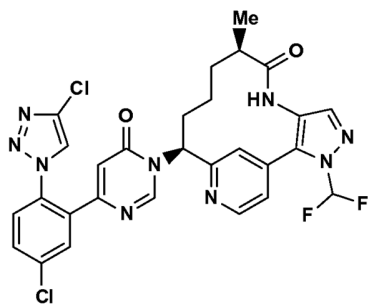


[00041] Modalidad específica 33: El péptido de unión a antígeno aislado de la modalidad 12, que comprende las secuencias SEQ ID NO: 192 y la SEQ ID NO: 161, respectivamente; en donde dicho péptido de unión a antígeno aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II):



(II)

[00042] Modalidad específica 34: Un fragmento Fab en tándem de anticuerpo aislado que comprende las secuencias SEQ ID NO: 192 y la SEQ ID NO: 161; en donde dicho fragmento Fab en tándem de anticuerpo aislado se une específicamente al compuesto de Fórmula (II):



(II)

[00043] Modalidad específica 35: Un polinucleótido aislado que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica el péptido de unión al antígeno o el fragmento Fab del anticuerpo o el fragmento Fab en tándem del anticuerpo de cualquiera de las modalidades 1-34.

[00044] Modalidad específica 36: Un vector aislado que comprende el polinucleótido de la modalidad 35.

[00045] Modalidad específica 37: Una célula huésped aislada que comprende el vector de la modalidad 36.

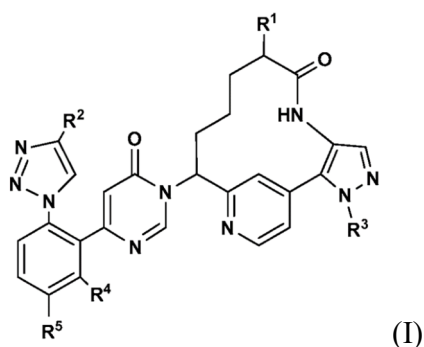
[00046] Modalidad específica 38: Un método para fabricar un péptido de unión a antígeno o un fragmento Fab de anticuerpo o un fragmento Fab en tándem de anticuerpo que comprende (a) cultivar la célula hospedadora de la modalidad 37 en condiciones de cultivo que promueven la producción de proteínas de manera que la célula hospedera produzca el péptido de unión al antígeno o fragmento Fab del anticuerpo o el fragmento Fab en tándem

del anticuerpo, y (b) aislar dicho péptido de unión al antígeno o dicho fragmento Fab del anticuerpo o dicho fragmento Fab en tándem del anticuerpo de dicho cultivo.

[00047] Modalidad específica 39: Un reactivo de detección que comprende el péptido de unión a antígeno aislado o el fragmento Fab de anticuerpo aislado o el fragmento Fab en tándem de anticuerpo aislado de cualquiera de las modalidades 1-34 y un marcador detectable.

[00048] Modalidad específica 40: El reactivo de detección de la modalidad 39, en donde el péptido de unión a antígeno aislado o el fragmento Fab del anticuerpo aislado o el fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado se une al marcador detectable.

[00049] Modalidad específica 41: Un método para reducir el efecto antitrombótico del compuesto de la Fórmula (I) o un estereoisómero o un tautómero del mismo, en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión al antígeno aislado o del fragmento Fab del anticuerpo aislado o el fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado de cualquiera de las modalidades 1-34, en donde:



R¹ es alquilo C₁₋₄;

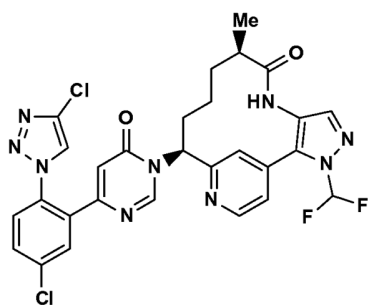
R² se selecciona independientemente de F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₃;

R³ se selecciona independientemente de CF₃, CHF₂, CH₂F, y CH₃;

R⁴ es H; y

R⁵ se selecciona independientemente de F y Cl.

[00050] Modalidad específica 42: El método de la modalidad 41, en donde el compuesto de la Fórmula (I) tiene la Fórmula (II):



(II).

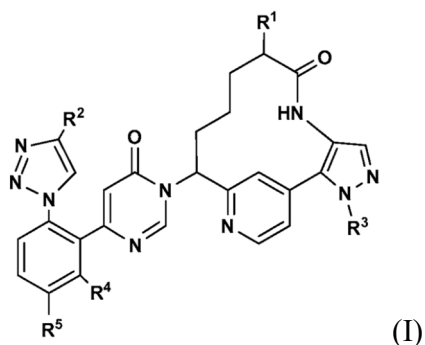
[00051] Modalidad específica 43: El método de la modalidad 41 o 42, en donde la dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión a antígeno aislado o el fragmento Fab del anticuerpo aislado o el fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado comprende el péptido de unión a antígeno o el fragmento Fab del anticuerpo o el fragmento Fab en tándem del anticuerpo en al menos una relación molar de aproximadamente 1:1 a la dosis del compuesto de la fórmula (I) o (II), o una relación molar de al menos aproximadamente 1:1 a la presencia del compuesto de la Fórmula (I) o (II) en el sujeto.

[00052] Modalidad específica 44: El método de cualquiera de las modalidades 41-43, en donde el péptido de unión al antígeno aislado o el fragmento Fab del anticuerpo aislado o el fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado se administra simultáneamente con o después de la administración del compuesto de la Fórmula (I) o (II).

[00053] Modalidad específica 45: El método de cualquiera de las modalidades 41-44, en donde el péptido de unión a antígeno aislado o el fragmento Fab del anticuerpo aislado o el fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado se administra por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea.

[00054] Modalidad específica 46: El método de cualquiera de las modalidades 41-45, en donde el sujeto es un ser humano.

[00055] Modalidad específica 47: Un método para detectar el nivel de un compuesto de la Fórmula (I) o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una muestra biológica, en donde:



R^1 es alquilo C_{1-4} ;

R^2 se selecciona independientemente de F, Cl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_3 ;

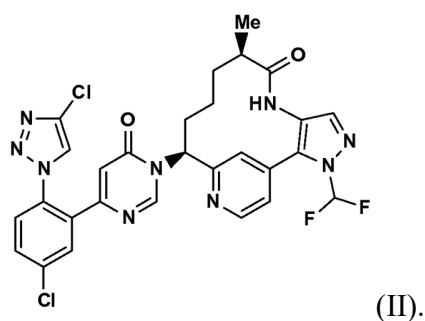
R^3 se selecciona independientemente de CF_3 , CHF_2 , CH_2F , y CH_3 ;

R^4 es H; y

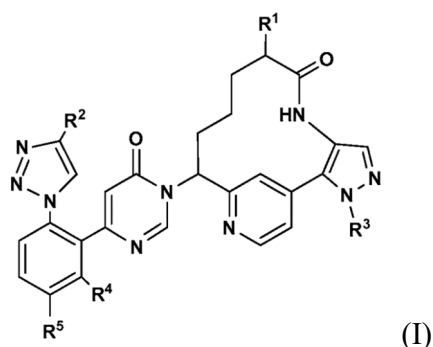
R^5 se selecciona independientemente de F y Cl; el método comprende:

- (a) poner en contacto la muestra biológica con el péptido de unión a antígeno aislado o el fragmento Fab del anticuerpo aislado o el fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado de cualquiera de las modalidades 1-34, y
- (b) detectar el nivel de un complejo unido del compuesto y el péptido de unión al antígeno aislado o el fragmento Fab del anticuerpo aislado o el fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado.

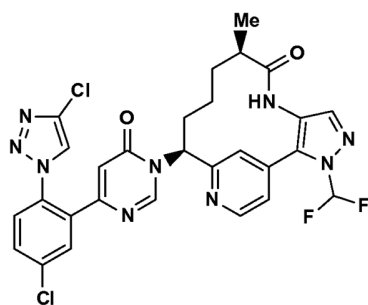
[00056] Modalidad específica 48: El método de la modalidad 47, en donde el compuesto de la Fórmula (I) tiene la Fórmula (II):



[00060] Modalidad específica 52: Un método para unir un compuesto de la Fórmula (I) o un estereoisómero o un tautómero del mismo, en un sujeto que está tomando una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la Fórmula (I) o un estereoisómero o tautómero del mismo, que comprende administrar al sujeto un dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión al antígeno aislado o del fragmento Fab del anticuerpo aislado o del fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-34, en donde



R5 se selecciona independientemente de F y Cl.



(II)

[00062] Modalidad específica 54: El método de cualquiera de las modalidades 52 o 53, en donde la dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión al antígeno aislado o del fragmento Fab del anticuerpo aislado o del fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado comprende el péptido que se une al antígeno o el fragmento Fab del anticuerpo o el fragmento Fab en tándem del anticuerpo en una relación molar de al menos aproximadamente 1:1 a la dosis del compuesto de la Fórmula (I) o (II), o una relación molar de al menos aproximadamente 1:1 a la presencia del compuesto de la Fórmula (I) o (II) en el sujeto.

[00063] Modalidad específica 55: El método de cualquiera de las modalidades 52-54, en donde el péptido de unión al antígeno aislado o el fragmento Fab del anticuerpo aislado o el fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado se administra simultáneamente con o después de la administración del compuesto de la Fórmula (I) o (II).

[00064] Modalidad específica 56: El método de cualquiera de las modalidades 52-55, en donde el péptido de unión al antígeno aislado o el fragmento Fab del anticuerpo aislado o el fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado se administra por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea.

[00065] Modalidad específica 57: El método de cualquiera de las modalidades 52-56, en donde el sujeto es un ser humano.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[00066] Las FIGURAS 1A y 1B representan una comparación de la secuencia del mAb 26D5 con las secuencias de genes V y J de la línea germinal humana más cercanas. La FIGURA 1A: Muestra la secuencia VH de 26D5 en comparación con las secuencias de la línea germinal de IGHV3-53 e IGHJ4. Se muestra la numeración de Kabat. Se muestran las definiciones de Kabat de HCDR2 y HCDR3. Se muestran las definiciones de Kabat y AbM de HCDR1. La Figura 1A

describe las SEQ ID NOS 205, 83 y 220, respectivamente, en orden de aparición. La FIGURA 1B: Muestra la secuencia VK de 26D5 en comparación con las secuencias de la línea germinal de IGKV1-12 e IGKJ4. Se muestra la numeración de Kabat. Se muestran las definiciones de Kabat de CDR. La Figura 1B describe las SEQ ID NOS 206, 98 y 207, respectivamente, en orden de aparición.

[00067] La FIGURA 2 representa las posiciones del mAb 26D5-GV-Q que se aleatorizaron para un escaneo mutacional. La numeración de Kabat se muestra para cada posición aleatorizada en el escaneo mutacional. Se muestra la definición de Kabat para LCDR1-3, HCDR2-3 (pero en la presente faltan los últimos 6 aminoácidos de HCDR2); se muestra la definición de AbM para HCDR1. La Figura 2 describe las SEQ ID NOS 33, 46, 208-209 y 26, respectivamente, en orden de aparición.

[00068] Las FIGURAS 3A-E representan escaneos de mapas de calor de las posiciones del mAb 26D5-GV-Q que indican el efecto de mutaciones en las posiciones indicadas sobre la unión del anticuerpo (favorable, neutral o desfavorable). La FIGURA 3A muestra LCDR1 (SEQ ID NO: 33); la FIGURA 3B muestra LCDR3 (SEQ ID NO: 46); la FIGURA 3C muestra HCDR1 (SEQ ID NO: 208); la FIGURA 3D muestra HCDR2 (SEQ ID NO: 209); la FIGURA 3E muestra HCDR3 (SEQ ID NO: 26).

[00069] Las FIGURAS 4A y 4B representan el alineamiento de las secuencias de aminoácidos de la progenie derivada de la maduración por afinidad del anticuerpo 26D5-GV-Q. Las definiciones de Kabat se utilizan para las CDR y la numeración. La FIGURA 4A muestra la alineación de la región variable de la cadena pesada (SEQ ID NOS 83, 82, 74, 60, 67, 62, 75, 66, 64, 69, 71, 60, 68, 77, 66, 76, 69, 70, 71, 73, 72, 65, 70 y 63, respectivamente, en orden de aparición). La FIGURA 4B muestra la alineación de la región variable de la cadena ligera (SEQ ID NOS 98, 99, 88, 88, 88, 88, 88, 88, 88, 88, 88, 93, 93, 94, 95, 88, 95, 88, 94, 95, 88, 94, 95 y 88, respectivamente, en orden de aparición).

[00070] La FIGURA 5 representa las posiciones del mAb 26D5-295-B08 que fueron aleatorizadas para un escaneo mutacional. La numeración de Kabat se muestra para cada posición aleatorizada en el escaneo mutacional. La Figura 5 describe la SEQ ID NOS 210-215, respectivamente, en orden de aparición.

[00071] Las FIGURAS 6A-F representan escaneos de mapas de calor de las CDR y las posiciones del marco adyacente del mAb 26D5-295-B08 que indican el efecto de las mutaciones

en las posiciones indicadas sobre la unión del anticuerpo (ver FIGURA 3A para una explicación más detallada). La FIGURA 6A muestra LCDR1 (SEQ ID NO: 210); la FIGURA 6B muestra LCDR2 (SEQ ID NO: 211); la FIGURA 6C muestra LCDR3 (SEQ ID NO: 212); la FIGURA 6D muestra HCDR1 (SEQ ID NO: 213); la FIGURA 6E muestra HCDR2 (SEQ ID NO: 214); la FIGURA 6F muestra HCDR3 (SEQ ID NO: 215).

[00072] Las FIGURAS 7A y 7B representan las posiciones de los aminoácidos del mAb 26D5-295-B08 aleatorizados para crear bibliotecas complejas (FIGURA 7A, Biblioteca de Chips Complejos (SEQ ID NOS 216-219, respectivamente, en orden de aparición); FIGURA 7B, Biblioteca Dopada Compleja (SEQ ID NO: 215)).

[00073] Las FIGURAS 8A y 8B representan el alineamiento de las secuencias de aminoácidos de la progenie derivada de la maduración por afinidad del mAb 26D5-295-B08. La definición de Kabat se utiliza para las CDR y la numeración. La FIGURA 8A muestra la alineación de la región variable de la cadena pesada (SEQ ID NOS 83, 82, 60, 54, 52, 54, 60, 53, 61, 56, 59, 57, 57, 58 y 55, respectivamente, en orden de aparición). La FIGURA 8B muestra la alineación de la región variable de la cadena ligera (SEQ ID NOS 98, 99, 88, 86, 84, 87, 91, 85, 89, 89, 88, 92, 90, 88 y 88, respectivamente, en orden de aparición).

[00074] La FIGURA 9 representa los resultados de un ensayo enzimático cromogénico para determinar la cantidad de anticuerpos necesarios para una reversión igual o superior al 50% de la actividad del Compuesto A. La actividad de la actividad enzimática del Factor XIa (eje y) se representó como una función de la concentración de mAb representativos maduros por afinidad (eje x), mientras que las concentraciones del sustrato del factor XIa y el compuesto A se mantuvieron constantes. El gráfico superior muestra datos derivados del uso de la versión de mAb IgG1f del 26D5 precursor (SEQ ID NO: 83 y 98; también denominado en el presente documento P1-072224; indicado como "26D5 mAb" en la figura). El gráfico inferior muestra datos derivados del uso de mAb IgG1f versión de 26D5-296-G07 (SEQ ID NO: 65 y 94; también denominado en el presente documento como P1-073056; indicado como "26D5-296-G07 mAb" en la figura).

[00075] La FIGURA 10 representa un sensograma de resonancia de plasmón de superficie (SPR) que indica la afinidad de unión del mAb precursor 26D5 (P1-072224) (indicado como "mAb 26D5" en la figura) al Compuesto A, medido a diversas concentraciones de compuesto.

- [00076] La FIGURA 11 representa los sensogramas de resonancia de plasmón de superficie (SPR) que indican la afinidad de unión del mAb 26D5-GV-Q (superior), el mAb 26D5-295-B08 (medio) y el fragmento Fab del anticuerpo (inferior) 26D5-295-B08 al COMPUESTO 2, medido a varias concentraciones de mAb/Fab.
- [00077] La FIGURA 12 representa los sensogramas de resonancia de plasmón de superficie (SPR) que indican la afinidad de unión del fragmento Fab (TanFab) en tándem (superior) de anticuerpos 26D5-75616-348-F10-TanFab y del fragmento Fab (TanFab) en tándem (inferior) del anticuerpo 26D5-75214-343 -F06-TanFab al COMPUESTO 5, medido a varias concentraciones de TanFab.
- [00078] La FIGURA 13 muestra los datos de unión competitiva derivados de la transferencia de energía de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) de (A) forma mAb de 26D5-GVR-Q-FT-Fab-LONG, (B) forma mAb de 26D5-295-B08-Fab -LONG y (C) forma mAb de 26D5-75747-348-D07-Fab-LONG, cada una de las cuales se une al COMPUESTO 5.
- [00079] La FIGURA 14 representa los datos de unión competitiva derivados de la transferencia de energía de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET) de los anticuerpos indicados y los fragmentos Fab de anticuerpos, cada uno de los cuales se une al COMPUESTO 5.
- [00080] La FIGURA 15 representa termogramas de DSC de los fragmentos Fab de anticuerpos indicados.
- [00081] La FIGURA 16 representa la estructura determinada por cristalografía del fragmento Fab de anticuerpo 26D5-GVR-Q-FT Fab unido al Compuesto A.
- [00082] La FIGURA 17 representa la estructura determinada por cristalografía del fragmento Fab de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT unido al Compuesto A.
- [00083] La FIGURA 18 representa la reversión de los efectos anticoagulantes del Compuesto A por el fragmento Fab del anticuerpo neutralizante 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT. El tiempo de coagulación del plasma humano (aPTT) se representó gráficamente en función de las concentraciones plasmáticas del Compuesto A y del fragmento Fab del anticuerpo neutralizante 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT.
- [00084] La FIGURA 19 representa que el tiempo de coagulación del plasma humano (aPTT) es una función de la concentración plasmática del Compuesto A no unido,

independientemente de si el fragmento Fab de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT está presente o ausente. El tiempo de coagulación del plasma humano (aPTT) se representó en función de la concentración plasmática del Compuesto A en ausencia (símbolos rellenos) y presencia (símbolos abiertos) del fragmento Fab del anticuerpo neutralizante 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT.

[00085] La FIGURA 20 representa la reversión de los efectos anticoagulantes del Compuesto A por el fragmento Fab del anticuerpo neutralizante 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT. Se administró a conejos una dosis intravenosa del Compuesto A (1 mg/kg), seguida 20 minutos más tarde por una dosis intravenosa del fragmento Fab de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT (160 mg/kg). El tiempo de coagulación del plasma (aPTT) se midió al inicio del estudio, poco antes de la administración del Compuesto A y durante aproximadamente 24 horas después.

[00086] La FIGURA 21 representa la farmacocinética (concentraciones plasmáticas de conejo) del fragmento Fab de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT, Compuesto A y Compuesto A libre resultante de una dosis intravenosa del Compuesto A (1 mg/kg) seguida 20 minutos más tarde mediante una dosis intravenosa del fragmento Fab de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT (160 mg/kg).

[00087] La FIGURA 22 representa la farmacocinética (concentraciones plasmáticas de rata) del fragmento Fab de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT y el fragmento Fab en tándem de anticuerpos 26D5-75616-348-F10-TanFab resultante de dosis intravenosas de 10 mg/kg administradas cada una por infusión durante 10 minutos. Los círculos abiertos/Fab en tándem indican puntos de datos del fragmento Fab en tándem de anticuerpos 26D5-75616-348-F10-TanFab. Los triángulos abiertos/Fab indican puntos de datos del fragmento Fab del anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT.

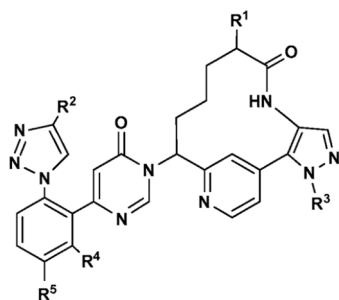
[00088] La FIGURA 23 representa la farmacocinética (concentraciones plasmáticas de conejo) del fragmento Fab en tándem de anticuerpos 26D5-75616-348-F10-TanFab, el Compuesto A y el Compuesto A libre resultante de una dosis intravenosa de Compuesto A de 0,4 mg/kg administrada por infusión durante 10 minutos, seguido 20 minutos más tarde por una dosis intravenosa del fragmento Fab en tándem de anticuerpos 26D5-75616-348-F10-TanFab de 40 mg/kg administrada por infusión durante 10 minutos. Los círculos

cerrados/Fab en tándem indican puntos de datos del fragmento Fab en tándem de anticuerpos 26D5-75616-348-F10-TanFab.

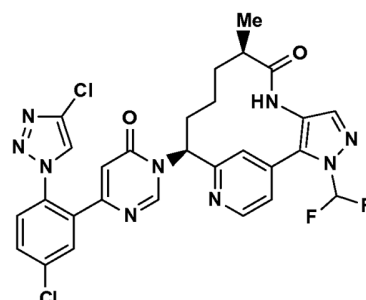
[00089] La FIGURA 24 representa la reversión de los efectos anticoagulantes del Compuesto A por el fragmento Fab en tándem de anticuerpos neutralizantes 26D5-75616-348-F10-TanFab. El tiempo de coagulación del plasma humano (aPTT) se representó como una función de las concentraciones plasmáticas del Compuesto A y del fragmento Fab en tándem de anticuerpos neutralizantes 26D5-75616-348-F10-TanFab. "Fab en tándem" se refiere al fragmento de Fab en tándem de anticuerpos 26D5-75616-348-F10-TanFab.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[00090] La presente invención proporciona nuevos anticuerpos o péptidos de unión a antígeno que se unen a inhibidores selectivos de FXIa y/o inhibidores duales de FXIa y calicreína plasmática. Como se usa en este documento, los inhibidores de FXIa son compuestos establecidos en la Fórmula (I) y tienen la capacidad de inhibir la actividad o función de FXIa. Por consiguiente, en algunas modalidades, el péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, proporcionado en este documento se une específicamente al compuesto establecido en la Fórmula (I) o un estereoisómero o un tautómero del mismo. En algunas modalidades, el R¹ en la Fórmula (I) es alquilo C₁₋₄; R² en la Fórmula (I) se selecciona independientemente de F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₃; el R³ en la Fórmula (I) se selecciona independientemente de CF₃, CHF₂, CH₂F, y CH₃; el R⁴ en la Fórmula (I) es H; y el R⁵ en la Fórmula (I) se selecciona independientemente de F y Cl. En determinadas modalidades, el péptido de unión a antígeno, tal como, pero no se limita a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, proporcionado en el presente documento se une específicamente al compuesto establecido en la Fórmula (II). Como se usa en el presente documento, el término compuesto de la Fórmula (I) o (II) abarca todos los compuestos de la Fórmula (I) o (II), o un estereoisómero o un tautómero del mismo.



(I)



(II)

[00091] En una modalidad específica, el antígeno que será secuestrado por los péptidos de unión a antígeno de la presente invención es el compuesto de la Fórmula (II) (también denominado Compuesto A en el presente documento y conocido como milvexiano).

Milvexian es un agente terapéutico de molécula pequeña, reversible y de acción directa que se une e inhibe la forma activada del Factor XI de coagulación humano (FXIa) con alta afinidad y selectividad. Milvexian tiene el nombre químico (5R,9S)-9-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il) fenil) -6-oxopirimidin-1(6H)-il)-21-(difluorometil)-5-metil-21H-3-aza-1(4,2)-piridina-2(5,4)-pirazolaciclonoan-4-ona. Milvexian y un método de preparación de milvexian se describen en la patente de EE.UU. No. 9.453.018, que se incorpora aquí como referencia en su totalidad.

[00092] Como se usa en este documento, FXIa se refiere a una serina proteasa en la ruta intrínseca involucrada en la regulación de la coagulación sanguínea. La estructura y función fisiológica de FXIa son generalmente bien conocidas en la técnica. Es sintetizado principalmente por hepatocitos y circula en forma de zimógeno, FXI. Luego, FXI es activado fisiológicamente por FXIIa y trombina. Ver Mohammed B., Thromb Res., 161: 94-105 (2018), que se incorpora como referencia.

[00093] Como se usa en el presente documento, el término "péptido de unión a antígeno" se refiere a una proteína o molécula de polipéptido que reconoce y se une específicamente a una molécula diana (es decir, un antígeno). Ejemplos de moléculas diana incluyen, pero no se limitan a, un compuesto de molécula pequeña, proteína, polipéptido, péptido, carbohidrato, polinucleótido, lípido o cualquier porción o combinación de los anteriores.

[00094] En algunas modalidades, el péptido de unión a antígeno de la presente invención es un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo, como, pero sin limitarse a, (Fab), Fab', F(ab')₂, Fd, Fv de cadena sencilla o scFv, Fv unido por disulfuro, dominio V-NAR, IgNar,

intracuerpo, IgGACH2, minicuerpo, F(ab')₃, tetracuerpo, triacuerpo, diacuerpo, anticuerpo de dominio único, DVD-Ig, Fcab, mAb², (scFv)₂, scFv- Fc, o un tándem Fab.

[00095] En algunas modalidades, los péptidos de unión a antígeno, ej., el anticuerpo o el fragmento Fab, de la presente invención pueden aislarse. Como se usa en el presente documento, el término "aislado" significa que el ácido nucleico, péptido o proteína se elimina de su entorno nativo, por ejemplo, de una célula u organismo que lo produce, o de un fluido en el que el ácido nucleico, péptido o proteína se produce de forma natural. Para péptidos o proteínas con nuevas secuencias de aminoácidos de origen no natural, un péptido o proteína "aislado" significa que la proteína o péptido se ha eliminado de la célula manipulada que produce el péptido o proteína. Para los fines de la presente invención, el péptido o la proteína todavía se puede considerar como aislado si el péptido o la proteína es un componente de una mezcla o composición, ej., una formulación farmacéutica, siempre que la proteína o el péptido no se encuentre dentro de la célula que produce el péptido o proteína y no se encuentre de otro modo en su entorno nativo.

[00096] En una modalidad específica de la presente invención, se proporciona un Fab como péptido de unión al antígeno. Como se usa en este documento, el término "Fab" o "fragmento Fab de anticuerpo" es un término bien conocido y se refiere a la región en un anticuerpo de longitud completa que se une a antígenos. En algunas modalidades, un fragmento Fab de anticuerpo está compuesto por al menos la cadena ligera de longitud completa y la porción de extremo N-terminal de la cadena pesada. Como se usa en este documento, la cadena ligera de longitud completa comprende al menos la región constante de cadena ligera (CL) y la región variable de cadena ligera (VL); y la porción de extremo N-terminal de la cadena pesada comprende al menos el dominio CH1 de la región constante de cadena pesada y la región variable de cadena pesada (VH).

[00097] En una modalidad específica de la presente invención, se proporciona un Fab en tándem como péptido de unión a antígeno. Un Fab en tándem, como se proporciona en el presente documento, comprende al menos una porción de extremo N-terminal de la cadena pesada (VH-CH1) y al menos una cadena ligera de longitud completa (VL-CL). En algunas modalidades, el Fab en tándem proporcionado en este documento comprende dos o más porciones de extremo N-terminal de la cadena pesada unidas a través de un enlazador (ej., VH-CH1-enlazador-CH1-VH o VH-CH1-enlazador-VH-CH1), cada uno emparejado con una

cadena ligera de longitud completa (VL-CL). En una modalidad de ejemplo, el Fab en tándem proporcionado en este documento comprende dos porciones de extremo N-terminal de las cadenas pesadas unidas a través de un enlazador (ej., VH-CH1-enlazador-CH1-VH o VH-CH1-enlazador-VH-CH1), cada uno emparejado con una cadena ligera de longitud completa (VL-CL). En algunas modalidades, el enlazador es un enlazador polipeptídico. En la Tabla 4 de la presente invención se proporcionan ejemplos de Fab en tándem. Los términos "Fab en tándem", "fragmento de Fab en tándem de anticuerpos" y "fragmento de TanFab de anticuerpos" se usan indistintamente en el presente documento.

[00098] Una "región variable" de un anticuerpo es un término bien conocido en la técnica y se refiere al final de la cadena ligera o las cadenas pesadas que contribuyen a la especificidad de un anticuerpo para unirse a su antígeno. Los términos "región variable de cadena pesada", "cadena pesada variable" y "VH" se usan indistintamente y se refieren al final de la cadena pesada que contribuye a la especificidad de un anticuerpo para unirse a su antígeno. Asimismo, los términos "región variable de cadena ligera", "cadena ligera variable" y "VL" se utilizan indistintamente y se refieren al final de la cadena ligera que contribuye a la especificidad de un anticuerpo para unirse a su antígeno.

[00099] Las regiones variables de la cadena pesada y de la cadena ligera generalmente constan de cuatro regiones marco (FR) conectadas por tres regiones determinantes de complementariedad (CDR), también conocidas como regiones hipervariables. Las CDR en cada cadena se mantienen juntas en estrecha proximidad por las FR y, con las CDR de la otra cadena, contribuyen a la formación del dominio de unión al antígeno de los anticuerpos. Las técnicas para determinar las CDR se conocen generalmente en la técnica. Por ejemplo, existen al menos dos técnicas para determinar las CDR: (1) un enfoque basado en la variabilidad de secuencia entre especies; y (2) un enfoque basado en estudios cristalográficos de complejos antígeno-anticuerpo. Además, en ocasiones se utilizan combinaciones de estos dos enfoques en la técnica para determinar las CDR. Las CDR de cada cadena se numeran CDR1, CDR2 y CDR3 numeradas en la dirección desde el extremo amino terminal hasta el extremo carboxi terminal.

[000100] Una "región constante" de un anticuerpo es un término de la técnica bien conocido y se refiere a la parte del anticuerpo que es relativamente constante en la secuencia de aminoácidos entre diferentes moléculas de anticuerpo. Normalmente, la región constante

de la cadena pesada se compone de tres regiones distintas, denominadas CH1, CH2 y CH3, numeradas en la dirección desde el extremo amino terminal (N-terminal) hasta el extremo carboxi terminal (C-terminal). Una cadena ligera típica tiene solo una región constante, denominada CL. La región constante de un anticuerpo determina su función efectora particular. Un experto en la técnica comprenderá fácilmente la terminología y las características estructurales de las regiones constantes de anticuerpos.

[000101] En algunas modalidades, el péptido de unión a antígeno abarca cualquier molécula polipeptídica modificada que comprenda al menos un sitio de reconocimiento de antígeno siempre que la molécula polipeptídica modificada muestre la actividad de unión a antígeno deseada. Los péptidos de unión a antígeno proporcionados en el presente documento pueden o no estar conjugados con otras moléculas, tales como toxinas, radioisótopos, marcadores fluorescentes, etc.

[000102] Como se usa en este documento, el término "anticuerpo" es un término de la técnica bien conocido y se refiere a una molécula de inmunoglobulina que reconoce y se une específicamente a una molécula diana a través de al menos un sitio de reconocimiento de antígeno dentro de al menos una porción de la región variable de la molécula de inmunoglobulina. La estructura de un anticuerpo se conoce generalmente en la técnica y, a menudo, se compone de al menos dos cadenas pesadas de longitud completa. La mayoría de los anticuerpos, con la excepción más notable de los anticuerpos de camélidos, se componen de al menos dos cadenas pesadas de longitud completa y al menos dos cadenas ligeras de longitud completa. Como se usa en este documento, un anticuerpo abarca anticuerpos policlonales, anticuerpos monoclonales (también denominados en este documento "mAb"), anticuerpos multiespecíficos como anticuerpos biespecíficos generados a partir de al menos dos anticuerpos, anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados, anticuerpos humanos y anticuerpos no humanos. Un "anticuerpo" como se usa en este documento puede ser cualquiera de las cinco clases principales de inmunoglobulinas: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, o subclases (isotipos) de las mismas (ej., IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 e IgA2), según la identidad de sus dominios constantes de cadena pesada denominados alfa, delta, épsilon, gamma y mu, respectivamente. Las diferentes clases de inmunoglobulinas tienen estructuras de subunidades y configuraciones tridimensionales diferentes y bien conocidas.

[000103] El sistema de numeración de Kabat se usa generalmente cuando se hace referencia a un residuo en el dominio variable de la cadena pesada o en los dominios variables de la cadena ligera (aproximadamente los residuos 1-107 de la cadena ligera y los residuos 1-113 de la cadena pesada). *Ver* Kabat, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5ª Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (1991). Los residuos de las CDR que interactúan con el antígeno también pueden determinarse mediante estudios cristalográficos de complejos antígeno-anticuerpo.

[000104] Los términos "polipéptido", "péptido" y "proteína" se usan indistintamente en el presente documento para referirse a polímeros de aminoácidos de cualquier longitud. El polímero de aminoácidos puede ser lineal o ramificado, puede comprender aminoácidos modificados y puede estar interrumpido por no aminoácidos. Los términos también abarcan un polímero de aminoácidos que ha sido modificado de forma natural o por intervención. En algunas modalidades, el polímero de aminoácidos se modifica mediante la formación de enlaces disulfuro, glicosilación, lipidación, acetilación, fosforilación o cualquier otra manipulación o modificación. En algunas modalidades, el polímero de aminoácidos se modifica mediante conjugación con un componente de marcado. También se incluyen dentro de la definición péptidos que contienen uno o más análogos de un aminoácido conocido en la técnica, así como aminoácidos no naturales.

[000105] El término "se une específicamente a" (o "unión específica") es bien conocido en la técnica y generalmente significa que la porción de unión a antígeno de un péptido de unión a antígeno, tal como, pero no limitado a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, reconoce específicamente un antígeno a través de su dominio de unión al antígeno, y que la unión implica al menos alguna complementariedad entre el dominio de unión al antígeno y el antígeno. De acuerdo con esta definición, se dice que el péptido de unión al antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, se "une específicamente" al epítipo de un antígeno, a través de su dominio de unión a antígeno, más fácilmente de lo que se uniría a un antígeno aleatorio no relacionado.

[000106] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la presente invención comprende las combinaciones de las secuencias CDR VH y VL proporcionadas en la Tabla 1. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la presente invención proporcionado en este documento se une específicamente a los inhibidores de

FXIa descritos en este documento, tales como, pero sin limitarse a, los inhibidores de FXIa de la Fórmula (I), y comprende CDR de VH y VL en donde cada CDR independientemente tiene hasta cuatro (es decir, 0, 1, 2, 3 o 4) sustituciones conservadoras de aminoácidos de la CDR correspondiente descrita en la Tabla 1.

Tabla 1: Secuencias de aminoácidos de CDR de cadena pesada (VH) y cadena ligera (VL) variable

Nombre de Fab/mAb	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
26D5-75229-343-A10	SNAMS (SEQ ID NO: 1)	YIYPGGRTYYADS VKG (SEQ ID NO: 13)	AGFGGPDY (SEQ ID NO: 23)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANQFPLT (SEQ ID NO: 44)
26D5-75214-343-F06	SNAMS (SEQ ID NO: 1)	FIYPGGRTYYADS VKG (SEQ ID NO: 14)	AGFGGPDY (SEQ ID NO: 23)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANEFPLT (SEQ ID NO: 45)
26D5-75202-343-A09	SNAMS (SEQ ID NO: 1)	YIYPGGRTYYADS VKG (SEQ ID NO: 13)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQGIYSNL A (SEQ ID NO: 30)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANEFPLT (SEQ ID NO: 45)
26D5-75203-343-B09	SNAMS (SEQ ID NO: 1)	YIYPGGRTYYADS VKG (SEQ ID NO: 13)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASTLQS (SEQ ID NO: 39)	QQANEFPLT (SEQ ID NO: 45)
26D5-75616-348-F10	SNAMS (SEQ ID NO: 1)	FIYPGGRTYYADS VKG (SEQ ID NO: 14)	AEFGLEDI (SEQ ID NO: 25)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-75768-348-A10	SNAVS (SEQ ID NO: 2)	YIYPGGRTYYADS VKG (SEQ ID NO: 13)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQGISSNN Q (SEQ ID NO: 31)	YASSLQS (SEQ ID NO: 40)	QQGNEFPLT (SEQ ID NO: 47)
26D5-75747-348-D07	SNAFS (SEQ ID NO: 3)	YIYSGGRTYYADS VKG (SEQ ID NO: 15)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQGISSQV A (SEQ ID NO: 32)	YASSLQS (SEQ ID NO: 40)	QQGNEFPLT (SEQ ID NO: 47)
26D5-75602-348-F04	SNQFS (SEQ ID NO: 4)	YFYPGGRTYYADS VKG (SEQ ID NO: 16)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)

Nombre de Fab/mAb	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
26D5-75576-348-B03	SNDMS (SEQ ID NO: 5)	YIYSGGRITYYADS VKG (SEQ ID NO: 15)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-75017-343-F04	SNAMS (SEQ ID NO: 1)	FIYPGGRTYYADS VKG (SEQ ID NO: 14)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-75592-348-A04	SNAIA (SEQ ID NO: 6)	YIYPGGRTYYADS VKG (SEQ ID NO: 13)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQGISSNN Q (SEQ ID NO: 31)	YASSLQS (SEQ ID NO: 40)	QQGNEFPLT (SEQ ID NO: 47)
26D5-75746-348-C07	SNAFS (SEQ ID NO: 3)	YIYSGGRITYYADS VKG (SEQ ID NO: 15)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQGISSQV A (SEQ ID NO: 32)	PASNLWS (SEQ ID NO: 41)	QQANNFPLT (SEQ ID NO: 48)
26D5-296-A07	SNAMS (SEQ ID NO: 1)	FIYPGGRTYYADS VKG (SEQ ID NO: 14)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQGISSWL A (SEQ ID NO: 33)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQHNSFPLT (SEQ ID NO: 49)
26D5-295-B08	SNAMS (SEQ ID NO: 1)	FIYPGGRTYYADS VKG (SEQ ID NO: 14)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-295-C08	SNAMS (SEQ ID NO: 1)	FIYPGGRTYYADS VKG (SEQ ID NO: 14)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-296-H03	SNAMS (SEQ ID NO: 1)	FIYPGGRTYYADS VKG (SEQ ID NO: 14)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-295-F07	ENAMS (SEQ ID NO: 7)	FIYSGGRITYYADS VKG (SEQ ID NO: 17)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-296-G07	ENYMS (SEQ ID NO: 8)	FIYSGGRITYYADS VKG (SEQ ID NO: 17)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQYISSNL A (SEQ ID NO: 34)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)

Nombre de Fab/mAb	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
26D5-295-E07	SNAMS (SEQ ID NO: 1)	FIYSGGRITYYADS VKG (SEQ ID NO: 17)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-296-C08	SNAMS (SEQ ID NO: 1)	FIYSGGRITYYADS VKG (SEQ ID NO: 17)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQYIESNL A (SEQ ID NO: 35)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-295-C07	SNAMS (SEQ ID NO: 1)	FIYSGGRITYYADS VKG (SEQ ID NO: 17)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-296-B07	SNAMS (SEQ ID NO: 1)	FIYSGGRITYYADS VKG (SEQ ID NO: 17)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQGISSWL A (SEQ ID NO: 33)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQHNSFPLT (SEQ ID NO: 49)
26D5-295-G07	SNYMS (SEQ ID NO: 9)	FIYPGGRITYYADS VKG (SEQ ID NO: 14)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-296-D08	SNYMS (SEQ ID NO: 9)	FIYPGGRITYYADS VKG (SEQ ID NO: 14)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQYIESNL A (SEQ ID NO: 35)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-296-F03	SNYMS (SEQ ID NO: 9)	FIYSGGRITYYADS VKG (SEQ ID NO: 17)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-296-G08	SNYMS (SEQ ID NO: 9)	FIYSGGRITYYADS VKG (SEQ ID NO: 17)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQYIESNL A (SEQ ID NO: 35)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-295-H07	SNYMS (SEQ ID NO: 9)	FIYSGGRITYYADS VKG (SEQ ID NO: 17)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-296-F07	SNYMS (SEQ ID NO: 9)	FIYSGGRITYYADS VKG (SEQ ID NO: 17)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQYISSNL A (SEQ ID NO: 34)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)

Nombre de Fab/mAb	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
26D5-296-G03	SNYMS (SEQ ID NO: 9)	FIYPGGRTYYADS VKG (SEQ ID NO: 14)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-296-F08	SNYMS (SEQ ID NO: 9)	FIYPGGRTYYADS VKG (SEQ ID NO: 18)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQYIESNL A (SEQ ID NO: 35)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-295-A08	ENYMS (SEQ ID NO: 8)	FIYPGGRTYYADS VKG (SEQ ID NO: 14)	AGFGGGDY (SEQ ID NO: 24)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-295-D07	ENYMS (SEQ ID NO: 8)	FIYSGGRTYYADS VKG (SEQ ID NO: 17)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-296-D03	SNYMS (SEQ ID NO: 9)	FIYSGGETFYADS VKG (SEQ ID NO: 19)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQGISSNL A (SEQ ID NO: 29)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-296-C07	SNYMS (SEQ ID NO: 9)	FIYSGGRTYYADS VKG (SEQ ID NO: 17)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQYISSNL A (SEQ ID NO: 34)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
9C8-VGSKE	SGYYWG (SEQ ID NO: 10)	SIYHSGNTYYSPS LQS (SEQ ID NO: 20)	GGDFDILTGY KGWFE (SEQ ID NO: 27)	RASQGISSAL A (SEQ ID NO: 36)	DASSLES (SEQ ID NO: 42)	QQFNSYPQT (SEQ ID NO: 50)
1H2-K	SGHYWS (SEQ ID NO: 11)	GIYHSGTTYNPS LKS (SEQ ID NO: 21)	DGYDILTGY NQYFQH (SEQ ID NO: 28)	RASQSVSSSY LA (SEQ ID NO: 37)	GASSRAT (SEQ ID NO: 43)	QQYGSSPFT (SEQ ID NO: 51)
24H1-GQTV	RNYMS (SEQ ID NO: 12)	FIYSGGSTYYADS VKG (SEQ ID NO: 22)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQGISSWL A (SEQ ID NO: 33)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)

Nombre de Fab/mAb	VH-CDR1	VH-CDR2	VH-CDR3	VL-CDR1	VL-CDR2	VL-CDR3
26D5-GVR-Q-FT	RNYMS (SEQ ID NO: 12)	FIYSGGRTYYADS VKG (SEQ ID NO: 17)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQGISSWL A (SEQ ID NO: 33)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-GVR-H	RNYMS (SEQ ID NO: 12)	FIYSGGRTYYADS VKG (SEQ ID NO: 17)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQGISSWL A (SEQ ID NO: 33)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5-GV-Q	SNYMS (SEQ ID NO: 9)	FIYSGGRTYYADS VKG (SEQ ID NO: 17)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQGISSWL A (SEQ ID NO: 33)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)
26D5	SNYMS (SEQ ID NO: 9)	FIYSGGRTYYADS VKG (SEQ ID NO: 17)	GGFGGGDY (SEQ ID NO: 26)	RASQGISSWL A (SEQ ID NO: 33)	AASSLQS (SEQ ID NO: 38)	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 46)

[000107] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la presente invención comprende las combinaciones de secuencias de aminoácidos VH y VL proporcionadas en la Tabla 2. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la presente invención comprende las combinaciones de secuencias de aminoácidos de cadena pesada parcial y secuencias de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa proporcionadas en la Tabla 3. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la presente invención comprende las combinaciones de secuencias de aminoácidos de cadena pesada parcial en tándem y secuencias de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa proporcionadas en la Tabla 4.

[000108] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la presente invención comprende una o más de las cadenas ligeras variables individuales o cadenas pesadas variables descritas en el presente documento. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la presente invención comprende tanto una cadena ligera variable como una cadena pesada variable descritas en el presente documento. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la presente invención comprende una cadena pesada variable, emparejada con una cadena ligera variable descrita en el presente documento. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la presente invención comprende más de una cadena pesada variable, cada una emparejada con una cadena ligera variable descrita en el presente documento. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la presente invención comprende dos cadenas pesadas variables, cada una emparejada con una cadena ligera variable descrita en el presente documento.

[000109] La presente invención también abarca anticuerpos o fragmentos de anticuerpos que comprenden secuencias VH y VL que son al menos aproximadamente 80%, 85%, 89%, 90%, 95% o 99% idénticas a las secuencias VH y VL descritas aquí en la Tabla 2.

Tabla 2: Secuencias de aminoácidos de cadena variable de cadena pesada y cadena ligera (las porciones subrayadas son las CDR y las porciones no subrayadas son las regiones marco)

Nombre de Fab/mAb	Dominio Variable de Cadena Pesada (VH)	Dominio Variable de Cadena Ligera (VL)
26D5-75229-343-A10	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQ APGKGLEWVS <u>YIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN</u> SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPDYWGGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 52)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANQFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 84)
26D5-75214-343-F06	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQ APGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPDYWGGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 53)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANEFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 85)
26D5-75202-343-A09	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQ APGKGLEWVS <u>YIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN</u> SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 54)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGIYSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANEFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 86)
26D5-75203-343-B09	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQ APGKGLEWVS <u>YIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN</u> SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 54)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANEFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 87)
26D5-75616-348-F10	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQ APGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAEFGLEDIWGGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 55)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 88)
26D5-75768-348-A10	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAVSIVRQ APGKGLEWVAYIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCTIGFGGGDYWGQGLVTVSS (SEQ ID NO: 56)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNNQWYQQ KPGKAPKLLIYYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGNEFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 89)
26D5-75747-348-D07	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAFSWVRQ APGKGLEWVS <u>YIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN</u> SKNTL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSQVAWYQQ KPGKAPKLLIYYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS

Nombre de Fab/mAb	Dominio Variable de Cadena Pesada (VH)	Dominio Variable de Cadena Ligera (VL)
	YLQMNSLRAEDTAVYYCAAAGFGGGDYWGQGT ¹ LVTVSS (SEQ ID NO: 57)	SLQPEDFATYYCQQGNEFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 90)
26D5-75602-348-F04	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNQFSWVRQAPGKGLEWVSFYPPGGRTYYADSVKGRFTISRDN ² SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGFGGGDYWGQGT ¹ LVTVSS (SEQ ID NO: 58)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 88)
26D5-75576-348-B03	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNDMSYVRQAPGKGLEWVAYIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN ² SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVTAGFGGGDYWGQGT ¹ LVTVSS (SEQ ID NO: 59)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 88)
26D5-75017-343-F04	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAPGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN ² SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT ¹ LVTVSS (SEQ ID NO: 60)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWWQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 91)
26D5-75592-348-A04	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAIAWVRQAPGKGLEWVAYIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN ² SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVTAGFGGGDYWGQGT ¹ LVTVSS (SEQ ID NO: 61)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNNQWYQQKPGKAPKLLIYYASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGNEFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 89)
26D5-75746-348-C07	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAFSWVRQAPGKGLEWVSYIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN ² SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAAGFGGGDYWGQGT ¹ LVTVSS (SEQ ID NO: 57)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSQVAWYQQKPGKAPKLLIYPASNLSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANNFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 92)
26D5-296-A07	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAPGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN ² SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT ¹ LVTVSS (SEQ ID NO: 60)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHNSFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 93)
26D5-295-B08	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAPGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN ² SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT ¹ LVTVSS (SEQ ID NO: 60)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 88)
26D5-295-C08	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNAMSWVRQAPGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN ² SKNTL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTIS

Nombre de Fab/mAb	Dominio Variable de Cadena Pesada (VH)	Dominio Variable de Cadena Ligera (VL)
	YLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDYWGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO: 62)	SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 88)
26D5-296-H03	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAPGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDYWGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO: 63)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTTCRASQGISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 88)
26D5-295-F07	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSENAMSWVRQAPGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDYWGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO: 64)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTTCRASQGISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 88)
26D5-296-G07	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSENYMSWVRQAPGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO: 65)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTTCRASQYISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 94)
26D5-295-E07	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNAMSWVRQAPGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDYWGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO: 66)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTTCRASQGISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 88)
26D5-296-C08	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNAMSWVRQAPGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDYWGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO: 66)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTTCRASQYIESNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 95)
26D5-295-C07	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAPGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDYWGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO: 67)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTTCRASQGISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 88)
26D5-296-B07	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNAMSWVRQAPGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO: 68)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTTCRASQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQHNSFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 93)
26D5-295-G07	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTTCRASQGISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS

Nombre de Fab/mAb	Dominio Variable de Cadena Pesada (VH)	Dominio Variable de Cadena Ligera (VL)
	YLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDYWGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO: 69)	SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 88)
26D5-296-D08	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQ APGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDYWGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO: 69)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQYIESNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 95)
26D5-296-F03	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNYMSWVRQ APGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO: 70)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 88)
26D5-296-G08	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNYMSWVRQ APGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO: 70)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQYIESNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 95)
26D5-295-H07	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQ APGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO: 71)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 88)
26D5-296-F07	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQ APGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO: 71)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQYISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 94)
26D5-296-G03	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNYMSWVRQ APGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO: 72)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 88)
26D5-296-F08	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQ APGKGLEWVSFIYPGGETYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDYWGQGTTLVTVSS (SEQ ID NO: 73)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQYIESNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 95)
26D5-295-A08	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSEN YMSWVRQ APGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS

Nombre de Fab/mAb	Dominio Variable de Cadena Pesada (VH)	Dominio Variable de Cadena Ligera (VL)
	YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 74)	SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 88)
26D5-295-D07	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSENYMSWVRQAPGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 75)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTTCRASQGISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 88)
26D5-296-D03	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSFIYSGGETFYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 76)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTTCRASQGISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 88)
26D5-296-C07	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGITVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 77)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTTCRASQYISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 94)
9C8-VGSKE	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYHSGNTYYSPSLQSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDFDILTGYKGFEPWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 78)	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTTTCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNSYPQTFGQGKVEIK (SEQ ID NO: 96)
1H2-K	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGHYWSWIRQPPGKGLEWIGGIYHSGTTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGYDILTGYYNQYFQHWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 79)	EIVLTQSPGTLSTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFTFGPGTKVDIK (SEQ ID NO: 97)
24H1-GQTV	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSRNYMSWVRQAPGKGLEWVSFIYSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 80)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTTCRASQGISSWLAWYQH KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 98)
26D5-GVR-Q-FT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSRNYMSWVRQAPGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 81)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTTCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 99)
26D5-GVR-H	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSRNYMSWVRQAPGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDYWGQGLTVTVSS (SEQ ID NO: 82)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTTCRASQGISSWLAWYQH KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK (SEQ ID NO: 100)

Nombre de Fab/mAb	Dominio Variable de Cadena Pesada (VH)	Dominio Variable de Cadena Ligera (VL)
	YLQMNSLRAEDTAVYYCARGG <u>FGGGDYWG</u> QGTTLVTVSS (SEQ ID NO: 81)	SLQPEDFATYYC <u>QQANSFPLTF</u> GGGKVEIK (SEQ ID NO: 98)
26D5-GV-Q	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQ APGKGLEWVSFIYSGGRYYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGG <u>FGGGDYWG</u> QGTTLVTVSS (SEQ ID NO: 82)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTTCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYC <u>QQANSFPLTF</u> GGGKVEIK (SEQ ID NO: 99)
26D5	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQ APGKGLEWVSFIYSGGRYYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAMYYCARGG <u>FGGGDYWG</u> QGTTLVTVSS (SEQ ID NO: 83)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTTCRASQGISSWLAWYQH KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYC <u>QQANSFPLTF</u> GGGKVEIK (SEQ ID NO: 98)

[000110] La presente invención también abarca anticuerpos o fragmentos de anticuerpos que comprenden secuencias de aminoácidos de cadena pesada parcial y secuencias de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa que son al menos aproximadamente 80%, 85%, 89%, 90%, 95% o 99% idénticas a las secuencias de aminoácidos de cadena pesada parcial y las secuencias de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa descritas aquí en la Tabla 3. La presente invención también abarca anticuerpos o fragmentos de anticuerpos, ej., fragmentos Fab de anticuerpos, que comprenden, consisten esencialmente en, o consisten en cualquiera de la porción de extremo N-terminal de las cadenas pesadas en la Tabla 3 en combinación con cualquiera de las cadenas ligeras de longitud completa en la Tabla 3. La presente invención también abarca anticuerpos o fragmentos de anticuerpos, ej., fragmentos Fab de anticuerpos, que comprenden, consisten esencialmente en, o consisten en cualquiera de los pares indicados de una porción de extremo N-terminal de la cadena pesada en la Tabla 3 y una cadena ligera de longitud completa en la Tabla 3. La presente invención también abarca anticuerpos o fragmentos de anticuerpos, ej., fragmentos Fab de anticuerpos, que comprenden, consisten esencialmente en, o consisten en la secuencia de la SEQ ID NO: 106 y la secuencia de SEQ ID NO: 164. La presente invención también abarca anticuerpos o fragmentos de anticuerpos, ej., fragmentos Fab de anticuerpos, que comprenden la secuencia de la SEQ ID NO: 106 y la secuencia de SEQ ID NO: 164. La presente invención también incluye anticuerpos o fragmentos de anticuerpos, ej., fragmentos Fab de anticuerpos, que consisten esencialmente en la secuencia de la SEQ ID NO: 106 y la secuencia de SEQ ID NO: 164. La presente invención también incluye anticuerpos o fragmentos de anticuerpos, ej., fragmentos Fab de anticuerpos, que consisten en la secuencia de la SEQ ID NO: 106 y la secuencia de SEQ ID NO: 164.

Tabla 3: Secuencias Fab (las porciones sin negrita son las regiones variables con las CDR subrayadas y las regiones de estructura no subrayadas; los aminoácidos en negrita son las regiones constantes para cada una de las porciones de cadena pesada y ligera del Fab)

Nombre de Fab/mAb	Porción de Extremo N-terminal de Cadena Pesada	Cadena Ligera de Longitud Completa
26D5-75229-343-A10-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAPGKGLEWVS ^{YIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN} SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPDYWGQGT ^{LVT} VSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSC (SEQ ID NO: 100)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANQFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY P RE AKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSK STYSLSS TLT LSKADY E KHK VYACEVTHQGLSSPVT KS FNRGEC (SEQ ID NO: 160)
26D5-75229-343-A10-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAPGKGLEWVS ^{YIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN} SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPDYWGQGT ^{LVT} VSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTH (SEQ ID NO: 101)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANQFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY P RE AKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSK STYSLSS TLT LSKADY E KHK VYACEVTHQGLSSPVT KS FNRGEC (SEQ ID NO: 160)
26D5-75214-343-F06-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAPGKGLEWVS ^{FIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN} SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPDYWGQGT ^{LVT} VSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSC (SEQ ID NO: 102)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANQFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY P RE AKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSK STYSLSS TLT LSKADY E KHK VYACEVTHQGLSSPVT KS FNRGEC (SEQ ID NO: 161)
26D5-75214-343-F06-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAPGKGLEWVS ^{FIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN} SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPDYWGQGT ^{LVT} VSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANQFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY P RE AKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSK STYSLSS TLT LSKADY E KHK

Nombre de Fab/mAb	Porción de Extremo N-terminal de Cadena Pesada	Cadena Ligera de Longitud Completa
	TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO:103)	VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:161)
26D5-75202-343-A09-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAPGKGLEWVS YIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO:104)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANEFPLTFGGG TKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLS SSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:162)
26D5-75202-343-A09-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAPGKGLEWVS YIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO:105)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANEFPLTFGGG TKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLS SSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:162)
26D5-75203-343-B09-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAPGKGLEWVS YIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO:104)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANEFPLTFGGG TKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLS SSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:163)
26D5-75203-343-B09-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAPGKGLEWVS YIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO:105)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAAS TLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANEFPLTFGGG TKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDS TYSLS SSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO:163)
26D5-75616-	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAPGKGLEWVS FIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS

Nombre de Fab/mAb	Porción de Extremo N-terminal de Cadena Pesada	Cadena Ligera de Longitud Completa
348-F10-Fab-SHORT	YLQMNSLRAEDTAVYYCARAEFGLEDIWQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 106)	SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-75616-348-F10-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQ APGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAEFGLEDIWQGTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 107)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-75768-348-A10-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAVSIVRQ APGKGLEWVAYIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCTIGGFGGGDYWGQTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 108)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNNQWYQQ KPGKAPKLLIYYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGNEFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 165)
26D5-75768-348-A10-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAVSIVRQ APGKGLEWVAYIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCTIGGFGGGDYWGQTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 109)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNNQWYQQ KPGKAPKLLIYYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGNEFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 165)
26D5-75747-348-D07-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAFSWVRQ APGKGLEWVSYYISGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCAAAGFGGGDYWGQTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSQVAWYQQ KPGKAPKLLIYYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGNEFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK

Nombre de Fab/mAb	Porción de Extremo N-terminal de Cadena Pesada	Cadena Ligera de Longitud Completa
	TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 110)	VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 166)
26D5-75747-348-D07-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAFSWVRQAPGKGLEWVS ^Y IYSGGR ^{TY} YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAAGFGGGDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 111)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSQVAWYQQKPGKAPKLLIYYASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQGNEFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 166)
26D5-75602-348-F04-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNQFSWVRQAPGKGLEWVS ^Y FYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGFGGGDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 112)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-75602-348-F04-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNQFSWVRQAPGKGLEWVS ^Y FYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAGFGGGDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 113)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-75576-348-B03-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNDMSYVRQAPGKGLEWVAY ^I IYSGGR ^{TY} YADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCVTAGFGGGDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 114)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-75576-	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNDMSYVRQAPGKGLEWVAY ^I IYSGGR ^{TY} YADSVKGRFTISRDN SKNTL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTIS

Nombre de Fab/mAb	Porción de Extremo N-terminal de Cadena Pesada	Cadena Ligera de Longitud Completa
348-B03-Fab-LONG	YLQMNSLRAEDTAVYYCVTAGFGGGDYWGQGTTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 115)	SLQPEDFATYYCQQAANSFPLTFGGGKTKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-75017-343-F04-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQ APGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGTTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 116)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWWQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQAANSFPLTFGGGKTKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 167)
26D5-75017-343-F04-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQ APGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGTTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 117)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWWQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQAANSFPLTFGGGKTKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 167)
26D5-75592-348-A04-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAIAWVRQ APGKGLEWVAYIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCVTAGFGGGDYWGQGTTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 118)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNNQWYQQ KPGKAPKLLIYYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGNEFPLTFGGGKTKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 165)
26D5-75592-348-A04-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAIAWVRQ APGKGLEWVAYIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCVTAGFGGGDYWGQGTTLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNNQWYQQ KPGKAPKLLIYYASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQGNEFPLTFGGGKTKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK

Nombre de Fab/mAb	Porción de Extremo N-terminal de Cadena Pesada	Cadena Ligera de Longitud Completa
	TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 119)	VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 165)
26D5-75746-348-C07-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAFSWVRQAPGKGLEWVS YIYSGGR TYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAAGFGGGDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 110)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSQVAWYQQKPGKAPKLLIYPASNLSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQANNF PLTFGGG TKVEIK RTVAAPS VFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY P REAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSK STYLS S STLTLSKADY E KHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 168)
26D5-75746-348-C07-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAFSWVRQAPGKGLEWVS YIYSGGR TYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAAGFGGGDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 111)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSQVAWYQQKPGKAPKLLIYPASNLSGVP SRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQANNF PLTFGGG TKVEIK RTVAAPS VFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY P REAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSK STYLS S STLTLSKADY E KHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 168)
26D5-296-A07-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSS NAM SWVRQAPGKGLEWVS FIY PGGRTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 116)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISS WL AWYQQKPGKAPKLLIYA AASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQHNSF PLTFGGG TKVEIK RTVAAPS VFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY P REAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSK STYLS S STLTLSKADY E KHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 169)
26D5-296-A07-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSS NAM SWVRQAPGKGLEWVS FIY PGGRTYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 117)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISS WL AWYQQKPGKAPKLLIYA AASSLQ SGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQHNSF PLTFGGG TKVEIK RTVAAPS VFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY P REAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSK STYLS S STLTLSKADY E KHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 169)

Nombre de Fab/mAb	Porción de Extremo N-terminal de Cadena Pesada	Cadena Ligera de Longitud Completa
26D5-295-B08-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS ~~WVRQ~~ APGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN ~~SKNTL~~ YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT ~~LVTVSSA~~ STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSC (SEQ ID NO: 116)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-295-B08-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS ~~WVRQ~~ APGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN ~~SKNTL~~ YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT ~~LVTVSSA~~ STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTH (SEQ ID NO: 117)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-295-C08-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNAMS ~~WVRQ~~ APGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN ~~SKNTL~~ YLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDYWGQGT ~~LVTVSSA~~ STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSC (SEQ ID NO: 120)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-295-C08-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNAMS ~~WVRQ~~ APGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN ~~SKNTL~~ YLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDYWGQGT ~~LVTVSSA~~ STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVKPKSCDKTH (SEQ ID NO: 121)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-296-H03-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS ~~WVRQ~~ APGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN ~~SKNTL~~ YLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDYWGQGT ~~LVTVSSA~~ STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN

Nombre de Fab/mAb	Porción de Extremo N-terminal de Cadena Pesada	Cadena Ligera de Longitud Completa
	WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO:122)	ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-296-H03-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAPGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGDDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 123)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-295-F07-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSENAMSWVRQAPGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGDDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO:124)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-295-F07-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSENAMSWVRQAPGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGDDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 125)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-296-G07-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSENYMSWVRQAPGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGDDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 126)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQYISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 170)

Nombre de Fab/mAb	Porción de Extremo N-terminal de Cadena Pesada	Cadena Ligera de Longitud Completa
26D5-296-G07-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSENYMSWVRQ APGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGLTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 127)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQYISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 170)
26D5-295-E07-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNAMSWVRQ APGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDYWGQGLTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO:128)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-295-E07-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNAMSWVRQ APGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDYWGQGLTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 129)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-296-C08-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNAMSWVRQ APGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDYWGQGLTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO:128)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQYIESNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 171)
26D5-296-C08-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNAMSWVRQ APGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDYWGQGLTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQYIESNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN

Nombre de Fab/mAb	Porción de Extremo N-terminal de Cadena Pesada	Cadena Ligera de Longitud Completa
	WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 129)	ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 171)
26D5-295-C07-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS ~~WVRQ~~ APGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN ~~SKNTL~~ YLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDYWGQGT ~~LVTVSSA~~ STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 130)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTTCRASQGISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQA ~~NSFPLTF~~ GGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-295-C07-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS ~~WVRQ~~ APGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN ~~SKNTL~~ YLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDYWGQGT ~~LVTVSSA~~ STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 131)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTTCRASQGISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQA ~~NSFPLTF~~ GGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-296-B07-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNAMS ~~WVRQ~~ APGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN ~~SKNTL~~ YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT ~~LVTVSSA~~ STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 132)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTTCRASQGISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQA ~~HNSFPLTF~~ GGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 169)
26D5-296-B07-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNAMS ~~WVRQ~~ APGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN ~~SKNTL~~ YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT ~~LVTVSSA~~ STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 133)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTTCRASQGISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQA ~~HNSFPLTF~~ GGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 169)

Nombre de Fab/mAb	Porción de Extremo N-terminal de Cadena Pesada	Cadena Ligera de Longitud Completa
26D5-295-G07-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQ APGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO:134)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-295-G07-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQ APGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 135)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-296-D08-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQ APGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO:134)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQYIESNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 171)
26D5-296-D08-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQ APGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 135)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQYIESNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 171)
26D5-296-F03-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNYMSWVRQ APGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN

Nombre de Fab/mAb	Porción de Extremo N-terminal de Cadena Pesada	Cadena Ligera de Longitud Completa
	WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO:136)	ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-296-F03-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNYMSWVRQ APGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 137)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-296-G08-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNYMSWVRQ APGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO:136)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQYIESNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 171)
26D5-296-G08-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNYMSWVRQ APGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 137)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQYIESNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 171)
26D5-295-H07-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQ APGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO:138)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)

Nombre de Fab/mAb	Porción de Extremo N-terminal de Cadena Pesada	Cadena Ligera de Longitud Completa
26D5-295-H07-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQ APGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 139)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-296-F07-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQ APGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO:138)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQYISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 170)
26D5-296-F07-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQ APGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 139)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQYISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 170)
26D5-296-G03-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNYMSWVRQ APGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO:140)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-296-G03-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFQVSSNYMSWVRQ APGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN

Nombre de Fab/mAb	Porción de Extremo N-terminal de Cadena Pesada	Cadena Ligera de Longitud Completa
	WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 141)	ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-296-F08-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSFIYPGGETYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGDDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 142)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQYIESNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY P REAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 171)
26D5-296-F08-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSFIYPGGETYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGDDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 143)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQYIESNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY P REAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 171)
26D5-295-A08-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSENYMSWVRQAPGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGDDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 144)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY P REAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-295-A08-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSENYMSWVRQAPGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGDDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 145)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY P REAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)

Nombre de Fab/mAb	Porción de Extremo N-terminal de Cadena Pesada	Cadena Ligera de Longitud Completa
26D5-295-D07-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASG FQV SENYMSWVRQ APGKGLEWVS FI YSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGG FGGG DYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSC (SEQ ID NO:146)	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TITCRASQGISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSR FSGSGSGTD FTLTIS SLQPEDFATYYC QQANSFPLT FGGGTKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY P RE AKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-295-D07-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASG FQV SENYMSWVRQ APGKGLEWVS FI YSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGG FGGG DYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTH (SEQ ID NO: 147)	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TITCRASQGISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSR FSGSGSGTD FTLTIS SLQPEDFATYYC QQANSFPLT FGGGTKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY P RE AKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-296-D03-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASG FTVSS NYMSWVRQ APGKGLEWVS FI YSGGETFYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGG FGGG DYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSC (SEQ ID NO:148)	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TITCRASQGISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSR FSGSGSGTD FTLTIS SLQPEDFATYYC QQANSFPLT FGGGTKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY P RE AKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-296-D03-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASG FTVSS NYMSWVRQ APGKGLEWVS FI YSGGETFYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGG FGGG DYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSCDKTH (SEQ ID NO: 149)	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TITCRASQGISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSR FSGSGSGTD FTLTIS SLQPEDFATYYC QQANSFPLT FGGGTKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY P RE AKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-296-C07-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASG ITVSS NYMSWVRQ APGKGLEWVS FI YSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGG FGGG DYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS	DIQMTQSPSSVSASVGDRV TITCRASQYISSNLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASS LQSGVPSR FSGSGSGTD FTLTIS SLQPEDFATYYC QQANSFPLT FGGGTKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY P RE AKVQWKVDN

Nombre de Fab/mAb	Porción de Extremo N-terminal de Cadena Pesada	Cadena Ligera de Longitud Completa
	WNSGALTSGVHTFFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO:150)	ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 170)
26D5-296-C07-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGITVSSNYMSWVRQAPGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGDYWGQGTLLVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 151)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQYISSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGTKVEIK RTVAAPS VFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 170)
9C8-VGSKE-Fab-SHORT	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYHSGNTYYSPSLQSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDFDILTGYKGFEPWGQGTLLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO:152)	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNSYPQTFGGGTKVEIK RTVAAPS VFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 172)
9C8-VGSKE-Fab-LONG	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGYWGWIRQPPGKGLEWIGSIYHSGNTYYSPSLQSRVTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARGGDFDILTGYKGFEPWGQGTLLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 153)	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKLLIYDASSLESGVPSRFRSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQQFNSYPQTFGGGTKVEIK RTVAAPS VFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 172)
1H2-K-Fab-SHORT	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCAVSGYSISSGHYWSWIRQPPGKGLEWIGGIYHSGTTYYNPSLKSRTISVDTSKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCARDGYDILTGYYNQYFQHWGQGTLLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO:154)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFTFGPGTKVDIK RTVAAP SVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 173)

Nombre de Fab/mAb	Porción de Extremo N-terminal de Cadena Pesada	Cadena Ligera de Longitud Completa
1H2-K-Fab-LONG	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCAVSGYSISSGHYWSWIR QPPGKGLEWIGGIYHSGTTYYNPSLKSRVTISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVYYCARDGYDILTGYYNQYFQHWG QGTLVTVSS ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 155)	EIVLTQSPGTLSLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQ QKPGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTIS SRLEPEDFAVYYCQQYGSSPFTFGPGTKVDIK RTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVD NALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 173)
24H1-GQTV-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSRNYMSWVRQ APGKGLEWVSFIYSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 156)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSWLAWYQH KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 174)
24H1-GQTV-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSRNYMSWVRQ APGKGLEWVSFIYSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 157)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSWLAWYQH KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 174)
26D5-GVR-Q-FT-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSRNYMSWVRQ APGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 158)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 175)
26D5-GVR-Q-FT-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSRNYMSWVRQ APGKGLEWVSFIYSGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGGDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSWLAWYQQ KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFRSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN

Nombre de Fab/mAb	Porción de Extremo N-terminal de Cadena Pesada	Cadena Ligera de Longitud Completa
	WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 159)	ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 175)
26D5-GVR-H-Fab-SHORT	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSRNYMSWVRQ APGKGLEWVSFIYSGGRYYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGDYWGQGTLLTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 158)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTTCRASQGISSWLAWYQH KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 174)
26D5-GVR-H-Fab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSRNYMSWVRQ APGKGLEWVSFIYSGGRYYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARGGFGGDYWGQGTLLTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 159)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTTCRASQGISSWLAWYQH KPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGKVEIK RTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 174)

[000111] La presente invención también incluye anticuerpos o fragmentos de anticuerpos que comprenden secuencias de aminoácidos de cadena pesada parcial en tándem y secuencias de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa que son al menos aproximadamente 80%, 85%, 89%, 90%, 95% o 99% idénticas a las secuencias de aminoácidos de cadena pesada parcial y a las secuencias de aminoácidos de cadena ligera de longitud completa descritas en el presente documento en la Tabla 4.

Tabla 4 - Secuencias Fab en tándem (las porciones sin negrita son las cadenas variables con las CDR subrayadas y las regiones marco no están subrayadas; los aminoácidos en negrita son las regiones constantes para cada una de las porciones de cadena pesada y ligera del Fab; las porciones con doble subrayado son las secuencias enlazadoras)

Nombre del constructo	Cadena pesada Fab en tándem	Cadena ligera Fab en tándem
26D5-75229-343-A10-TanFab	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQ APGKGLEWVS ^{YI} YPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC <u>ASTKGPEVQLVESGG</u> <u>GLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQ</u> APGKGLEWV <u>S^{YI}YPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRA</u> <u>EDTAVYYCARAGFGGPDYWGQGT LVTVSS</u> ASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 176)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSNLA WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANQFPLTFGGGT KVEIKRTVAAPS ^{VF} IFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 160)
26D5-75229-343-A10-TanFab-long	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQ APGKGLEWVS ^{YI} YPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPDYWGQGT LVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC <u>ASTKGPSVFPLAPEV</u> <u>QLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQ</u> AP <u>GKGLEWVS^{YI}YPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYL</u> <u>QMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPDYWGQGT LVTVSS</u> AST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 177)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSNLA WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANQFPLTFGGGT KVEIKRTVAAPS ^{VF} IFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 160)

Nombre del constructo	Cadena pesada Fab en tándem	Cadena ligera Fab en tándem
26D5-75229-343-A10-TanFab-ELQ	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQ APGKGLEWVS ~~Y~~ IYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPDYWGQGT LVTVS SA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC <u>ELQLEESAAEAQEGE</u> <u>LEEVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS</u> <u>WVRQAPGKGLEWVS</u> <u>YIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN</u> <u>SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPDYWGQGT</u> <u>LVTVS</u> SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 178)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLA WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANQFPLTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 160)
26D5-75229-343-A10-TanFab-G4S	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQ APGKGLEWVS ~~Y~~ IYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPDYWGQGT LVTVS SA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC <u>GGGGSGGGSGGGGS</u> <u>EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS</u> <u>WVRQAPGKGLEWVS</u> <u>YIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN</u> <u>SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPDYWGQGT</u> <u>LVTVS</u> SA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 179)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLA WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANQFPLTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 160)
26D5-75616-348-F10-TanFab	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQ APGKGLEWVS ~~F~~ IYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAEFGLEDIWGQGT LVTVS SA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC <u>ASTKGPEVQLVESGG</u>	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLA WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD

Nombre del constructo	Cadena pesada Fab en tándem	Cadena ligera Fab en tándem
	GLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS ~~WVRQ~~ APGKGLEWV SFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN ~~SKNTLYLQ~~ MNSLRA EDTAVYYCARAEFGLEDIWGQGT ~~LVTVSS~~ ASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT SWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPS ~~SSLGTQ~~ TYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 180)	STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-75616- 348-F10- TanFab-long	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS ~~WVRQ~~ APGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN ~~SKNTL~~ YLQMNSLRAEDTAVYYCARAEFGLEDIWGQGT ~~LVTVSS~~ A STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP TVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPS ~~SSLGTQ~~ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC ~~ASTKGPSVFPLAPEV~~ QLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS ~~WVRQ~~ AP GKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN ~~SKNTLYL~~ QMNSLRAEDTAVYYCARAEFGLEDIWGQGT ~~LVTVSS~~ AST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP TVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPS ~~SSLGTQ~~ TY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 181)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSNLA WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTIS ~~SLQPEDFATYYCQQANSFPLTF~~ GGGT KVEIKRTVAAPS ~~VFIFPPSDEQLKSGTASV~~ VCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-75616- 348-F10- TanFab-ELQ	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS ~~WVRQ~~ APGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN ~~SKNTL~~ YLQMNSLRAEDTAVYYCARAEFGLEDIWGQGT ~~LVTVSS~~ A STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP TVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPS ~~SSLGTQ~~ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC ~~ELQLEESAAEAQEGE~~ ~~LEEVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS~~ WV RQAPGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN ~~SKN~~ TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAEFGLEDIWGQGT ~~LVTVS~~ SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPS ~~SSLG~~ TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 182)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSNLA WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTIS ~~SLQPEDFATYYCQQANSFPLTF~~ GGGT KVEIKRTVAAPS ~~VFIFPPSDEQLKSGTASV~~ VCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)

Nombre del constructo	Cadena pesada Fab en tándem	Cadena ligera Fab en tándem
26D5-75616-348-F10-TanFab-G4S	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQ APGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLR AEDTAVYYCARAEFGLEDIWGQGT LVT VSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC <u>GGGGSGGGSGGGGS</u> EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQ APGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLR AEDTAVYYCARAEFGLEDIWGQGT LVT VSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 183)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLA WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANSFPLTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 164)
26D5-75203-343-B09-TanFab	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQ APGKGLEWVS ^{YI} YPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLR AEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT LVT VSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC <u>ASTKGPEVQLVESGG</u> GLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS ^{WVRQ} APGKGLEWV SYIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT LVT VSSA STKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 184)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLA WYQQKPGKAPKLLIYAAS ^T LQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANEFPLTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 163)
26D5-75203-343-B09-TanFab-long	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQ APGKGLEWVS ^{YI} YPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLR AEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT LVT VSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC <u>ASTKGPSVFPLAPEV</u> QLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS ^{WVRQ} AP	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNLA WYQQKPGKAPKLLIYAAS ^T LQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQANEFPLTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 163)

Nombre del constructo	Cadena pesada Fab en tándem	Cadena ligera Fab en tándem
	GKGLEWVS ^{YIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN} SKNTLYLQMN ^{SLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT} LVTVSS AST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP TVTSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVTPSS SLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO:185)	
26D5-75203-343-B09-TanFab-ELQ	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS ^{WVRQ} APGKGLEWVS ^{YIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN} SKNTLYLQMN ^{SLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT} LVTVSS AST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP TVTSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSS SLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC ^{ELQLEESAAEAQEGE} ^{LEE} EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS ^{WVRQ} APGKGLEWVS ^{YIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN} SKNTLYLQMN ^{SLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT} LVTVSS AST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP TVTSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSS SLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO:186)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLA WYQQKPGKAPKLLIYAAS TLQSGVPSR FGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQAN EFPLTFGGGT KVEIK RTVAAPS VFI FPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQES VT EQDSKD STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFN RGEC (SEQ ID NO: 163)
26D5-75203-343-B09-TanFab-G4S	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS ^{WVRQ} APGKGLEWVS ^{YIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN} SKNTLYLQMN ^{SLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT} LVTVSS AST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP TVTSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSS SLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC ^{GGGGSGGGGSGGGGS} EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS ^{WVRQ} APGKGLEWVS ^{YIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN} SKNTLYLQMN ^{SLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT} LVTVSS AST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP TVTSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSS SLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO:187)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTTITCRASQGISSNLA WYQQKPGKAPKLLIYAAS TLQSGVPSR FGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQQAN EFPLTFGGGT KVEIK RTVAAPS VFI FPPSDEQLKSGTAS VVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQES VT EQDSKD STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFN RGEC (SEQ ID NO: 163)

Nombre del constructo	Cadena pesada Fab en tándem	Cadena ligera Fab en tándem
26D5-75202-343-A09-TanFab	EVQLVESGGGLI ^Q PGGSLRLS ^{CAASGFTVSS} NAMSWVRQAPGKGLEWVS ^{YIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN} SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT ^L TVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSC <u>ASTKGPEVQLVESGGGLI^QPGGSLRLS^{CAASGFTVSS}NAMSWVRQAPGKGLEWVS^{YIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN}SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT^LTVTVSS</u> ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSC (SEQ ID NO: 184)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS ^{SLQPEDFATYYCQQANEFPLTFGGGT} KVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK STY SLSSSTLTLSKADY EKH KVYACEVTHQGLSS PTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 162)
26D5-75202-343-A09-TanFab-LONG	EVQLVESGGGLI ^Q PGGSLRLS ^{CAASGFTVSS} NAMSWVRQAPGKGLEWVS ^{YIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN} SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT ^L TVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSC <u>ASTKGPSVFPLAPEVQLVESGGGLI^QPGGSLRLS^{CAASGFTVSS}NAMSWVRQAPGKGLEWVS^{YIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN}SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT^LTVTVSS</u> ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSC (SEQ ID NO: 185)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS ^{SLQPEDFATYYCQQANEFPLTFGGGT} KVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK STY SLSSSTLTLSKADY EKH KVYACEVTHQGLSS PTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 162)
26D5-75202-343-A09-TanFab-ELQ	EVQLVESGGGLI ^Q PGGSLRLS ^{CAASGFTVSS} NAMSWVRQAPGKGLEWVS ^{YIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN} SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGT ^L TVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSC <u>ELQLLEESA^{AEAEQ}EEGLEEVQLVESGGGLI^QPGGSLRLS^{CAASGFTVSS}NAMSWVRQAPGKGLEWVS^{YIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN}SKN</u>	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGIYSNLAWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS ^{SLQPEDFATYYCQQANEFPLTFGGGT} KVEIKRTVAAPS VFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK STY SLSSSTLTLSKADY EKH KVYACEVTHQGLSS PTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 162)

Nombre del constructo	Cadena pesada Fab en tándem	Cadena ligera Fab en tándem
	<u>TLYLQMN</u>SLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGLTVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 186)	
26D5-75202-343-A09-TanFab-G4S	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQ APGKGLEWVSYYIPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGLTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC<u>GGGGSGGGSGGGGS</u> EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQ APGKGLEWVSYYIPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGGDYWGQGLTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 187)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGIYSNLA WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANEFPLTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 162)
26D5-75768-348-A10-TanFab	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAVSIVRQ APGKGLEWVAYIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCTIGGFGGDYWGQGLTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC<u>ASTKGPEVQLVESGG</u> GLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAVSIVRQAPGKGLEWV AYIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCTIGGFGGDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFP LAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSG VHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHK PSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 188)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNNQ WYQQKPGKAPKLLIYYASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGNEFPLTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 165)

Nombre del constructo	Cadena pesada Fab en tándem	Cadena ligera Fab en tándem
26D5-75768-348-A10-TanFab-Long	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAVSIVRQ APGKGLEWVAYIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCTIGGFGGGDYWGQGLTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC <u>ASTKGPSVFPLAPEV</u> QLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAVSIVRQAP GKGLEWVAYIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYL QMNSLRAEDTAVYYCTIGGFGGGDYWGQGLTVTVSS AST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTY ICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO:189)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNNQ WYQQKPGKAPKLLIYYASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGNEFPLTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 165)
26D5-75768-348-A10-TanFab-ELQ	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAVSIVRQ APGKGLEWVAYIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCTIGGFGGGDYWGQGLTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC <u>ELQLEESAAEAQEGE</u> <u>LEE</u> EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAVSIV RQAPGKGLEWVAYIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCTIGGFGGGDYWGQGLTVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 190)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNNQ WYQQKPGKAPKLLIYYASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGNEFPLTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 165)
26D5-75768-348-A10-TanFab-G4S	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAVSIVRQ APGKGLEWVAYIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCTIGGFGGGDYWGQGLTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC <u>GGGGSGGGGSGGGGS</u> EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAVSIVRQ	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSNNQ WYQQKPGKAPKLLIYYASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGNEFPLTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 165)

Nombre del constructo	Cadena pesada Fab en tándem	Cadena ligera Fab en tándem
	APGKGLEWVAYIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTIGGFGG DYWGQGLTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSC (SEQ ID NO: 191)	
26D5-75214-343-F06-TanFab	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS WVRQAPGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARAGFGGPDYWGQGLTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSC ASTKGPEVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS WVRQAPGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARAGFGGPDYWGQGLTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSC (SEQ ID NO: 192)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSNLA WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQANEFPLTFGGGT KVEIKRTVAAPS VFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 161)
26D5-75214-343-F06-TanFab-LONG	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS WVRQAPGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARAGFGGPDYWGQGLTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSC ASTKGPSVFPLAPEVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMS WVRQAPGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCARAGFGGPDYWGQGLTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRV EPKSC (SEQ ID NO: 193)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSNLA WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSSLQPEDFATYYCQQANEFPLTFGGGT KVEIKRTVAAPS VFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 161)

Nombre del constructo	Cadena pesada Fab en tándem	Cadena ligera Fab en tándem
26D5-75214-343-F06-TanFab-ELQ	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQ APGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPDYWGQGLTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC <u>ELQLEESAAEAQEGE</u> <u>LEEVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWV</u> RQAPGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDNKNTL TLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPDYWGQGLTVTVS SASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLG TQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 194)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSNLA WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANEFPLTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 161)
26D5-75214-343-F06-TanFab-G4S	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQ APGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPDYWGQGLTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC <u>GGGGSGGGSGGGGS</u> EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQ APGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDNKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCARAGFGGPDYWGQGLTVTVSSA STKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 195)	DIQMTQSPSSVSASVGDRVTITCRASQGISSNLA WYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANEFPLTFGGGT KVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLL NNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYLSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 161)

[000112] La "identidad" por si misma tiene un significado reconocido en el arte y se puede calcular utilizando técnicas publicadas. Ver, ej., COMPUTATIONAL MOLECULAR BIOLOGY, Lesk, A. M., ed., Oxford University Press, Nueva York, (1988); BIOCOMPUTING: INFORMATICS AND GENOME PROJECTS, Smith, D. W., ed., Academic Press, Nueva York, (1993); COMPUTER ANALYSIS OF SEQUENCE DATA, PART I, Griffin, A. M., y Griffin, H. G., eds., Humana Press, Nueva Jersey, (1994); SEQUENCE ANALYSIS IN MOLECULAR BIOLOGY, von Heinje, G., Academic Press, (1987); y SEQUENCE ANALYSIS PRIMER, Gribskov, M. y Devereux, J., eds., M Stockton Press, Nueva York, (1991).) Aunque existen varios métodos para medir la identidad entre dos secuencias de polinucleótidos o polipéptidos, el término "identidad" es bien conocido por los expertos en la materia. (Carillo, H., y Lipton, D., SIAM J. Applied Math. 48:1073 (1988).) Los métodos comúnmente empleados para determinar la identidad o similitud entre dos secuencias incluyen, pero no se limitan a, los descritos en "Guide to Huge Computers", Martin J. Bishop, ed., Academic Press, San Diego, (1994), y Carillo, H. y Lipton, D., SIAM J. Applied Math. 48:1073 (1988). Los métodos para alinear polinucleótidos o polipéptidos están codificados en programas informáticos, incluido el paquete de programas GCG (Devereux, J., Nucleic Acids Research 12 (1): 387 (1984)), BLASTP, BLASTN, FASTA (Atschul, SF, J. Mol. Biol. 215:403 (1990), programa Bestfit (Paquete de análisis de secuencia de Wisconsin, versión 8 para Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, 575 Science Drive, Madison, Wis. 53711 (utilizando el algoritmo de homología local de Smith y Waterman, Avances en Matemáticas Aplicadas 2: 482 489 (1981)).

[000113] Si un polinucleótido es al menos, por ejemplo, 95% "idéntico" a una secuencia de nucleótidos de referencia, respectivamente, se pretende que la secuencia de nucleótidos del polinucleótido sea idéntica a la secuencia de referencia, excepto que la secuencia de polinucleótidos puede incluir hasta cinco mutaciones por cada 100 nucleótidos de la secuencia de nucleótidos de referencia. Por ejemplo, para obtener un polinucleótido que tiene una secuencia de nucleótidos al menos 95% idéntica a una secuencia de nucleótidos de referencia, hasta el 5% de los nucleótidos en la secuencia de referencia pueden ser eliminados o sustituidos por otro nucleótido, o un número de nucleótidos hasta el 5% del

total de nucleótidos en la secuencia de referencia puede insertarse en la secuencia de referencia.

[000114] Como cuestión práctica, si cualquier molécula de ácido nucleico particular es al menos 80%, 85%, 89%, 90%, 95% o 99% idéntica a una secuencia de nucleótidos de la presente invención puede determinarse usando programas informáticos conocidos. Un método para determinar la mejor coincidencia general entre una secuencia de consulta y una secuencia de referencia, también denominada alineación de secuencia global, puede determinarse utilizando el programa informático FASTDB basado en el algoritmo de Brutlag, (Comp. App. Biosci. 6:237-245 (1990)). En un alineamiento de secuencia de nucleótidos convencional, las secuencias de consulta y de referencia son ambas secuencias de ADN; sin embargo, se puede comparar una secuencia de ARN convirtiendo U en T. Los resultados del alineamiento de secuencia global se informan en términos de porcentaje de identidad. En una modalidad de la presente invención, los parámetros usados en una alineación FASTDB de secuencias de ADN para calcular el porcentaje de identidad son: Matriz = Unitario, k-tupla = 4, Penalización por desajuste = 1, Penalización por unión = 30, Longitud del grupo de aleatorización = 0, Puntuación de corte = 1, Penalización por espacio = 5, Penalización por tamaño del espacio = 0.05, Tamaño de ventana = 500 o la longitud de la secuencia de nucleótidos en cuestión, la que sea más corta.

[000115] Si la secuencia de referencia es más corta que la secuencia de consulta debido a, por ejemplo, eliminaciones de 5' o 3', no debido a eliminaciones internas, se debe realizar una corrección manual en los resultados. Esto se debe a que el programa FASTDB no tiene en cuenta los truncamientos 5' y 3' de la secuencia de referencia al calcular el porcentaje de identidad. Para las secuencias de referencia truncadas en los extremos 5' o 3', en relación con la secuencia de consulta, el porcentaje de identidad se corrige calculando el número de bases de la secuencia de consulta que son 5' y 3' de la secuencia de referencia, que no coinciden/alinean, como porcentaje del total de bases de la secuencia de consulta. A continuación, este porcentaje se resta del porcentaje de identidad, calculado, por ejemplo, por el programa FASTDB, utilizando los parámetros especificados, para llegar a una puntuación de porcentaje de identidad final. Esta puntuación corregida es la que se utiliza para los fines de la presente invención. Solo las bases fuera de las bases 5' y 3' de la secuencia de referencia, como se muestra en la alineación FASTDB, que no coinciden/alinean con la

secuencia de consulta, se calculan con el fin de ajustar manualmente la puntuación de identidad porcentual.

[000116] Por ejemplo, una secuencia de referencia de 90 bases se alinea con una secuencia de consulta de 100 bases para determinar el porcentaje de identidad. Las deleciones ocurren en el extremo 5' de la secuencia de referencia y, por lo tanto, la alineación FASTDB no muestra una coincidencia/alineación de las primeras 10 bases en el extremo 5'. Las 10 bases no apareadas representan el 10% de la secuencia (número de bases en los extremos 5' y 3' no coincidentes/número total de bases en la secuencia de consulta) por lo que se resta el 10% de la puntuación de identidad porcentual calculada por el programa FASTDB. Si las 90 bases restantes estuvieran perfectamente emparejadas, el porcentaje de identidad final sería del 90%. En otro ejemplo, una secuencia de referencia de 90 bases se compara con una secuencia de consulta de 100 bases. Esta vez, las eliminaciones son eliminaciones internas, de modo que no hay bases en el 5' o 3' de la secuencia de referencia que no coincidan/alineen con la consulta. En este caso, el porcentaje de identidad calculado por FASTDB no se corrige manualmente. Una vez más, sólo se corrigen manualmente las bases 5' y 3' de la secuencia de referencia que no coinciden/alinean con la secuencia de consulta.

[000117] Por un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos al menos, por ejemplo, 95% "idéntica" a una secuencia de aminoácidos interrogante de la presente invención, se pretende que la secuencia de aminoácidos del polipéptido sujeto sea idéntica a la secuencia interrogante excepto que la secuencia polipeptídica objeto puede incluir hasta cinco alteraciones de aminoácidos por cada 100 aminoácidos de la secuencia de aminoácidos de la consulta. En otras palabras, para obtener un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos idéntica al menos en un 95% a una secuencia de aminoácidos de consulta, se pueden insertar, eliminar o sustituir con otro aminoácido hasta un 5% de los residuos de aminoácidos en la secuencia de referencia. Estas alteraciones de la secuencia de referencia pueden ocurrir en las posiciones terminales amino o carboxi de la secuencia de aminoácidos de referencia o en cualquier lugar entre esas posiciones terminales, intercaladas individualmente entre los residuos de la secuencia de referencia o en uno o más grupos contiguos dentro de la secuencia de referencia.

[000118] Como cuestión práctica, si algún polipéptido en particular es al menos 80%, 85%, 89%, 90%, 95% o 99% idéntico, por ejemplo, a las secuencias de aminoácidos mostradas en

cualquiera de las **Tablas 1-4**, puede determinarse convencionalmente usando programas informáticos conocidos. Un método preferido para determinar la mejor coincidencia global entre una secuencia de consulta (una secuencia de la presente invención) y una secuencia de referencia, también denominada alineación de secuencia global, puede determinarse utilizando el programa informático FASTDB mencionado anteriormente. En un alineamiento de secuencia, las secuencias de consulta y de referencia son ambas secuencias de aminoácidos. El resultado de dicha alineación de secuencia global está en porcentaje de identidad. En una modalidad de la presente invención, los parámetros usados en una alineación FASTDB de secuencias de aminoácidos para calcular el porcentaje de identidad son: Matriz = PAM 0, k-tupla = 2, Penalización por desajuste = 1, Penalización por unión = 20, Longitud del grupo de aleatorización = 0, Puntuación de corte = 1, Tamaño de la ventana = longitud de la secuencia, Penalización por espacio = 5, Penalización por tamaño del espacio = 0.05, Tamaño de la ventana = 500 o la longitud de la secuencia de aminoácidos en cuestión, la que sea más corta.

[000119] Si la secuencia de referencia es más corta que la secuencia de consulta debido a eliminaciones de extremos N o C terminales, no debido a eliminaciones internas, se debe realizar una corrección manual en los resultados. Esto se debe a que el programa FASTDB no tiene en cuenta los truncamientos de extremos N- y C terminales de la secuencia de referencia al calcular el porcentaje de identidad global. Para las secuencias de referencia truncadas en los extremos N y C terminales, en relación con la secuencia de consulta, el porcentaje de identidad se corrige calculando el número de residuos de la secuencia de consulta que son extremos N y C terminales de la secuencia de referencia, que no están emparejados/alineados con un residuo en cuestión correspondiente, como un porcentaje de las bases totales de la secuencia de consulta. Si un residuo se empareja/alinea se determina mediante los resultados de la alineación de la secuencia FASTDB. A continuación, este porcentaje se resta del porcentaje de identidad, calculado por el programa FASTDB anterior utilizando los parámetros especificados, para llegar a una puntuación de porcentaje de identidad final. Esta puntuación de identidad porcentual final es la que se utiliza para los fines de la presente invención. Solo los residuos del extremo N y C terminal de la secuencia de referencia, que no coinciden/alinean con la secuencia de consulta, se consideran con el fin de ajustar manualmente la puntuación de identidad porcentual. Es decir, solo consultar las

posiciones de los residuos fuera de los residuos N y C terminales más lejanos de la secuencia de referencia.

[000120] Por ejemplo, una secuencia de referencia de 90 residuos de aminoácidos se alinea con una secuencia de consulta de 100 residuos para determinar el porcentaje de identidad. La delección se produce en el extremo N-terminal de la secuencia de referencia y, por lo tanto, la alineación FASTDB no muestra una coincidencia/alineación de los primeros 10 residuos en el extremo N terminal. Los 10 residuos no apareados representan el 10% de la secuencia (número de residuos en los extremos N y C terminales no emparejados/número total de residuos en la secuencia de consulta), por lo que se resta el 10% de la puntuación de identidad porcentual calculada por el programa FASTDB. Si los 90 residuos restantes coincidieran perfectamente, el porcentaje de identidad final sería del 90%. En otro ejemplo, una secuencia de referencia de 90 residuos se compara con una secuencia de consulta de 100 residuos. Esta vez, las delecciones son delecciones internas, por lo que no hay residuos en los extremos N o C terminales de la secuencia de referencia que no coincidan/alineen con la consulta. En este caso, el porcentaje de identidad calculado por FASTDB no se corrige manualmente. Una vez más, solo las posiciones de residuos fuera de los extremos N y C terminales de la secuencia de referencia, como se muestra en la alineación FASTDB, que no coinciden/alinean con la secuencia de consulta, se corrigen manualmente.

[000121] Dentro de los límites del porcentaje de identidad divulgado, la invención también se refiere a variantes de sustitución de polipéptidos divulgados de la invención. Las variantes de sustitución incluyen aquellos polipéptidos en los que uno o más residuos de aminoácidos se eliminan y reemplazan con residuos alternativos. En un aspecto, mientras que el porcentaje de identidad descrito anteriormente se relaciona con la secuencia general de la secuencia específica identificada, los residuos de aminoácidos que deben permanecer constantes y no están sujetos a variación serían los de las CDR, y los residuos de aminoácidos de ese marco estarían sujetos a variación. Por ejemplo, en una modalidad específica, cuando el péptido de unión al antígeno, tal como, pero no limitado a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, de la presente invención comprende al menos una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95% o 99% idéntica a la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64, las regiones CDR de VH deben permanecer constantes y se permite que las regiones marco sean

variables, siempre que el porcentaje de identidad global de SEQ ID NO: 64 caiga dentro de los límites de la modalidad. En un aspecto, las variaciones son sustituciones que son de naturaleza conservadora; sin embargo, la invención abarca sustituciones que tampoco son conservadoras. Las sustituciones conservadoras para el propósito de la presente invención pueden definirse como se establece en las Tablas 5-7 a continuación. Los aminoácidos se pueden clasificar según las propiedades físicas y la contribución a la estructura de la proteína secundaria y terciaria. Una sustitución conservadora se reconoce en la técnica como una sustitución de un aminoácido por otro aminoácido que tiene propiedades similares. A continuación se exponen ejemplos de sustituciones conservadoras.

Tabla 5: Sustituciones conservadoras

Característica de la cadena lateral	Aminoácido
<u>Alifática</u>	
No polar	Gly, Ala, Pro, Ile, Leu, Val, Met
Polar sin carga	Cys, Ser, Thr, Asn, Gln
Cargado polar	Asp, Glu, Lys, Arg
<u>Aromática</u>	His, Phe, Trp, Tyr

Alternativamente, los aminoácidos conservadores se pueden agrupar como se describe en Lehninger (1975) Biochemistry, Segunda Edición; Worth Publishers, págs. 71-77, como se expone a continuación.

Tabla 6: Sustituciones conservadoras

Característica de la cadena lateral	Aminoácido
<u>No polar (hidrofóbico)</u>	
Alifática:	Ala, Leu, Iso, Val, Pro
Aromática	Phe, Trp
Que contiene azufre:	Met
Límite:	Gly
<u>Polar sin carga</u>	
Hidroxilo:	Ser, Thr, Tyr
Amidas:	Asn, Gln
Sulfhidrilo:	Cys

Límite:	Gly
<u>Cargado positivamente (básico):</u>	Lys, Arg, His
<u>Cargado negativamente (ácido)</u>	Asp, Glu

[000122] Y aún otras sustituciones conservadoras alternativas de ejemplo se exponen a continuación.

Tabla 7: Sustituciones conservadoras

Residuo original	Sustitución de ejemplo
Ala (A)	Val, Leu, Ile
Arg (R)	Lys, Gln, Asn
Asn (N)	Gln, His, Lys, Arg
Asp (D)	Glu
Cys (C)	Ser
Gln (Q)	Asn
Glu (E)	Asp
His (H)	Asn, Gln, Lys, Arg
Ile (I)	Leu, Val, Met, Ala, Phe
Leu (L)	Ile, Val, Met, Ala, Phe
Lys (K)	Arg, Gln, Asn
Met (M)	Leu, Phe, Ile
Phe (F)	Leu, Val, Ile, Ala
Pro (P)	Gly
Ser (S)	Thr
Thr (T)	Ser
Trp (W)	Tyr
Tyr (Y)	Trp, Phe, Thr, Ser
Val (V)	Ile, Leu, Met, Phe, Ala

[000123] En algunas modalidades de los anticuerpos o fragmentos de anticuerpos de la presente invención, el dominio CH1 comprende una región constante de cadena pesada parcial con una secuencia de aminoácidos de:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL

YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC (SEQ ID NO: 202). La presente invención también incluye anticuerpos o fragmentos de anticuerpos de la presente invención que comprenden un dominio CH1 con una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80%, 85%, 89%, 90%, 95% o 99% idéntica a el dominio CH1 de la SEQ ID NO: 202. En algunas modalidades de los anticuerpos o fragmentos de anticuerpos de la presente invención, el dominio CH1 comprende una región constante de cadena pesada parcial con una secuencia de aminoácidos de:

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL
YSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTH (SEQ ID NO: 203). La

presente invención también abarca anticuerpos o fragmentos de anticuerpos que comprenden un dominio CH1 con una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80%, 85%, 89%, 90%, 95% o 99% idéntica al dominio CH1 de la SEQ ID. NO: 203. En algunas modalidades de los anticuerpos o fragmentos de anticuerpos de la presente invención, el dominio CL comprende una región constante de cadena ligera con una secuencia de aminoácidos de:

RTVAAPSDFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSK
DSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 204). La

presente invención también abarca anticuerpos o fragmentos de anticuerpos que comprenden un dominio CL con una secuencia de aminoácidos que es al menos aproximadamente 80%, 85%, 89%, 90%, 95% o 99% idéntica al dominio CH1 de la SEQ ID. NO: 204.

[000124] En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la presente invención comprende una o más de las porciones de extremo N-terminal individuales de las cadenas pesadas y cadenas ligeras de longitud completa descritas en el presente documento. En algunas modalidades, el péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, comprende tanto una porción de extremo N-terminal de la cadena pesada como las secuencias de cadena ligera de longitud completa descritas en el presente documento. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la presente invención comprende una porción de extremo N-terminal de la cadena pesada, emparejada con una cadena ligera de longitud completa descrita en el presente documento. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la presente invención comprende más de una porción de extremo N-terminal de la cadena pesada, cada una

emparejada con una cadena ligera de longitud completa descrita en el presente documento. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la presente invención comprende dos porciones de extremo N terminal de las cadenas pesadas, cada una emparejada con una cadena ligera de longitud completa descrita en el presente documento. En determinadas modalidades, las dos porciones de extremo N terminal de las cadenas pesadas están unidas mediante un enlazador.

[000125] La Tabla 4 proporciona secuencias para cadenas pesadas y cadenas ligeras de Fab en tándem de ejemplo de la presente invención. En algunas modalidades, la cadena pesada del Fab en tándem comprende una o dos porciones de extremo N-terminal de la cadena pesada de un anticuerpo enlazado mediante un enlazador, y la cadena ligera del Fab en tándem comprende una cadena ligera de longitud completa (VL-CL) de un anticuerpo. En algunas modalidades, la cadena pesada del Fab en tándem se puede expresar como VH-CH1-enlazador-CH1-VH o VH-CH1-enlazador-VH-CH1.

[000126] El enlazador abarcado por la presente invención puede ser cualquier molécula adecuada de diversas estructuras. En determinadas modalidades, el enlazador es un enlazador polipeptídico. El enlazador polipeptídico puede tener varias longitudes. En algunas modalidades, el enlazador es un polipéptido que comprende aproximadamente 20 aminoácidos o menos. Ejemplos de secuencias de enlazador polipeptídico se proporcionan en la Tabla 8 y están doble subrayadas en la Tabla 4.

Tabla 8: Ejemplos de secuencias enlazadoras

Secuencia enlazadora	SEQ ID NO
ASTKGP	SEQ ID NO: 196
ASTKGPSVFPLAP	SEQ ID NO: 197
ELQLEESAAEAQEGELE	SEQ ID NO: 198
GGGGSGGGSGGGGS	SEQ ID NO: 199

Tabla 9: Secuencias de mAb

Nombre	Secuencia
Región constante de cadena pesada de mAb IgG1f humano	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWN SGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLF PPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH

	NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 200)
Cadena pesada de 26D5-75616-348-F10-mAb	EVQLVESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTVSSNAMSWVRQAPGKGLEWVSFIYPGGRTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARAEFGLEDIWGQGT LVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVT VSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVKDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG (SEQ ID NO: 201)

[000127] En algunas modalidades, la presente invención proporciona un péptido de unión a antígeno que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 201.

[000128] En algunas modalidades, la presente invención proporciona un péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, que comprende al menos una VH y al menos una VL. En algunas modalidades, el al menos una VH comprende una región 1 determinante de complementariedad de VH (VH-CDR1) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que comprende las SEQ ID NO: 1-12; una VH-CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que comprende las SEQ ID NO: 13-22; o un VH-CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que comprende las SEQ ID NO: 23-28. En algunas modalidades, la al menos una VL comprende al menos una de: una VL-CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que comprende las SEQ ID NO: 29-37; una VL-CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que comprende las SEQ ID NO: 38-43; o una VL-CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que comprende las SEQ ID NO: 44-51. En algunas modalidades, el péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, de la presente invención comprende VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3 que tienen 1, 2, 3 o 4 sustituciones conservadoras de aminoácidos del mismo.

- [000129] En algunas modalidades, el péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, comprende al menos un VH que comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95% o 99 % idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que comprende las SEQ ID NO: 52-83; y al menos una VL que comprende una secuencia de aminoácidos al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95% o 99% idéntica a una secuencia seleccionada del grupo que comprende las SEQ ID NO: 84-99.
- [000130] En algunas modalidades, la al menos una región VH y la al menos una región VL descritas en la Tabla 2 en este documento también abarcan secuencias variantes que comprenden 1, 2, 3 o 4 sustituciones conservadoras de aminoácidos.
- [000131] En algunas modalidades, el Fab en tándem de la presente invención comprende secuencias que son al menos aproximadamente 80%, 85%, 90%, 95% y 99% idénticas a las secuencias de la Tabla 4.
- [000132] La presente invención abarca además un polinucleótido que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica parcial o totalmente el péptido de unión al antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, proporcionado en el presente documento.
- [000133] En algunas modalidades, los polinucleótidos comprenden una secuencia de ácido nucleico que codifica cualquiera de las secuencias de CDR proporcionadas en la Tabla 1. En algunas modalidades, los polinucleótidos comprenden una secuencia de ácido nucleico que codifica cualquiera de las VH o VL proporcionadas en la Tabla 2. En algunas modalidades, los polinucleótidos comprenden una secuencia de ácido nucleico que codifica cualquiera de la porción de extremo N-terminal de las cadenas pesadas o cadenas ligeras de longitud completa proporcionadas en la Tabla 3. En algunas modalidades, los polinucleótidos comprenden una secuencia de ácido nucleico que codifica cualquiera de las secuencias de cadena ligera y pesada de Fab en tándem proporcionadas en la Tabla 4.
- [000134] La presente invención también abarca polinucleótidos que tienen al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 85%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, o al menos aproximadamente un 99% de identidad de secuencia con cualquiera de los polinucleótidos descritos en este

documento. La presente invención proporciona además variantes de los polinucleótidos que codifican fragmentos, análogos y derivados del péptido de unión a antígeno, tales como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, descrito en el presente documento. Las variantes de polinucleótidos pueden contener alteraciones en las regiones codificantes, regiones no codificantes o ambas. En algunas modalidades, las variantes de polinucleótidos contienen alteraciones que producen sustituciones, adiciones o deleciones silenciosas, pero no alteran las propiedades o actividades del polipéptido codificado. En algunas modalidades, las variantes de polinucleótidos se producen mediante sustituciones silenciosas debido a la degeneración del código genético. Se pueden producir variantes de polinucleótidos por una variedad de razones, ej., para optimizar la expresión de codones para un huésped particular.

[000135] En determinadas modalidades, los polinucleótidos de la presente invención comprenden la secuencia codificante del polipéptido maduro fusionado en el mismo marco de lectura a un polinucleótido que codifica un polipéptido que ayuda, por ejemplo, en la expresión y secreción de un polipéptido de una célula huésped. En algunas modalidades, el polipéptido maduro es el péptido de unión al antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, descrito en el presente documento. En determinadas modalidades, los polinucleótidos comprenden una secuencia que codifica una secuencia de polipéptido líder que funciona como una secuencia secretora para controlar el transporte de un polipéptido desde la célula. El polipéptido que tiene una secuencia líder es una preproteína y la célula huésped puede escindir la secuencia líder para formar la forma madura del polipéptido. Los polinucleótidos también pueden codificar una proproteína que es la proteína madura más residuos de aminoácidos 5' adicionales. Un polipéptido maduro que tiene una prosequencia es una proproteína y es una forma inactiva de la proteína. Una vez que se escinde la prosequencia, queda una proteína madura activa. En determinadas modalidades, los polinucleótidos comprenden la secuencia codificante del polipéptido maduro fusionado en el mismo marco de lectura a una secuencia marcadora que permite, por ejemplo, la purificación del polipéptido codificado.

[000136] En algunas modalidades, la presente invención proporciona un vector que comprende cualquiera de los polinucleótidos proporcionados en el presente documento. Como se usa en este documento, el término "vector" se refiere a un constructo, que es capaz de administrar, y opcionalmente expresar, uno o más polinucleótidos, proteínas o secuencias

de interés en una célula huésped. Los ejemplos de vectores incluyen, pero no se limitan a, vectores virales, vectores de expresión de ADN o ARN desnudo, plásmidos, vectores de cósmidos o fagos, vectores de expresión de ADN o ARN asociados con agentes de condensación catiónicos, vectores de expresión de ADN o ARN encapsulados en liposomas, y ciertas células eucariotas, tales como células productoras.

[000137] La presente invención proporciona además células huésped que comprenden los vectores proporcionados en el presente documento. En algunas modalidades, la célula huésped es una célula aislada. En algunas modalidades, la célula huésped aislada produce el péptido de unión al antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, proporcionado en el presente documento. Las células huésped adecuadas incluyen procariotas, levaduras, insectos o células eucariotas superiores. Los procariotas incluyen organismos gramnegativos o grampositivos, por ejemplo *E. coli* o bacilos. Las células eucariotas superiores incluyen líneas celulares establecidas de origen mamífero como se describe a continuación. También se podrían emplear sistemas de traducción libres de células. Los vectores de clonación y expresión apropiados para su uso con huéspedes celulares bacterianos, fúngicos, de levadura y mamíferos son generalmente conocidos en la técnica. También se emplean ventajosamente varios sistemas de cultivo de células de mamíferos o insectos para expresar la proteína recombinante. La expresión de proteínas recombinantes en células de mamíferos se puede realizar porque tales proteínas generalmente están correctamente plegadas, apropiadamente modificadas y completamente funcionales. Ejemplos de líneas celulares huésped de mamíferos adecuadas incluyen las líneas COS-7 de células de riñón de mono, células L, C127, 3T3, líneas celulares de ovario de hámster chino (CHO), HeLa y BHK. Además, los sistemas de baculovirus para la producción de proteínas heterólogas en células de insectos son generalmente conocidos en la técnica.

[000138] El péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, de la presente invención producido por un huésped transformado puede purificarse de acuerdo con cualquier método adecuado. Dichos métodos estándar incluyen cromatografía (ej., cromatografía en columna de intercambio iónico, afinidad y tamaño), centrifugación, solubilidad diferencial o mediante cualquier otra técnica estándar para la purificación de proteínas. Las etiquetas de afinidad tales como hexahistidina (SEQ ID NO: 221), dominio de unión a maltosa, secuencia de cubierta de influenza y glutatión-S-

transferasa se pueden unir a la proteína para permitir una fácil purificación mediante el paso sobre una columna de afinidad apropiada. Las proteínas aisladas también se pueden caracterizar físicamente usando técnicas tales como proteólisis, resonancia magnética nuclear, espectrometría de masas y cristalografía de rayos X. Los métodos para purificar anticuerpos y otras proteínas se conocen generalmente en la técnica.

[000139] En determinadas modalidades, la presente invención proporciona un método para preparar un péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, descrito en el presente documento. En una modalidad de ejemplo, el método comprende: (a) cultivar la célula huésped proporcionada anteriormente bajo condiciones de cultivo que promueven la producción de proteínas de manera que la célula huésped produzca el péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo; y (b) aislar el péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, de la célula cultivada. Los métodos para preparar péptidos de unión a antígeno que son generalmente conocidos en la técnica pueden usarse para producir el péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, de la presente invención.

[000140] En algunas modalidades, el péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, proporcionado en el presente documento, puede usarse como reactivo de detección. En algunas modalidades, el péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, está marcado de forma detectable. El término "marcador" cuando se usa en este documento se refiere a un compuesto detectable que se conjuga directa o indirectamente con el péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo. El marcador puede ser detectable por sí mismo (ej., marcadores de radioisótopos o marcadores fluorescentes) o, en el caso de un marcador enzimático, puede catalizar la alteración química de un sustrato que es detectable. En determinadas modalidades, el marcador se selecciona del grupo que consiste en un marcador inmunofluorescente, un marcador quimioluminiscente, un marcador fosforescente, un marcador enzimático, un marcador radiactivo, avidina/biotina, una partícula de oro coloidal, una partícula coloreada y una partícula magnética.

[000141] En algunas modalidades, el péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, forma un complejo unido con el compuesto de la Fórmula (I) o (II) *in vitro* o *in vivo*. En algunas modalidades, el complejo unido es un inmunocomplejo. En general, la detección de la formación de inmunocomplejos es bien conocida en la técnica y se puede lograr mediante la aplicación de numerosos enfoques. En algunas modalidades, la detección se realiza mediante un ensayo inmunológico o inmunoensayo.

[000142] Como se usa en el presente documento, un ensayo inmunológico se refiere a cualquier ensayo que capitalice la especificidad de la unión anticuerpo-antígeno *in vitro* o *in vivo*. En algunas modalidades, el ensayo puede usarse para identificar la presencia o ausencia de una molécula diana en una muestra biológica. En algunas modalidades, el ensayo se puede usar para medir la cantidad o el nivel de una molécula diana. En algunas modalidades, la molécula diana es un inmunocomplejo del péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, formado con el compuesto de la Fórmula (I) o (II) *in vitro* o *in vivo*. En algunas modalidades, la molécula diana es el propio compuesto de la Fórmula (I) o (II). En algunas modalidades de ejemplo, el ensayo inmunológico incluye, pero no se limita a, radioinmunoensayo, inmunohistoquímica, inmunoensayo por quimioluminiscencia (CLIA), inmunoensayos enzimáticos (EIA) o ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), transferencia Western, inmunoensayo de recuento, citometría de flujo, fluoroinmunoensayo y clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS).

[000143] Una muestra biológica como se usa en este documento puede ser cualquier muestra derivada de un sujeto. En algunas modalidades, la muestra biológica es orina, heces, saliva, sangre total, plasma, tejido de órganos, cabello, piel, células o cultivos celulares. En algunas modalidades, la muestra biológica es una muestra líquida. En algunas modalidades, la muestra biológica se puede fijar con un fijador. Por ejemplo, se utilizan típicamente fijadores de aldehído como formalina (formaldehído) y glutaraldehído.

[000144] La presente invención proporciona además un método para reducir el efecto antitrombótico de un inhibidor de FXIa, o un inhibidor dual de FXIa y calicreína plasmática, en un sujeto que lo necesite. En algunas modalidades, la presente invención se refiere a un método para reducir el efecto antitrombótico de un inhibidor de FXIa. En determinadas

modalidades, el inhibidor de FXIa es el compuesto de la Fórmula (I) o II. En algunas modalidades, el método comprende administrar al sujeto una dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión al antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, proporcionado en el presente documento. En algunas modalidades, el péptido de unión a antígeno, como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, puede unirse al compuesto de la Fórmula (I) o (II) con alta afinidad y revertir su efecto antitrombótico *in vitro* o *in vivo*. En algunas modalidades, la unión del péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, al compuesto de la Fórmula (I) o (II) puede neutralizar su efecto antitrombótico *in vitro* o *in vivo*. En algunas modalidades, el péptido de unión al antígeno se une al inhibidor de FXIa, ej., el compuesto de la Fórmula (I) o (II), y de ese modo evita que el inhibidor de FXIa se una a FXIa.

[000145] El término "sujeto" se refiere a cualquier animal, incluidos, entre otros, humanos, primates no humanos y similares. En algunas modalidades, un sujeto es el receptor de un tratamiento particular. En algunas modalidades, el sujeto es un humano. En determinadas modalidades, el sujeto es un paciente humano que necesita el tratamiento proporcionado en este documento. En algunas modalidades, los términos "sujeto" y "paciente" se usan indistintamente en el presente documento.

[000146] Términos como "que trata", "tratamiento" o "para tratar" se usan indistintamente y se refieren a medidas terapéuticas que curan, ralentizan, reducen o atenúan los síntomas, revierten o neutralizan el efecto de, y/o detienen la progresión de una condición patológica. Como se usa en este documento, el término tratamiento se usa para significar recibir al menos uno de los péptidos de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, de la presente invención. El término "prevenir" o "reducir el riesgo" se usa para referirse a medidas profilácticas o preventivas que previenen y/o retrasan el desarrollo de una condición patológica específica, o disminuyen el riesgo de que un sujeto adquiera una condición anormal en comparación con un individuo que no recibe el tratamiento. Por lo tanto, los sujetos que necesitan tratamiento incluyen aquellos que ya padecen la afección (como trombosis), aquellos que son propensos a tener la afección y aquellos en quienes se debe prevenir la afección.

[000147] La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden el péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, descrito en el presente documento. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la presente invención abarcan composiciones terapéuticas y/o composiciones profilácticas. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas comprenden una dosis terapéuticamente eficaz del péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. Tales excipientes farmacéuticamente aceptables se conocen generalmente en la técnica. Los excipientes comunes incluyen, pero no se limitan a, agentes conservantes, agentes solubilizantes, agentes estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, desintegrantes, deslizantes, lubricantes, sorbentes, vehículos, edulcorantes, aromas, colorantes, odorizantes, sales (las sustancias de la presente invención pueden proporcionarse ellas mismas en forma de una sal farmacéuticamente aceptable), tampones, agentes de recubrimiento y antioxidantes. Ejemplos de excipientes incluyen, pero no se limitan a, solución salina, solución salina tamponada, dextrosa, agua, glicerol, etanol, sacarosa, sorbitol y cualquier combinación de los mismos. En algunas modalidades, los excipientes farmacéuticamente aceptables son ingredientes inactivos. Sin embargo, se entiende que los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden tener en ocasiones un impacto en la fabricación, calidad, seguridad o eficacia de las composiciones farmacéuticas. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas también pueden contener agentes terapéuticamente activos además del péptido de unión a antígeno, tales como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la presente invención.

[000148] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden presentarse en recipientes de dosis unitaria o multidosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en un estado liofilizado (liofilizado) requiriendo solo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua o solución salina para preparaciones inyectables, inmediatamente antes de su uso. Soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos, y comprimidos estériles.

[000149] Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar de una manera conveniente y adecuada según el uso. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vías parenterales. En algunas modalidades, las rutas

de administración parenteral pueden ser intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, intratumoral, subcutánea, intranasal o intradérmica.

[000150] Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden presentarse como parches discretos destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del receptor durante un período prolongado de tiempo. Por ejemplo, el ingrediente activo puede administrarse desde el parche mediante iontoforesis como se describe generalmente en *Pharmaceutical Research*, 3 (6): 318 (1986).

[000151] Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración nasal en donde el vehículo es un sólido incluyen un polvo grueso que tiene un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20 a 500 micras que se administra de la manera en que se toma tabaco, es decir, por inhalación rápida a través del conducto nasal desde un recipiente del polvo mantenido cerca de la nariz. Composiciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para administración como una pulverización nasal o como gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo.

[000152] Las composiciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral pueden incluir soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea sustancialmente isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Los excipientes que pueden usarse para soluciones inyectables incluyen agua, alcoholes, polioles, glicerina y aceites vegetales, por ejemplo.

[000153] Los términos "dosis eficaz", "dosis terapéuticamente eficaz" y "dosis farmacéuticamente eficaz" se utilizan indistintamente en este documento y se refieren a una dosis suficiente para producir un efecto fisiológico. En algunas modalidades, una dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión al antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, proporcionado en este documento se refiere a una cantidad del péptido de unión a antígeno, tal como, pero no limitado a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, eficaz para reducir o neutralizar el efecto antitrombótico de los compuestos descritos en este documento en un sujeto que lo necesite. En algunas modalidades, la administración de una dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión al antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, puede

revertir inmediatamente el efecto antitrombótico del compuesto de la Fórmula (I) o (II) en un sujeto con hemorragia grave. En algunas modalidades, la administración de una dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, tiene una duración de acción limitada. En determinadas modalidades, una única dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, tiene una duración de acción suficientemente larga para revertir el efecto antitrombótico del compuesto de la Fórmula (I) o (II). Mientras tanto, la dosis única farmacéuticamente eficaz del péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, tiene una duración de acción lo suficientemente corta como para permitir la reanudación de la terapia antitrombótica poco después de la administración de la dosis única farmacéuticamente eficaz y para minimizar el período de mayor riesgo de episodios tromboembólicos.

[000154] En algunas modalidades, una dosis farmacéuticamente eficaz se puede determinar empíricamente y de manera rutinaria, en relación con el propósito establecido. Por ejemplo, en algunas modalidades, la dosis del compuesto de la Fórmula (II) varía de aproximadamente 25 miligramos (mg) *quaque die* (qd, o una vez al día) a aproximadamente 375 mg *bis in die* (bid, o dos veces al día). En algunas modalidades, la dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, es de aproximadamente 25 mg una vez al día. En algunas modalidades, la dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, es de aproximadamente 50 mg una vez al día. En algunas modalidades, la dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, es de aproximadamente 75 mg una vez al día. En algunas modalidades, la dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, es de aproximadamente 100 mg una vez al día. En algunas modalidades, la dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, es de aproximadamente 125 mg una vez al día. En algunas modalidades, la dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, es de aproximadamente

150 mg una vez al día. En algunas modalidades, la dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, es de aproximadamente 175 mg una vez al día. En algunas modalidades, la dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, es de aproximadamente 200 mg una vez al día. En algunas modalidades, la dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, es de aproximadamente 375 mg una vez al día.

[000155] En algunas modalidades, la dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, es de aproximadamente 25 mg dos veces al día. En algunas modalidades, la dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, es de aproximadamente 50 mg dos veces al día. En algunas modalidades, la dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, es de aproximadamente 75 mg dos veces al día. En algunas modalidades, la dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, es de aproximadamente 100 mg dos veces al día. En algunas modalidades, la dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, es de aproximadamente 125 mg dos veces al día. En algunas modalidades, la dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, es de aproximadamente 150 mg dos veces al día. En algunas modalidades, la dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, es de aproximadamente 175 mg dos veces al día. En algunas modalidades, la dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, es de aproximadamente 200 mg dos veces al día. En algunas modalidades, la dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, es de aproximadamente 375 mg dos veces al día.

[000156] En algunas modalidades de la presente invención, la dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, se determina principalmente en relación con la dosis del compuesto de la Fórmula (I) o (II) administrada antes. En algunas modalidades, una dosis farmacéuticamente eficaz comprende el péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, en una relación molar de al menos aproximadamente 1:1 con respecto a la dosis del compuesto de la Fórmula (I) o (II) administrada al sujeto antes. En algunas modalidades, una dosis farmacéuticamente eficaz comprende el péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, en una relación molar de al menos aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1 con respecto a la dosis del compuesto de la Fórmula (I) o (II) administrada al sujeto. En algunas modalidades, una dosis farmacéuticamente eficaz comprende el péptido de unión a antígeno, como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, en al menos una relación molar aproximadamente 15:1, 20:1, 25:1, 30:1, 35:1, 40:1, 45:1, 50:1, 55:1, 60:1, 65:1, 70:1, 75:1, 80:1, 85:1, 90:1, 95:1, o 100:1 a la dosis del compuesto de la Fórmula (I) o (II) administrada al sujeto antes.

[000157] En algunas modalidades, una dosis farmacéuticamente eficaz comprende el péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, en una relación molar de al menos aproximadamente 1:1 con respecto a la cantidad del compuesto de la Fórmula (I) o (II) presente en un sujeto. En algunas modalidades, una dosis farmacéuticamente eficaz comprende el péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, en una relación molar de al menos aproximadamente 2:1 a aproximadamente 10:1 con respecto a la cantidad de compuesto de la Fórmula (I) o (II) presente en el sujeto. En algunas modalidades, una dosis farmacéuticamente eficaz comprende el péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, en una relación molar al menos aproximadamente 15:1, 20:1, 25:1, 30:1, 35:1, 40:1, 45:1, 50:1, 55:1, 60:1, 65:1, 70:1, 75:1, 80:1, 85:1, 90:1, 95:1, o 100:1 a la cantidad del compuesto de la Fórmula (I) o (II) presente en el sujeto.

[000158] En algunas modalidades, la dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, se calcula

en relación masa. Por ejemplo, el peso molecular (MW) del péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, puede ser aproximadamente 75 veces el MW del compuesto de la Fórmula (II). En este ejemplo, por cada aproximadamente 100 mg del compuesto de la Fórmula (II), igual molar del péptido de unión al antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, es aproximadamente 7,5 gramos. Por tanto, un experto en la técnica puede calcular fácilmente la relación de masa del péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, al compuesto de la Fórmula (I) o (II) ya que sus masas molares son fácilmente disponible según la presente invención.

[000159] En algunas modalidades, la dosis del péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, se determinará en estudios clínicos. Antes de esos estudios, se realizan modelos y simulaciones computacionales que incorporan (1) la información farmacocinética y farmacodinámica humana (de estudios de Fase 1), (2) cinética de unión y (3) parámetros de PK humana predichos.

[000160] El péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, de la presente invención se puede administrar simultáneamente con o después de la administración del compuesto de la Fórmula (I) o (II). En algunas modalidades, el péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, se administra al mismo tiempo que la administración del compuesto de la Fórmula (I) o (II). En algunas modalidades, el péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, se administra inmediatamente después de la administración del compuesto de la Fórmula (I) o (II). En una modalidad de ejemplo, el péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, se administra aproximadamente 30 minutos después del comienzo de la administración del compuesto de la Fórmula (I) o (II). En algunas modalidades de ejemplo, el péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, se administra aproximadamente 20 minutos después de que haya finalizado la administración del compuesto de la Fórmula (I) o (II). Sin embargo, la administración del péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, y el compuesto de la Fórmula (I) o (II) puede ser simultánea o consecutiva en cualquier orden que considere apropiado una persona experta en la técnica.

[000161] El péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, de la presente invención puede administrarse por cualquier vía que una persona experta considere adecuada. En una modalidad, el péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, se administra por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. En algunas modalidades, el péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, se administra una vez al día. En algunas modalidades, el péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, se administra más de una vez al día. En algunas modalidades, el péptido de unión al antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, se administra durante un período de aproximadamente 10 minutos. En algunas modalidades, el péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, se administra durante un período de aproximadamente menos de aproximadamente 10 minutos. En algunas modalidades, el péptido de unión al antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, se administra durante un período de aproximadamente más de aproximadamente 10 minutos.

[000162] La presente invención proporciona además un método para detectar el nivel de un compuesto de la Fórmula (I) o (II) en una muestra biológica. En algunas modalidades, el método comprende poner en contacto una muestra biológica con el péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo. En algunas modalidades, el método comprende detectar el nivel de un complejo unido del compuesto de la Fórmula (I) o (II) y el péptido de unión al antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo. En algunas modalidades, el método comprende poner en contacto una muestra biológica con el péptido de unión a antígeno, tal como, pero no limitado a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, y luego detectar el nivel de un complejo unido del compuesto y el péptido de unión a antígeno, tal como, pero sin limitarse a, un anticuerpo o fragmento de anticuerpo.

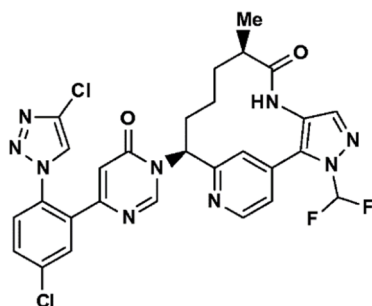
[000163] La amplitud y el alcance de la presente divulgación no deberían estar limitados por ninguno de los aspectos de ejemplo descritos anteriormente, sino que deberían definirse únicamente de acuerdo con las siguientes reivindicaciones y sus equivalentes.

[000164] El contenido de todas las referencias citadas (incluidas las referencias bibliográficas, patentes, solicitudes de patentes y sitios web) que se pueden citar a lo largo de esta solicitud se incorporan expresamente por referencia en su totalidad para cualquier propósito, al igual que las referencias allí citadas.

Ejemplos

[000165] Ejemplo 1: Generación de anticuerpos monoclonales humanos contra el compuesto A utilizando ratones transgénicos que expresan genes de anticuerpos humanos: Preparación de antígeno y compuestos relacionados

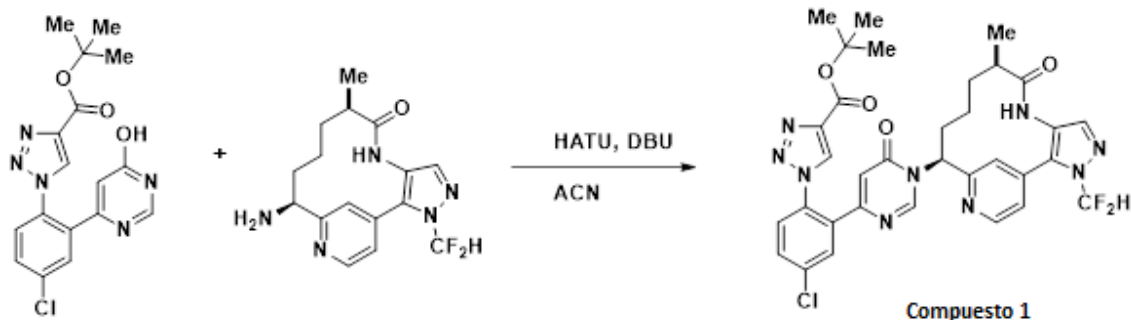
[000166] Se prepararon anticuerpos monoclonales completamente humanos contra el Compuesto A, un inhibidor específico del Factor XIa, inmunizando ratones transgénicos con versiones conjugadas con hemocianina de lapa californiana (KLH) del Compuesto A (mostradas a continuación).



Compuesto A

Ejemplo 1A. Síntesis del Compuesto 3

[000167] Paso 1: Síntesis de 1- (4-cloro-2- (1- ((5R,9S)-21-(difluorometil)-5-metil-4-oxo-21H-3-aza-1(4,2)-piridina-2(5,4)-pirazolaciclono-9-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de terc-butilo (Compuesto 1)



Compuesto 1

[000168] A un matraz de 100 ml que contiene una suspensión blanca de 1-(4-cloro-2-(6-hidroxipirimidin-4-il) fenil) -1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de *terc*-butilo (105 mg, 0,28 mmol) en acetonitrilo (3,7 ml) se agregó HATU (1-[bis(dimetilamino)metilen] -1H-1,2,3-triazolo [4,5-b]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato) (117 mg, 0,31 mmol) y DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno) (55,0 μ l, 0,37 mmol). La solución de color amarillo transparente resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. (5R, 9S)-9-amino-21-(difluorometil)-5-metil-21H-3-aza-1(4,2)-piridina-2 (5,4) -pirazolaciclonoanfan-4-ona (94 mg, 0,281 mmol) y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, momento en el que se concentró a sequedad. El residuo se disolvió en 1 mL de EtOAc y se cargó en una columna Isco de 40 g. El producto se eluyó con un gradiente lineal de EtOAc del 0% al 100% en hexanos durante 35 minutos. El producto eluyó a la derecha al 100% de EtOAc. 1-(4-cloro-2-(1-((5R, 9S)-21-(difluorometil) -5-metil-4-oxo-21H-3-aza-1(4,2)-piridina-2(5,4) -pirazolaciclonoanfan-9-il) -6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il) fenil) -1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de *terc*-butilo (161 mg, 0,233 mmol, rendimiento del 83%) se aisló como un sólido blanco.

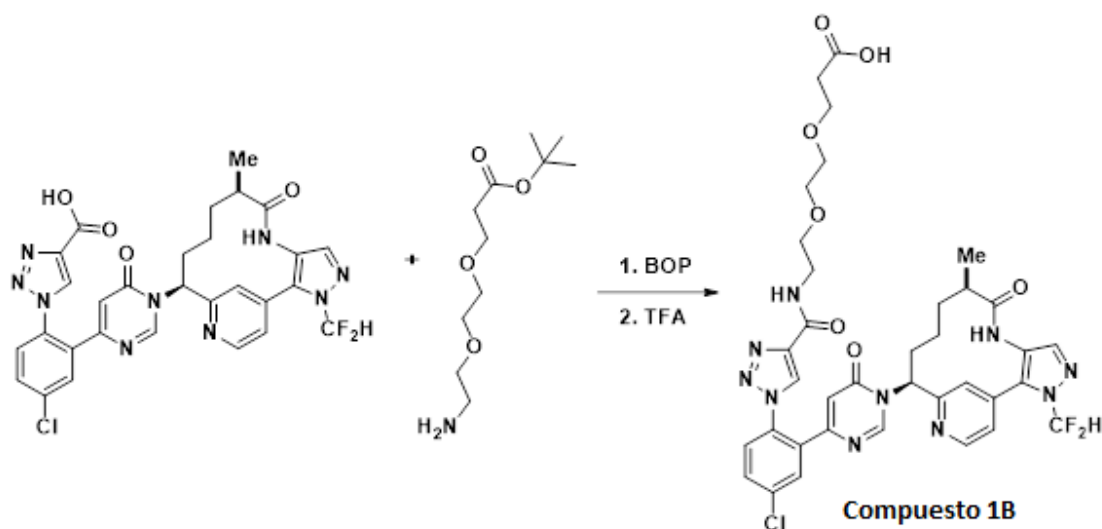
Paso 2: Síntesis de clorhidrato del ácido 1-(4-cloro-2-(1-((5R, 9S) -21- (difluorometil) -5-metil-4-oxo-21H-3-aza-1 (4,2) -piridina-2 (5,4) pirazolaciclonoanfan-9-il) -6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il) fenil) -1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Compuesto 1A)



[000169] 1-(4-cloro-2-(1-((5R, 9S)-21-(difluorometil) -5-metil-4-oxo-21H-3-aza-1 (4,2) -piridina -2 (5,4) -pirazolaciclonoanfan-9-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il) fenil) -1H-1,2,3-triazol-4-carboxilato de *terc*-butilo (161 mg, 0,233 mmol) se disolvió en HCl en dioxano (3 ml, 12,00 mmol) y se agitó durante 2 horas, momento en el que se completó la

desprotección mediante LCMS. La mezcla de reacción se concentró a sequedad y se secó adicionalmente durante la noche al vacío. Clorhidrato del ácido 1-(4-cloro-2-(1-((5R, 9S)-21-(difluorometil)-5-metil-4-oxo-21H-3-aza-1(4,2)-piridina-2(5,4)pirazolaciclonoanano-9-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (150 mg, 0,223 mmol, rendimiento del 96%) se aisló como un sólido de color amarillo pálido.

Paso 3: Síntesis del ácido 3-(2-(2-(1-(4-cloro-2-(1-((5R,9S)-21-(difluorometil)-5-metil-4-oxo-21H-3-aza-1(4,2)-piridina-2(5,4)-pirazolaciclonoanano-9-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)etoxi)etoxi)propanoico (Compuesto 1B)



[000170] Se disolvió clorhidrato del ácido 1-(4-cloro-2-(1-((5R, 9S)-21-(difluorometil)-5-metil-4-oxo-21H-3-aza-1(4,2)-piridina-2(5,4)pirazolaciclonoanano-9-il)-6-oxo-1,6-dihidropirimidin-4-il)fenil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (40 mg, 0,063 mmol), 3-(2-(2-aminoetoxi)etoxi)propanoato de terc-butilo (14,67 mg, 0,063 mmol) y trietilamina (8,77 µl, 0,063 mmol) en DMF (N, N-dimetilformamida) (2 ml). Se añadió BOP (hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris (dimetilamino)fosfonio) (27,8 mg, 0,063 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. El residuo se concentró a sequedad y posteriormente se diluyó con CH₂Cl₂ (4 mL) y TFA (ácido trifluoroacético) (2 mL). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se concentró hasta un residuo seco.

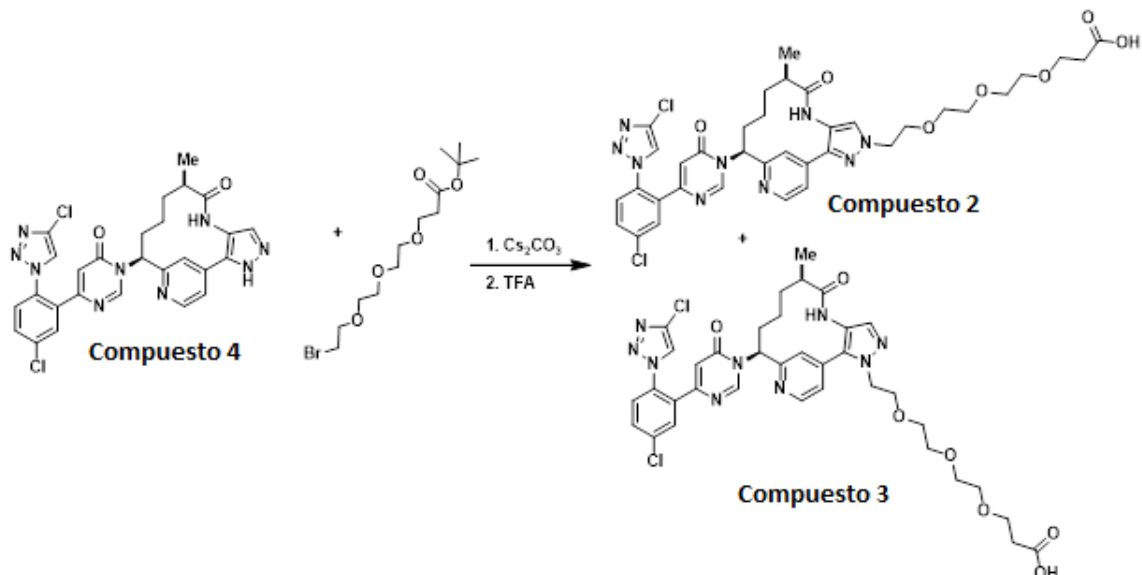
[000171] La purificación del COMPUESTO 1 se realizó mediante HPLC preparativa.

[000172] Prep HPLC - Columna = Sunfire Prep C18 OBD 5 micron (30 x 100 mm)

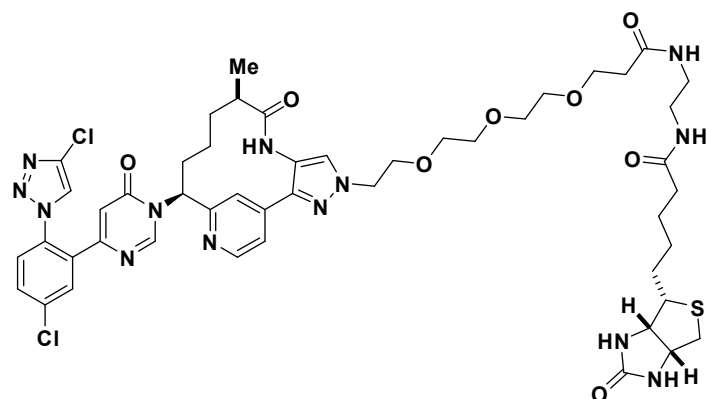
[000173] Disolvente A = MeOH al 10%, agua al 90%, acetato de amonio 10 mM

[000175] Gradiente lineal del 25% B al 100% B

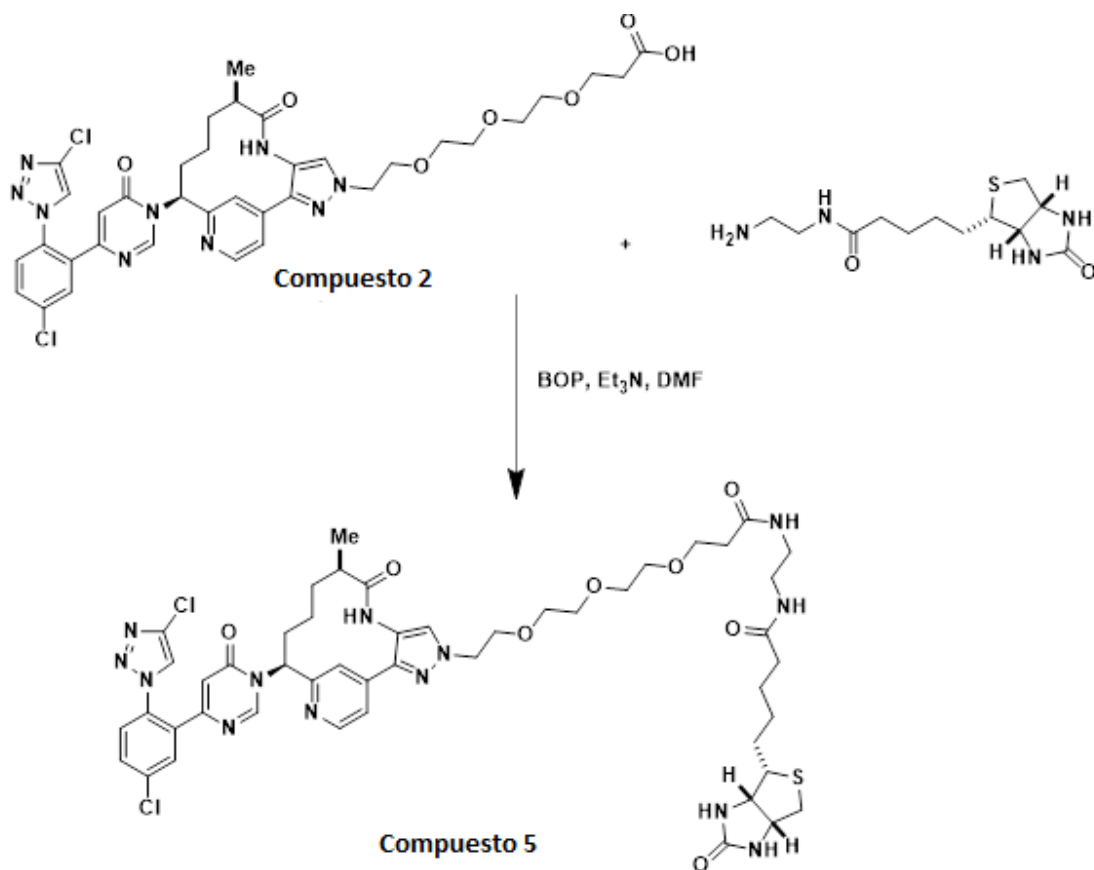
Síntesis del ácido 3-(2-(2-(2-((5R,9S)-9-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-5-metil-4-oxo-2H-3-aza-1(4,2)-piridina-2(3,4)-pirazolaciclono-nafano-21-il)etoxi)etoxi)etoxi)propanoico (COMPUESTO 2) y ácido 3-(2-(2-(2-((5R,9S)-9-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-ilo)fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-5-metil-4-oxo-2H-3-aza-1(4,2)-piridina-2(5,4)-pirazolaciclono-nafano-21-il)etoxi)etoxi)etoxi)propanoico (COMPUESTO 3)



- [000177] Prep HPLC - Columna = Sunfire Prep C18 OBD 5 micron (30 x 100 mm)
- [000178] Disolvente A = MeOH al 10%, agua al 90%, acetato de amonio 10 mM
- [000179] Disolvente B = MeOH al 90%, agua al 10%, acetato de amonio 10 mM
- [000180] Gradiente lineal del 25% B al 100% B
- [000181] El COMPUESTO 2 (40 mg, 0,051 mmol, rendimiento del 41,8%) y el COMPUESTO 3 (15 mg, 0,019 mmol, rendimiento del 15,51%) se aislaron como sólidos blancos.
- [000182] El COMPUESTO 2, COMPUESTO 3 y COMPUESTO 1 se conjugaron con BSA y KLH para inmunización y rastreo de ELISA.
- [000183] Conjugación de KLH: Se disolvió una muestra de 2 mg del COMPUESTO 1, 2 o 3 con 90 µl de DMSO seguido de 390 µl de tampón MES y se mezcló mediante vórtex. A continuación, se añadieron a la mezcla 200 µl de KLH (10 mg/ml de stock). Finalmente, se añadieron 50 µl de EDC (20 mg/ml de stock). Las muestras se incubaron a temperatura ambiente durante 3 horas en la oscuridad y luego se dializaron frente a 5 l de 1xDPBS (Lonza, cat # 17-512Q).
- Conjugación BSA: Se disolvió una muestra de 2 mg del compuesto (COMPUESTO 2, COMPUESTO 3 o COMPUESTO 1) con 200 µl de DMSO seguido de 200 µl de tampón de conjugación MES (MES pH 4,7) y se mezcló mediante vórtex. Luego, se agregó a la mezcla 400 µl de BSA (5 mg/ml de stock). Finalmente, se agregó 50 µl de EDC (20 mg/ml de stock). (Las relaciones añadidas fueron 10xcompuesto:1xvehículo: 2xagente activador). Las muestras se incubaron a temperatura ambiente durante 3 horas en la oscuridad y luego se dializaron frente a 5 l de 1xDPBS (Lonza, cat # 17-512Q).
- [000184] El COMPUESTO 5 (una versión del COMPUESTO 2 marcada con biotina) tiene la siguiente estructura:



[000185] Síntesis de: N-(1-((5R,9S)-9-(4-(5-cloro-2-(4-cloro-1H-1,2,3-triazol-1-il) fenil)-6-oxopirimidin-1(6H)-il)-5-metil-4-oxo-2H-3-aza-1(4,2)-piridina-2(3,4)-pirazolaciclono-nafano-21-il)-12-oxo-3,6,9-trioxa-13-azapentadecan-15-il)-5-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanamida (COMPUESTO 5)



- [000186] Se disolvieron COMPUESTO 2 (16 mg, 0,02 mmol), N-(2-aminoetil) -5-((3aS, 4S, 6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno [3,4-d] imidazol-4-il) pentanamida (5,9 mg, 0,02 mmol), biotina y trietilamina (2,9 µl, 0,02 mmol) en DMF (2 ml). Se añadió BOP (9,1 mg, 0,02 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Luego, la mezcla de reacción se purificó mediante HPLC preparativa.
- [000187] Prep HPLC - Columna = Sunfire Prep C18 OBD 5 micron (30 x 100 mm)
- [000188] Disolvente A = MeOH al 10%, agua al 90%, acetato de amonio 10 mM
- [000189] Disolvente B = MeOH al 90%, agua al 10%, acetato de amonio 10 mM
- [000190] Gradiente lineal del 25% B al 100% B
- [000191] El COMPUESTO 5 (18 mg, 80%) se aisló como un sólido blanco.
- [000192] Ejemplo 2: Generación de anticuerpos monoclonales humanos contra el compuesto
A utilizando ratones transgénicos que expresan genes de anticuerpos humanos: Inmunización de ratones
- [000193] Se generaron anticuerpos humanos anti-Compuesto A al inmunizar ratones de la cepa de ratón transgénico de Ig humana HCo42: 01 KCo5: 01 [J/K] (Lonberg, Handbook of Experimental Pharmacology 113: 49, 1994; Lonberg, Nature 368:856, 1994). El inmunógeno era una mezcla de las tres formas conjugadas del compuesto KLH: COMPUESTO 1-KLH, COMPUESTO 2-KLH y COMPUESTO 3-KLH, junto con adyuvante Ribi (RA). El protocolo de inmunización consistió en inyecciones en la almohadilla del pie de la mezcla de inmunógeno en adyuvante Ribi. Los ratones se inmunizaron cada tres a cinco días durante tres semanas con un total de siete inyecciones, y los ganglios linfáticos se recopilaron después de un refuerzo previo a la fusión el día anterior a la recopilación de tejido. Los experimentos *in vivo* se llevaron a cabo de acuerdo con las regulaciones del Comité de Uso y Cuidado de Animales de Bristol-Myers Squibb Company. Se recopilaron, homogeneizaron y agruparon los ganglios linfáticos de tres ratones inmunizados. Los hibridomas se generaron mediante electrofusión con el compañero de fusión de mieloma de ratón SP2/0-Ag14 (ATCC CRL-1581 TM) mediante electrofusión basada en campo eléctrico. Las células fusionadas se colocaron en placas de múltiples pocillos en medio HAT selectivo durante 7 días y posteriormente se cribaron mediante ELISA para determinar la unión del antígeno. Con base en estos resultados, se seleccionaron los clones de hibridoma 1H2, 9C8, 24H1 y 26D5 de la fusión 6938 para su posterior análisis,

subclonación y secuenciación. Los hibridomas subclonados se expandieron a cultivos de 400 ml para su purificación. Los anticuerpos totalmente humanos secretados se purificaron mediante cromatografía de afinidad de proteína A. El anticuerpo completamente humano de mejor rendimiento del subclon de hibridoma 1873.6938.26D5.D12 (denominado "26D5" en el presente documento) avanzó finalmente a la maduración por afinidad.

[000194] Ejemplo 3: Maduración por afinidad de anticuerpos

[000195] Se llevó a cabo una campaña de maduración por afinidad en mAb 26D5 humano para mejorar su afinidad por el Compuesto A. En primer lugar, se comparó la secuencia de mAb 26D5 con las secuencias de genes V y J de la línea germinal humana más cercanas (Figura 1A-B). Para reducir el riesgo de inmunogenicidad en humanos, las posiciones marco que diferían de la línea germinal fueron mutadas o revertidas a la secuencia de la línea germinal, generando mAb 26D5-GV-Q humano (que en su formato de anticuerpo completamente humano también se denomina aquí como P1 -072226), que retuvo una unión similar al Compuesto A. El mAb 26D5-GV-Q (P1-072226) fue entonces el punto de partida para un escaneo mutacional, que midió la aptitud relativa de cada posible sustitución de un solo aminoácido en las posiciones de CDR del anticuerpo mostrado en la Figura 2. Se han descrito enfoques de escaneo mutacional profundo en Araya, *Trends in Biotechnology* 29: 435, 2001; Forsynth, *mAbs* 5: 523, 2013; y Wrenbeck, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 45:36, 2017. En primer lugar, se creó una biblioteca de scFv (cadena única) donde se generó cada sustitución de aminoácidos individual utilizando oligonucleótidos NNK en las posiciones de CDR que se muestran en la Figura 2. Al generar esta biblioteca de mutantes individuales, se diseñaron múltiples oligonucleótidos que incorporaron individualmente un codón NNK en una sola posición, donde N = A, C, G, T y K = G, T. El uso de estos codones degenerados permitió la codificación de todos los 20 aminoácidos naturales (más un codón de parada) en la posición donde se incorporó el codón NNK. Se usó la definición de Kabat para todas las CDR excepto HCDR1, donde se usó la definición de AbM (Abhinandan y Martin, *Mol. Immunol.* 45:3832, 2008; Swindells, *J. Mol. Biol.* 429: 356, 2017) y las posiciones 60-65 de HCDR2 no se incluyeron en el análisis. A continuación, utilizando la visualización de ARNm (Xu, *Chemistry & Biology* 9: 933, 2002; Roberts y Szostak, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94: 12297, 1997; Kurz, *Nucleic Acids Res.* 28: E83, 2000), la biblioteca de ADN se tomó a través de una única ronda de transcripción y traducción *in vitro*, durante la cual el

ARNm codificante se fusionó con su propia molécula de proteína scFv mediante un enlace de puromicina. Durante la selección, cualquier scFv que se uniera al COMPUESTO 5 (una versión del COMPUESTO 2 marcada con biotina) se capturó mediante perlas de estreptavidina magnética, se eluyó y se amplificó mediante PCR. Finalmente, tanto la biblioteca de ADN inicial generada como el ADN eluido (que codifica la unión de scFv al COMPUESTO 5) se secuenciaron usando secuenciación de próxima generación (NGS).

[000196] Para el análisis de los datos de NGS, se ensamblaron secuencias de lectura directa e inversa de extremos emparejados de NGS utilizando FLASH (Magoc y Salzberg, *Bioinformatics* 27:2957, 2011) y se agruparon según la posición de la mutación y la identidad del aminoácido mutado. Todas las secuencias de baja calidad y aquellas que contienen múltiples sitios de mutación fueron eliminadas del análisis. A continuación, la frecuencia de cada secuencia en la población posterior a la selección se dividió por la frecuencia en la población inicial para derivar una relación de enriquecimiento (ER). En otras palabras, la relación de enriquecimiento son los recuentos de una variante de secuencia particular en la muestra unida al COMPUESTO 5 dividido por los recuentos en la biblioteca inicial. Luego, se normalizó a la relación de enriquecimiento del mAb 26D5-GV-Q precursor. De esta manera, se evaluó el efecto sobre la unión del COMPUESTO 5 (y por lo tanto, por inferencia, A) de cada sustitución de aminoácido individual en las regiones CDR como se analiza en el presente documento. La Figura 3A muestra el mapa de calor LCDR1 que se generó usando el análisis de datos de exploración mutacional y permite la interpretación de la relación secuencia-actividad de sustituciones de aminoácido sencillo. En general, el error en este método es aproximadamente doble. Por tanto, los valores de la relación de enriquecimiento (ER) de 0,5 a 2 se consideran sustituciones neutras, es decir, sustituciones que mantienen las propiedades de unión al COMPUESTO 5. Los valores de ER superiores a 2 se consideran favorables o preferidos para la unión, y los valores de ER inferiores a 0,5 se consideran desfavorables para la unión. Las Figuras 3B-E muestran los mapas de calor para las CDR restantes.

[000197] Con base en las relaciones de enriquecimiento calculadas a partir de los datos de NGS, se sintetizaron genes de región variable para sustituciones de aminoácidos simples y combinaciones favorables y se clonaron en vectores de expresión de IgG con la región Fc de IgG1f humana y la región kappa de LC humana (CK). Los vectores se transfectaron

transitoriamente en células Expi293 HEK a pequeña escala (cultivo de 2 ml) y se purificaron usando una placa de filtro de Proteína A. Las proteínas IgG se evaluaron usando SPR (resonancia de plasmón superficial) y actividad funcional (ver los datos a continuación). Las secuencias de los anticuerpos de interés que se identificaron después de esta evaluación se muestran en la Figura 4A-B.

[000198] En particular, se eligió la progenie 26D5-295-B08 para una mayor maduración por afinidad utilizando tres diseños de biblioteca diferentes. Para el primer diseño, se realizó una segunda exploración mutacional en 26D5-295-B08, aleatorizando los residuos que se muestran en la Figura 5. En esta segunda exploración mutacional, las posiciones fuera de las definiciones de CDR de Kabat y/o AbM se aleatorizaron, con base en su proximidad al Compuesto A en la estructura cocrystalina. Los mapas de calor del escaneo mutacional de 26D5-295-B08 se muestran en las Figuras 6A-F. Como anteriormente, se sintetizaron genes de región variable para sustituciones de aminoácidos simples y combinaciones favorables y se clonaron en vectores de expresión de IgG1f para ensayos. Los MAbs de interés que se identificaron a partir de la exploración mutacional de 26D5-295-B08 incluyeron: 26D5-75202-343-A09, 26D5-75229-343-A10, 26D5-75203-343-B09, 26D5-75017-343-F04 y 26D5-75214-343-F06 (ver las Tablas 1-3 para las secuencias). Todos los anticuerpos humanos descritos en los Ejemplos estaban en IgG1f (ej., SEQ ID NO: 200) y formato kappa LC humano (ej., SEQ ID NO: 204), a menos que se indique específicamente lo contrario.

[000199] Además, se construyeron dos bibliotecas complejas (chip y dopada) basadas en 26D5-295-B08 para aleatorizar más completamente las posiciones de interés (Figura 7A-B). La biblioteca de chips se diseñó para contener sustituciones simples y dobles de todos los aminoácidos (excepto cisteína y metionina) dentro de una CDR y posiciones flanqueantes del marco, con algunas modificaciones adicionales como se indica en la Figura 7A. El diseño también eliminó secuencias que contienen pasivos químicos y se sintetizó mediante oligonucleótidos en chip (Twist Bioscience). La biblioteca dopada se centró en la aleatorización en HCDR3 y los residuos del marco circundante para acceder a más de dos mutaciones dentro de una única CDR. Los oligonucleótidos de ADN que codifican esta biblioteca se generaron "dopando" la región aleatorizada con base en la secuencia de ADN 26D5-295-B08. Para cada nucleótido en la región aleatorizada, el oligo contenía el 70% de la base de ADN 26D5-295-B08 y el 10% de cada una de las otras bases. Por ejemplo, si el

ADN de 26D5-295-B08 tiene una G en una posición particular, entonces el oligo dopado contendría 70% de G, 10% de A, 10% de C y 10% de T en esa posición. Esto permite una aleatorización más profunda de las regiones de interés sin dejar de sesgar la biblioteca hacia la secuencia precursora principal. Los oligos se usaron para generar bibliotecas separadas scFv de ADN de chip y dopada. Estas bibliotecas se seleccionaron usando presentación de ARNm de acuerdo con el protocolo anterior, pero con múltiples rondas sucesivas que incorporan tasas de desviación en rondas posteriores. Las poblaciones resultantes se secuenciaron usando NGS, y los datos se analizaron para seleccionar regiones variables para síntesis y clonación en vectores de expresión de IgG para la prueba. Los MAbs de interés que se identificaron en la biblioteca de chips incluyen: 26D5-75592-348-A04, 26D5-75768-348-A10, 26D5-75576-348-B03, 26D5-75746-348-C07, 26D5-75747-348-D07 y 26D5-75602-348-F04 (ver Tablas 1-3 para las secuencias). El MAb 26D5-75616-348-F10 se identificó como un anticuerpo de interés de la biblioteca dopada. Las Figuras 8A-B muestran las secuencias de interés de la maduración por afinidad del mAb 26D5-295-B08.

[000200] Para la confirmación de los resultados a pequeña escala, los vectores de expresión de los anticuerpos de interés se transfectaron transitoriamente en células Expi293 HEK a una escala de 340 ml y se purificaron usando una columna POROS A de 20 ml preempaquetada, se intercambió tampón en PBS usando un filtro Amicon 30K MWCO, esterilizado filtrado sobre Filtro PES de 0.2µm, en alícuotas y almacenado a -80 C. Cada muestra fue confirmada en masa por LC/MS y caracterizada por SEC analítica.

[000201] Ejemplo 4: Caracterización de mAb mediante un Ensayo Enzimático Cromogénico

[000202] La capacidad de los mAb para conservar la actividad enzimática de FXIa en presencia del Compuesto A se utilizó como ensayo de selección de anticuerpos con afinidad mejorada. El ensayo utilizó un péptido cromogénico S-2366 de Chromogenix como sustrato para la enzima Factor XIa. Cada mAb ensayado se diluyó en serie de 100 nM a 1,5 nM y se incubó con Compuesto A 2,5 nM o un compuesto de control durante 10 minutos a 37 °C. Luego, se añadió el sustrato cromogénico S-2366 a una concentración final de 0,5 mM y se añadió la enzima FXIa humana (Haematologic Technologies, Inc.; HCZIA-0160) hasta una concentración final de 0,2 nM. Una concentración de 2,5 nM del Compuesto A produjo una inhibición de ~ 90% de la actividad de FXIa, es decir, casi la ocupación completa de FXIa. El

ensayo descrito aquí se construyó para producir un intervalo dinámico significativo. Las placas se leyeron inmediatamente a DO de 405 nm a 37 °C en un Dispositivo Molecular SPECTRAmax para medir la velocidad de hidrólisis del sustrato. La señal se normalizó al 0% de activación (enzima FXIa con Compuesto A) y al 100% de activación (enzima FXIa sin inhibidor). Se determinó una EC₅₀ para los anticuerpos que revirtieron el 50% o más de la inhibición inducida por el Compuesto A. Los resultados del ejemplo se muestran en la Figura 9.

[000203] Ejemplo 5: Producción de Fragmentos de Fab de anticuerpo del α -Compuesto A recombinante

[000204] Los anticuerpos seleccionados se clonaron como fragmentos Fab de anticuerpos no marcados en el vector pTT5 para la expresión de Expi293. Ver las SEQ ID NO para las secuencias Fab. Las secuencias de ADN optimizadas se recibieron a partir de GenScript para la expresión en mamíferos. Para la expresión a escala de 1 l, se sembraron 900 ml de células a 3×10^6 células/ml en un matraz Corning de 2 l. Se añadieron 0,25 mg de cada constructo de ADN de cadena pesada y cadena ligera a 50 ml de Opti-MEM™. Se incubaron 4,1 ml de ExpiFectamine™ en 150 ml de Opti-MEM™ durante 5 minutos a temperatura ambiente y luego se añadieron 50 ml de los 150 ml mencionados anteriormente a la mezcla de ADN/Opti-MEM™ y se incubaron durante 20 minutos a temperatura ambiente. Esta mezcla de transfección total de 100 ml se añadió a los 900 ml de células y se colocó en un agitador a 37 °C (125 rpm, CO₂ al 8% en aire). La producción se alimentó con VPA 2 mM y 50 ml de Alimentación B eficiente en CHO CD el primer día. Se probó la viabilidad celular y las producciones se recolectaron el día 5. La viabilidad celular/densidad celular promedio fue del 80%/6 x 10⁶ células/ml. Las producciones se centrifugaron a 2.000 rpm a 4 °C durante 20 minutos. El sobrenadante del medio acondicionado se filtró a través de filtros de 0,2 µm. Se lavó una columna de rProteinA Sepharose FF de 30 ml con 2 volúmenes de columna (CV) de guanidina 6 M, 2 CV de HCl 0,033 M y luego se equilibró en 1x PBS de Dulbecco. Se verificó que el pH del sobrenadante fuera > 7,0 y luego se cargó a 10 ml/min en la columna de rProteinA Sepharose. Se observó la unión de rProteinA a través de interacciones de proteínaA marco para toda la progenie de 1873.6938.26D5.D12, incluidas las variantes maduras por afinidad. La columna se lavó en 1xDPBS hasta que se alcanzó la línea base y luego se eluyó con acetato de sodio 80 mM (pH 2,8) en un recipiente lleno con ~ 20 ml de

Tris HCl (pH 8,0) para que la proteína se pudiera neutralizar mientras se eluía. Luego, la columna se neutralizó con 1xDPBS. La muestra eluida se concentró a <10 ml y se cargó en una columna S200 26/600 equilibrada (1xDPBS) a 2,5 ml/min. Se recopilaron las fracciones de cinco ml a 2,5 ml/min y se analizaron mediante SDS-PAGE y cromatograma para la agrupación. Los rendimientos típicos fueron 150-250 mg/l de Fragmento Fab de Anticuerpo purificado.

[000205] Ejemplo 6: Caracterización de mAbs y Fabs mediante análisis de resonancia de plasmón superficial (SPR) (Biacore™)

[000206] La unión del hibridoma expresó mAb 26D5 precursor (VH SEQ ID NO: 83 y VL SEQ ID NO: 98 en formato IgG1f) (P1-072224) y los mAbs madurados por afinidad al Compuesto A se examinaron mediante SPR (Biacore™) usando un método de captura de proteína A. El tampón de ejecución fue 1x PBS (solución salina tamponada con fosfato, pH 7,4) con Tween 20 al 0,05% y DMSO al 2%. Los experimentos de unión se llevaron a cabo a 37 °C. La proteína A se revistió en un chip sensor de la serie CM5 S (Cytiva, Cat. No. 29149603) a alta densidad (2000+ RU de proteína A). La inmovilización de la proteína A se llevó a cabo utilizando el procedimiento de inmovilización de acoplamiento de amina estándar recomendado por el fabricante. A continuación, el anticuerpo madurado por afinidad se capturó a una concentración de 2 µg/ml en la superficie de la proteína A a una tasa de flujo de 3 µl/min durante 2 minutos. Luego, se inyectó el Compuesto A sobre el anticuerpo capturado en concentraciones que abarcaban 100-3 nM (100, 50, 25, 12,5, 6,25, 3,125 nM) (Figura 10) y para el cribado de concentraciones que abarcaban 100-3 nM (100, 33, 11 nM) durante 2 minutos a un caudal de 100 uL/min y se dejó disociar durante al menos 450 segundos. La superficie del chip se regeneró después de cada ciclo con un pulso de 40 segundos de glicina 10 mM, pH 1,5. Se usó la unión de fondo a la superficie de la proteína A sola para restar la unión no específica. Todos los experimentos se realizaron en un instrumento de resonancia de plasmón de superficie Biacore T200 utilizando el software Biacore T200 Control v.2. El análisis de datos se realizó utilizando el software de evaluación Biacore T200 v 3.1. Se determinaron las afinidades aparentes para el orden de rango solo porque las velocidades de disociación eran demasiado lentas para ser medidas por Biacore. Los datos del ensayo de unión de ejemplo se muestran en la Figura 10 y los datos del ensayo de unión se informan en la Tabla 10. Los nombres de los mAb en la Tabla 10 se refieren a

mAb que tienen las secuencias de cadena H y L de los Fab correspondientes en la Tabla 3 en un formato IgG1f.

Tabla 10. Datos SPR

[000207] Captura de mAb de proteína A de Biacore

Nombre	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (M)	Temperatura
26D5-75229-343-A10-mAb	7.7E5	<5E-5	<0.07 nM	37 °C
26D5-75214-343-F06-mAb	1.2E6	<5E-5	<0.05 nM	37 °C
26D5-75202-343-A09-mAb	5.9E5	<5E-5	<0.09 nM	37 °C
26D5-75203-343-B09-mAb	1.2E6	<5E-5	<0.05 nM	37 °C
26D5-75616-348-F10-mAb	1.7E6	<5E-5	<0.03 nM	37 °C
26D5-75768-348-A10-mAb	3.8E6	<4.1E-4	<0.1 nM	37 °C
26D5-75747-348-D07-mAb	2.0E6	<5E-5	<0.02 nM	37 °C
26D5-75602-348-F04-mAb	9.1E5	<5E-5	<0.05 nM	37 °C
26D5-75576-348-B03-mAb	8.8E5	<5E-5	<0.06 nM	37 °C
26D5-075017-343-F04-mAb	1.5E6	1.7E-4	0.11 nM	37 °C
25D5-75592-0348-A04-mAb	1.0E6	1.1E-4	0.1nM	37 °C
26D5-75017-0343-F04-mAb	1.5E6	1.7E-4	0.11 nM	37 °C
26D5-75602-0348-F04-mAb	9.1E5	<5E-5	<0.05 nM	37 °C
26D5-75576-0348-B03-mAb	8.8E5	<5E-5	<0.06 nM	37 °C
26D5-75746-0348-C07-mAb	2.4E6	2.4E-4	0.1 nM	37 °C

26D5-75747-0348-D07-mAb	2.0E6	<5E-5	<0.03 nM	37 °C
25D5-296-A07-mAb	1.7 E5	2.7 E-4	1.6 nM	37 °C
26D5-296-H03-mAb	1.6 E5	1.8E-4	1.1 nM	37 °C
26D5-295-F07-mAb	1.8E5	1.7E-4	0.94 nM	37 °C
26D5-296-G07-mAb	8.5E5	3.2E-4	0.38 nM	37 °C
26D5-295-E07-mAb	1.9E5	2.3E-4	1.2 nM	37 °C
26D5-296-C08-mAb	5.3E5	3.1E-4	0.59 nM	37 °C
26D5-295-C07-mAb	2.0E5	3.3E-4	1.6 nM	37 °C
26D5-296-B07-mAb	2.9E5	4.2E-4	1.8 nM	37 °C
26D5-295-G07-mAb	6.3E5	4.3E-4	0.67 nM	37 °C
26D5-296-D08-mAb	7.7E5	4.5E-4	0.59 nM	37 °C
26D5-296-F03-mAb	7.2E5	3.9E-4	0.54 nM	37 °C
26D5-296-G08-mAb	8.0E5	3.9E-4	0.49 nM	37 °C
26D5-296-F07-mAb	7.6E5	4.4E-4	0.58 nM	37 °C
26D5-296-G03-mAb	9.4E5	5.8E-4	0.61 nM	37 °C
26D5-296-F08-mAb	8.7E5	6.0E-4	0.68 nM	37 °C
26D5-295-A08-mAb	1.0E6	5.9E-4	0.58 nM	37 °C
26D5-295-D07-mAb	8.0E5	8.1E-4	1.0 nM	37 °C

26D5-296-D03-mAb	1.7E6	1.2E-3	0.71 nM	37 °C
26D5-296-C07-mAb	9.5E5	1.4E-3	1.4 nM	37 °C

[000208] La unión de los fragmentos Fab de anticuerpo madurado por afinidad de la primera ronda a versiones conjugadas del Compuesto A se examinó mediante SPR (Biacore™) utilizando un chip sensor de la serie CM5 S (Cytiva, Cat. No. 29149603) recubiertos con BSA previamente conjugado al COMPUESTO 2, COMPUESTO 3 o COMPUESTO 1. El nivel de inmovilización fue de 150-250 RU. El tampón de ejecución fue 1x PBS (solución salina tamponada con fosfato, pH 7,4) con Tween 20 al 0,05%. Los experimentos de unión se llevaron a cabo a 25 °C. El fragmento Fab de anticuerpo a una concentración de entre 200-0,8 nM se inyectó sobre la superficie revestida con compuesto de BSA durante 2 minutos a un tasa de flujo de 30 ul/min. Luego, se dejó que el fragmento Fab de anticuerpo se disociara durante 15 minutos. La superficie del chip se regeneró después de cada ciclo con un pulso de 1 minuto de glicina 10 mM, pH 2, y un pulso de 1 minuto de NaOH 50 mM. Todos los experimentos se realizaron en el mismo equipo y se analizaron con el mismo software que se describió anteriormente. Se determinaron las afinidades aparentes para el orden de rango solo porque las velocidades de disociación eran demasiado lentas para ser medidas por Biacore. También se realizaron experimentos comparativos con mAb seleccionados de una manera similar (ver Figura 11). Los datos del ensayo de unión de ejemplo se muestran en la Figura 11 y los datos del ensayo de unión para el COMPUESTO 2-BSA se reportan en la Tabla 11. Las secuencias de los Fabs en la Tabla 11 se indican en la Tabla 3.

Tabla 11. Datos SPR

Nombre	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (M)	Temperatura
26D5-295-B08-Fab-LONG	2.8E5	2.2E-4	0.8 nM	37°C
26D5-295-C08-Fab-LONG	2.8E5	8.5E-5	0.3 nM	37°C

9C8-VGSKE-Fab-LONG	4.0E5	8.7E-4	2.1 nM	25°C
1H2-K -Fab-LONG	1.8E6	1.5 E-3	0.8 nM	37°C
24H1-GQTV-Fab-LONG	7.9E5	1.0E-3	1.3 nM	37°C
26D5-GVR-Q-FT-Fab-LONG	1.3E6	1.6E-3	1.3 nM	37°C
26D5-GVR-Q-FT-Fab-SHORT	1.6E6	1.3E-3	0.9 nM	37°C
26D5-GVR-H-Fab-LONG	2.8 E5	1.0E-3	3.5 nM	37°C

[000209] La unión de los fragmentos Fab de anticuerpos madurados por afinidad de la primera y segunda ronda a las versiones conjugadas del Compuesto A se examinó mediante SPR (Biacore TM) utilizando un chip sensor de la serie Biotin-CAP S y reactivos del kit de Cytiva (Cat No. 28920234). El chip de Biotina-CAP se hidrató en tampón durante la noche. Se hizo fluir reactivo de biotina-CAP al 50% en agua sobre la superficie del chip durante 150 segundos a una tasa de flujo de 2 ul/min. El COMPUESTO 5 (una versión biotinilada del COMPUESTO 2) se capturó en la superficie de Biotina CAP a 0,25 ug/ml a una tasa de flujo de 10 ul/min durante un pulso de 20 segundos. El tampón de ejecución fue 1x PBS (solución salina tamponada con fosfato, pH 7,4) con Tween 20 al 0,05%. Los experimentos se llevaron a cabo a 25 °C o 37 °C. El fragmento Fab de anticuerpo a concentraciones de 100-3 nM se inyectó sobre la superficie de Biotina-CAP-COMPUESTO 5 durante 3 minutos a un tasa de flujo de 30 ul / min. Se dejó que el fragmento Fab de anticuerpo se disociara durante 11,7 minutos. La superficie del chip se regeneró después de cada ciclo con dos pulsos de 2 minutos de guanidina-HCl 6 M en NaOH 250 mM. Todos los experimentos se realizaron en el mismo equipo y se analizaron con el mismo software que se describió anteriormente. Se determinaron las afinidades aparentes para el orden de rango solo porque las velocidades de

disociación eran demasiado lentas para ser medidas por Biacore. Los datos del ensayo de unión de ejemplo se muestran en la Figura 12 y los datos del ensayo de unión para los fragmentos de anticuerpo TanFab se reportan en la Tabla 12. Las secuencias de TanFabs en la Tabla 12 se indican en la Tabla 4.

Tabla 12. Datos SPR

mAb/Fab	Ka (1/Ms)	Kd (1/s)	KD (M)	Temperatura
26D5-75229-343-A10-TanFab	1.7E5	<5E-5	<0.3 nM	25°C
26D5-75229-343-A10-TanFab-long	1.8E5	<5E-5	<0.3 nM	25°C
26D5-75229-343-A10-TanFab-ELQ	1.8E5	<5E-5	<0.3 nM	25°C
26D5-75229-343-A10-TanFab-G4S	1.9E5	<5E-5	<0.3 nM	25°C
26D5-75616-348-F10-TanFab	1.1E5	<5E-5	<0.5 nM	25°C
26D5-75203-343-B09-TanFab	9.2E4	<5E-5	<0.5 nM	25°C
26D5-75202-343-A09-TanFab	3.0E5	<5E-5	<0.2 nM	25°C
26D5-75768-348-A10-TanFab	1.3E5	<5E-5	<0.4 nM	25°C
26D5-75214-343-F06-TanFab	1.2E5	<5E-5	<0.4 nM	25°C

[000210] Ejemplo 7: Caracterización de mAbs y Fabs por ensayo TR-FRET

[000211] Se desarrolló un ensayo competitivo TR-FRET (transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo) para ordenar por rango la disociación de mAb del α -Compuesto A del Compuesto A a medida que se alcanza el equilibrio a 37 °C. El tampón de ensayo fue HBS-N (HEPES 10 mM, NaCl 150 mM, pH 7,4; GE Healthcare), BSA al 0,1% (p/v) (albúmina de suero bovino; Sigma), DMSO al 2% (dimetilsulfóxido; Sigma). Todos los reactivos se prepararon en tampón de ensayo y se dispensaron en volúmenes iguales en 384 microplacas blancas con un volumen final de 20 μ l por pocillo en las siguientes concentraciones finales: COMPUESTO 5 4 nM, el análogo biotinilado del COMPUESTO 2, una titulación de 100-0,1 nM de 7 puntos de anticuerpos humanos del α -compuesto A, IgG de α -ratón α marcada con europio 0,1 nM (LANCE Eu-W1024; PerkinElmer), estreptavidina 5 nM -D2 (Cisbio) y mAb 4 nM 26D5 VH_A10G_Y33A_S53P_M89V_G95A; VK_W32N_H38Q (P1-075621, el 26D5-295-B08 precursor de optimización de segunda ronda formateado con IgG Fc de ratón). Se añadieron primero a la microplaca las titulaciones de anticuerpo del COMPUESTO 5 y del Compuesto A, y se sometieron a una incubación inicial a 37 °C, 1000 rpm, durante una hora para facilitar la unión del anticuerpo al compuesto. Después del período de incubación inicial, se añadieron secuencialmente IgG de α -ratón de europio, estreptavidina-D2 e IgG de ratón 26D5 (P1-075621), luego la placa se volvió a poner a 37 °C, incubación a 1000 rpm. Las microplacas se leyeron usando un lector de placas Perkin Elmer EnVision, y la señal FRET medida se definió como $[(665 \text{ nm}) / (620 \text{ nm})] * 10.000$. Las microplacas se leyeron a intervalos de 30 minutos (T0) y después de 24 horas (T24). Para cada titulación de anticuerpos, la señal de FRET se convirtió en % de inhibición en relación con los pocillos sin anticuerpo del α -Compuesto A: $(100 - ((\text{FRET a [concentración de anticuerpo]} / \text{FRET a 0 nM}) * 100))$. Los porcentajes de titulaciones de anticuerpos de inhibición se representaron gráficamente usando TIBCO Spotfire (v.7), y la IC₅₀ se determinó usando un ajuste de curva de modelo de 4 parámetros. Se informaron las IC₅₀ en cada punto de tiempo, así como el cambio de la curva de IC₅₀ con respecto a T0. Un cambio de la curva de IC₅₀ indicó la disociación del anticuerpo del α -Compuesto A del compuesto biotinilado cuando el ensayo alcanzó el equilibrio, lo que posteriormente permitió que el competidor de IgG1 de ratón 26D5 (P1-075621) se uniera y generara la señal FRET detectada en el ensayo.

[000212] Datos de FRET competitivos de ejemplo recopilados del cribado de optimización de afinidad del α -Compuesto A 26D5 se muestran en la Figura 13. Se muestran tres anticuerpos humanos representativos: 1) Formato de mAb IgG1f de 26D5-GVR-Q-FT-Fab-LONG; también denominado en el presente documento P1-072226 (excepto que R31 en 26D5-GVR-Q-FT HC es S31 en P1-072226 HC), panel superior, 2) formato de mAb IgG1f de la progenie de optimización de primera ronda 26D5-295-B08-Fab -LONG (también referido en este documento como P1-072963), panel central, y 3) formato de mAb IgG1f de la progenie de optimización de segunda ronda 26D5-75747-348-D07-Fab-LONG (también referido en este documento como P1-075747), panel inferior. Las IC_{50} se anotan a lo largo de cada curva de titulación de anticuerpos con una estrella. La diferencia entre IC_{50} T0 y T24 se define como Δ , y los valores se informan en cada panel. El mAb precursor 26D5-GVR-Q-FT-Fab-LONG exhibió el cambio T0-T24 IC_{50} más significativo, 63 nM. Como la tasa de disociación del Compuesto A (fuera de tasa) mejoró a través de sucesivas rondas de maduración por afinidad en la progenie posterior (P1-072963: 20.5 nM, luego P1-075747: 4,3 nM), el cambio de IC_{50} T0-T24 se minimizó. Los anticuerpos del α -Compuesto A se ordenaron por rango por IC_{50} T24 y el cambio de IC_{50} (Δ) para identificar anticuerpos con tasas de disociación del Compuesto A mejoradas a 37 °C en relación con el mAb 26D5-GVR-Q-FT-Fab-LONG precursor y el mAb 26D5-295-B08 (P1-072963).

[000213] El ensayo TR-FRET competitivo definido anteriormente también se modificó para evaluar la progenie optimizada del anticuerpo 26D5 que se reformateó como Fab. El anticuerpo del α -Compuesto A y la serie de titulación de Fab se ampliaron a 250 - 0,244 nM (titulación de 11 puntos), y se recopilaron réplicas de cada concentración por cuadruplicado. La incubación del ensayo se extendió para incluir un punto de tiempo adicional de 48 horas para asegurar que se alcanzó el equilibrio, y se informaron los cambios de IC_{50} e IC_{50} de T48 horas. Las titulaciones de % de inhibición se trazaron en Graphpad Prism (v.8) y se ajustaron a un modelo de 4 parámetros. Todas las demás condiciones de configuración experimental fueron por lo demás idénticas al ensayo de anticuerpo TF-FRET.

[000214] Los datos de FRET competitivos recopilados para la progenie del α -Compuesto A 26D5 con afinidad optimizada comparando anticuerpos humanos y Fab se muestran en la Figura 14 y la Tabla 13. Cada panel representa una única secuencia del α -Compuesto A, con los formatos de anticuerpo (mAb, líneas continuas, círculos) y Fab (líneas de puntos,

triángulos) superpuestos. El Fab precursor 26D5 (Fab 26D5-GV-Q; también denominado en el presente documento como P1-073708) y la progenie de optimización de primera ronda Fab 26D5-295-C08 (también denominado en el presente documento P1-074468-1) exhibieron cambios significativos de T48 IC₅₀ de al menos 26 nM. La progenie optimizada madurada por afinidad de la segunda ronda retuvo una disociación lenta a 37 °C del Compuesto A tanto en el formato de anticuerpo como en el de Fab, mostrando cambios mínimos de IC₅₀ T48. Los datos de FRET se proporcionan en la Tabla 13. Los nombres de mAbs/Fabs en la Tabla 13 se refieren a las secuencias correspondientes en las Tablas 1-3. Todos los mAb enumerados en la Tabla 13 estaban en formato kappa de IgG1f/LC humana.

Tabla 13 ("-1", "-2", etc. se refieren a números de lote de mAbs o Fabs idénticos)

Muestra	T0 IC₅₀ (nM)	T24hr IC₅₀ (nM)	Cambio T24hr IC₅₀ (nM)	T48hr IC₅₀ (nM)	Cambio T48hr IC₅₀ (nM)
P1-075616-2 (26D5-75616-348-F10 mAb)	1,4	2.5	1.1	2.8	1.4
P1-076827-3 (26D5-75616-348-F10 Fab)	2,8	6.6	3.8	8.8	5.9
P1-076827-4 (26D5-75616-348-F10 Fab)	2,2	5.8	3.5	7.1	4.9
P1-075229-2 (26D5-75229-343-A10 mAb)	1,3	2.4	1.1	2.5	1.1
P1-077178-1 (26D5-75229-343-A10 Fab)	2,5	4.5	2.0	4.9	2.5
P1-075202-2 (26D5-75202-343-A09 mAb)	1,4	2.5	1.1	2.9	1.5
P1-077145-1 (26D5-75202-343-A09 Fab)	2,0	5.8	3.8	7.5	5.5
P1-075768-2 (26D5-75768-348-A10 mAb)	1,2	2.2	1.0	2.3	1.1

P1-077174-2 (26D5-75768-348-A10 Fab)	2,2	5.4	3.2	5.8	3.6
P1-075214-2 (26D5-75214-343-F06 mAb)	1,3	2.5	1.3	2.7	1.4
P1-077176-2 (26D5-75214-343-F06 Fab)	2,6	7.3	4.7	8.7	6.1
P1-075203-2 (26D5-75203-343-B09 mAb)	2,6	3.0	0.4	3.1	0.5
P1-077144-1 (26D5-75203-343-B09 Fab)	2,7	6.1	3.4	8.1	5.4
P1-073708-1 (Fab 26D5 precursor)	2,6	>28.2	>25.7	>28.8	>26.2
P1-074468-1 (26D5-295-C08 Fab)	2,2	>38.2	>36.0	>43.1	>41.0

[000215] Ejemplo 8: Filtración en gel

[000216] Utilizando un sistema HPLC Agilent 1260 con un Shodex K403-4F y una fase móvil de fosfato de sodio 100 mM, cloruro de sodio 150 mM, pH 7,3, a una tasa de flujo de 0,3 ml/min, se inyectaron alícuotas de Fab purificado (20 ug) durante un tiempo de ejecución de 20 minutos. Los estándares de filtración en gel confirmaron que la mayoría de los Fab tenían al menos un 98% de monómero con una recuperación superior al 75%.

[000217] Ejemplo 9: Análisis de estabilidad térmica de Fabs

[000218] El análisis de estabilidad térmica se realizó con un análisis UNChained Labs UNcle TM/Tagg con Fabs a una concentración de 20 μ M con o sin Compuesto A a una concentración de 50 μ M (o compuesto de control). Los capilares se escanearon de 25 a 90 °C a 0,5 °C/min. Además, los Fab seleccionados también se analizaron mediante análisis de calorimetría de barrido diferencial utilizando el Malvern MicroCal VP-Capillary DSC. Las muestras se emparejaron con tampón y se cargaron con Fab a una concentración de 10 μ M con o sin Compuesto A a una concentración de 15 μ M (o compuesto de control). El intervalo de temperatura de escaneo fue de 15-110 °C a una tasa de 60 °C/Hr (período de filtrado: 16 sec, Ganancia: Ninguna). El análisis de la muestra se realizó mediante el software

proporcionado por el fabricante tanto para UNcle como para Malvern Capillary DSC. La Figura 15 y la Tabla 14 a continuación muestran resultados de DSC representativos. Las secuencias de los Fabs en la Tabla 14 se indican en la Tabla 3.

Tabla 14 (Estabilidad térmica por calorimetría diferencial de barrido)

Muestra	Conc (mg/ml)	Tm1 (°C)	Tm2 (°C)
26D5-295-C08-Fab-SHORT	1	75.3	
26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT	1	75.2	
26D5-75229-343-A10-Fab-SHORT	1	74.9	
26D5-75202-343-A09-Fab-SHORT	1	75.3	
26D5-75203-343-B09-Fab-SHORT	1	76.6	
26D5-75768-348-A10-Fab-SHORT	1	66.3	74.1
26D5-75214-343-F06-Fab-SHORT	1	75.5	

[000219] Ejemplo 10: Análisis de exclusión cinética (KinExA)

[000220] La afinidad en solución de los fragmentos Fab de anticuerpo descritos en este documento para el Compuesto A se midió usando un Ensayo de Exclusión Cinética (KinExA). Se realizaron titulaciones por duplicado del Compuesto A con fragmentos Fab de anticuerpo madurados por afinidad 26D5 a 100, 200 y 300 pM (equilibrados durante 24-72 horas). La concentración relativa no unida del fragmento Fab de anticuerpo madurado por afinidad 26D5 se midió mediante captura en una perla recubierta de estreptavidina con Compuesto 5 seguido de detección con un anticuerpo marcado con fluorescencia que reconoce el Fab de IgG humano. El análisis cinético para determinar la tasa de asociación del complejo se midió con el mismo formato de ensayo excepto que se preparó un solo tubo de la mezcla (Fab 200 pM y Compuesto A 400 pM) y los puntos de tiempo se eliminaron inmediatamente (sin equilibrio). Los resultados se muestran en la Tabla 15 a continuación. Dos Fab, 26D5-75229-343-A10-Fab-SHORT y 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT, se identificaron como los dos Fab superiores mediante el análisis de estabilidad térmica DSC y

KinExA. El fragmento Fab de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT (SEQ ID NO: 106 y la SEQ ID NO: 164; ver Tabla 3) se seleccionó para cristalografía de rayos X como se describe a continuación y en estudios *in vivo* como se describe en el Ejemplo 12.

Tabla 15 KinExA (análisis de exclusión cinética)

Nombre	KinExA KD (M)	KD Intervalo de confianza del 95%	KinExA Ka (1/Ms)
26D5-75229-343-A10-Fab-SHORT	0,22 pM	8 pM a < 1 fM	5.0E4
26D5-75214-343-F06-Fab-SHORT	15 pM	4 pM a 37 pM	6.0E5
26D5-75202-343-A09-Fab-SHORT	19 pM	92 pM a <70 fM	1.5E5
26D5-75203-343-B09-Fab-SHORT	10 pM	35 pM a <15 fM	1.4E4
26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT	0,13 pM	3,8 pM a <1 fM	9.0E5
26D5-75768-348-A10-Fab-SHORT	0,41 pM	12 pM a <1,5 fM	NM

[000221] Ejemplo 11: Cristalización de Fabs

[000222] Se concentró Fab 26D5-GVR-Q-FT-Fab-SHORT con un marcador de afinidad GGGHHHHHHH (SEQ ID NO: 222) a 10 mg/ml en tampón DPBS (solución salina tamponada con fosfato de Dulbecco). La proteína se complementó con un exceso molar de 5 veces del Compuesto A y se incubó durante la noche a 4 °C. El complejo se cristalizó mediante difusión de vapor en forma de gota. Las gotas consistieron en 1 µl de complejo y 1 µl de reservorio. El reservorio de cristalización constaba de 20 g de PEG 3350 disueltos en agua hasta un volumen total de 100 ml y 20 mM de citrato de sodio sin tamponar. Los

cristales se prepararon para enfriamiento rápido en nitrógeno líquido mediante la adición en serie de una mezcla de 2,5 µl de PEG400 al 40%: glicerol al 40% (v/v) con 7,5 µl de la solución reservorio a la gota.

[000223] El fragmento de anticuerpo Fab 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT se concentró a 20 mg/ml en tampón DPBS. La proteína se complementó con un exceso molar de 5 veces del Compuesto A y se incubó durante la noche a 4 °C. El complejo se cristalizó mediante difusión de vapor en forma de gota. Las gotas consistieron en 1 µl de complejo y 1 µl de reservorio. El reservorio de cristalización consiste en 100 mM CAPS (ácido N-ciclohexil-3-aminopropanosulfónico), pH 10.5, sulfato de litio 200 mM, fosfato de sodio 1.2 M y fosfato de potasio 0.8 M. Los cristales se prepararon para enfriamiento rápido en nitrógeno líquido mediante la adición en serie de una mezcla de 2,5 µl de PEG400 al 40%: glicerol al 40% (v/v) con 7,5 µl de la solución reservorio a la gota.

[000224] Los datos se recopilaron en Advanced Photon Source en la línea de luz 17-ID utilizando un detector Pilatus 6M. Los datos se procesaron con el paquete autoPROC [Vonnrhein, C., Flensburg, C., Keller, P., Sharff, A., Smart, O., Paciorek, W., Womack, T. & Bricogne, G. (2011). Procesamiento y análisis de datos con la caja de herramientas autoPROC. *Acta Crystallogr. Sect. D* 67, 293-302], incluido el software subyacente XDS para el procesamiento, XSCALE para el escalado y STARANISO para la extensión anisotrópica de los datos [W. Kabsch (2010). XDS. *Acta Crystallogr. Sect. D* 66, 125-132 y W. Kabsch (2010). Integración, escalado, asignación de grupos espaciales y post-refinamiento. *Acta Crystallogr. Sect. D* 66, 133-144; STARANISO (Tickle, I.J., Flensburg, C., Keller, P., Paciorek, W., Sharff, A., Vonnrhein, C., Bricogne, G. (2018). STARANISO (disponible en la web mundial en staraniso.globalphasing.org/cgi-bin/staraniso.cgi) Cambridge, Reino Unido: Global Phasing Ltd).

[000225] Los cristales de 26D5-GVR-Q-FT-Fab-SHORT/Compuesto A tenían una simetría consistente con el grupo espacial P212121 con bordes de celda unitaria de $a = 57,7 \text{ \AA}$; $b = 75,1 \text{ \AA}$; y $c = 84,7 \text{ \AA}$ con un complejo por unidad asimétrica. Los datos se extendieron a $1,47 \text{ \AA}$ cuando se procesaron isotrópicamente, pero se utilizó un valor de corte elipsoidal que se extendió a $1,38 \text{ \AA}$ en a^* , $1,44 \text{ \AA}$ en b^* y $1,32 \text{ \AA}$ en c^* para retener los datos. La estructura se determinó mediante reemplazo molecular usando PHASER (McCoy, A.J., Grosse-Kunstleve, R.W., Adams, P.D., Winn, M.D., Storoni, L.C. & Read, R.J. (2007). Software cristalográfico

Phaser. *J. Appl. Crystallogr.* **40**, 658-674.) con modelos para CL:CH1 derivados de PDB 2O5X (Verdino, P., Aldag, C., Hilvert, D., Wilson, I.A. (2008) Receptores de anticuerpos estrechamente relacionados explotan estrategias fundamentalmente diferentes para el reconocimiento de esteroides. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* **105**, 11725-11730), VL derivada a partir de PDB 4PY7 (Wyrzucki, A., Dreyfus, C., Kohler, I., Steck, M., Wilson, I.A., Hangartner, L. (2014). Alternative Recognition of the Conserved Stem Epitope In Influenza A Virus Hemagglutinin By A VH3-30-Encoded Heterosubtypic Antibody. *J. Virol.* **88**, 7083-7092.), y VH derivada de PDB 4TSA (Wensley, B. Structure of a Lysozyme Fab Complex, no publicado). Todas las CDR (regiones determinantes de complementariedad) se eliminaron de los modelos VH y VL. El mapa de densidad de electrones inicial mostró una densidad de electrones inequívoca para el Compuesto A. Las restricciones geométricas para el ligando se crearon usando GRADE (Smart, OS, Womack, TO, Sharff, A., Flensburg, C., Keller, P., Paciorek, W., Vonnrhein, C. y Bricogne, G., Global Phasing, Ltd., Cambridge, Reino Unido) e inicialmente se colocó con RHOFIT (Womack, TO, Smart, OS, Sharff, A., Flensburg, C., Keller, P., Paciorek, W., Vonnrhein, C. y Bricogne, G., Global Phasing, Ltd., Cambridge, Reino Unido). La estructura se mejoró mediante rondas alternas de construcción de modelos con Coot (Emsley, P., Lokhamp, B., Scott, W.G. & Cowtan, K. (2010). Características y desarrollo de Coot. *Acta Crystallogr Sect. D* **66**, 486-501) y refinamiento con autoBUSTER. (Bricogne, G., Blanc, E., Brandl, M., Flensburg, C., Keller, P., Paciorek, W., Roversi, P., Sharff, A., Smart, O., Vonnrhein, C., Womack, T. BUSTER version 2.11.7. Global Phasing, Ltd., Cambridge, Reino Unido). La imagen de la Figura 16 muestra la estructura refinada del complejo de 26D5-GVR-Q-FT-Fab-SHORT/Compuesto A.

[000226] Los cristales de 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT/Compuesto A tenían una simetría consistente con el grupo espacial P1 con bordes de celda unitaria de Å; $c = 100.9$ Å; $\alpha = 83.4^\circ$; $\beta = 88.4^\circ$; $\gamma = 67.9^\circ$ con cuatro complejos por unidad asimétrica. Los datos se extendieron a $2,7$ Å cuando se procesaron isotrópicamente, pero un valor de corte elipsoidal que se extendió a $1,91$ Å en $0,880a^* + 0,436b^* - 0,189c^*$, $2,20$ Å en $0,063a^* + 0,898b^* - 0,436c^*$ y $2,98$ Å en $0,093a^* + 0,382b^* + 0,920c^*$ se utilizó para retener los datos. La estructura se determinó mediante reemplazo molecular usando PHASER (McCoy, A.J., Grosse-Kunstleve, R.W., Adams, P.D., Winn, M.D., Storoni, L.C. & Read, R.J. (2007). Software cristalográfico Phaser. *J. Appl. Crystallogr.* **40**, 658-674.) con modelos para

CL:CH1, VL y VH derivados del fragmento de anticuerpo Fab 26D5-GVR-Q-FT-Fab-SHORT con CDR-H3 eliminado del modelo VH. El mapa inicial de densidad de electrones mostró la densidad de electrones para el Compuesto A. La estructura se mejoró mediante rondas alternas de construcción de modelos con Coot (Emsley, P., Lokhamp, B., Scott, W.G. & Cowtan, K. (2010). Características y desarrollo de Coot. *Acta Crystallogr Sect. D* 66, 486-501) y refinamiento con autoBUSTER usando restricciones NCS automatizadas. (Bricogne, G., Blanc, E., Brandl, M., Flensburg, C., Keller, P., Paciorek, W., Roversi, P., Sharff, A., Smart, O., Vonnrhein, C. & Womack, T. BUSTER version 2.11.7. Global Phasing, Ltd., Cambridge, United Kingdom and Smart, O.S. Womack, T.O., Flensburg, C., Keller, P., Paciorek, W., Sharff, A., Vonnrhein, C. & Bricogne, G. (2012). Explotación de la similitud de estructura en el refinamiento: NCS automatizado y restricciones de estructura diana en BUSTER. *Acta Crystallogr Sect. D* 68, 368-380). La imagen de la Figura 17 muestra la estructura refinada del complejo de 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT/Compuesto A.

[000227] Dos Fab, 26D5-75229-343-A10-Fab-SHORT y 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT, se identificaron como los dos Fab superiores mediante el análisis de estabilidad térmica DSC y KinExA. La cristalografía de rayos X del fragmento Fab del anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT demostró la estequiometría 1:1 de la unión del fragmento Fab del anticuerpo con el Compuesto A y el mecanismo de unión en la hendidura entre las cadenas pesada y ligera de el fragmento Fab de anticuerpo.

[000228] Ejemplo 12: Estudios de unión al plasma de fragmentos de anticuerpos Fab

[000229] Se realizaron estudios para evaluar la capacidad de 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT para revertir los efectos anticoagulantes de milvexian en plasma.

[000230] *Estudios in vitro*

[000231] La capacidad del fragmento Fab de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT para neutralizar la actividad anticoagulante *in vitro* del Compuesto A inhibidor del factor XIa se determinó combinando el fragmento Fab con plasma que contenía una cantidad conocida del Compuesto A. La concentración del plasma del Compuesto A se seleccionó para proporcionar un aumento significativo en el aPTT, donde un aumento significativo puede definirse como un tiempo de coagulación (por ejemplo, aPTT) al menos un 20% mayor que el tiempo de coagulación en ausencia del inhibidor del Factor XIa. Un anticuerpo o fragmento Fab de anticuerpo capaz de unirse al inhibidor del factor XIa dentro del plasma

reduce la capacidad del inhibidor del factor XIa para unirse al factor XIa, lo que resulta en una reducción del tiempo de coagulación (por ejemplo, aPTT) en relación con el tiempo de coagulación en la ausencia del anticuerpo o del fragmento Fab del anticuerpo.

[000232] El Compuesto A se añadió al plasma humano normal combinado a concentraciones de 8000, 4000, 2000, 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,3 y 15,6 nM. El fragmento de anticuerpo Fab 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT se añadió al plasma humano normal combinado a las mismas concentraciones de 8000, 4000, 2000, 1000, 500, 250, 125, 62,5, 31,3 y 15,6 nM. Se combinaron plasma que contenía Compuesto A, fragmento Fab de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT y plasma normal para producir concentraciones variables de cada uno en la relación molar de Compuesto A:26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT de 5:5, 5:4, 5:3 y 5:2, incluido el Compuesto A en ausencia del fragmento Fab de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT.

[000233] El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) (es decir, el tiempo de coagulación del plasma humano) se determinó para cada muestra utilizando ACTIN® FS (Siemens/Dade-Behring) siguiendo las instrucciones del prospecto. Para obtener una descripción del ensayo aPTT, ver Goodnight, S.H., "Screening Tests of Hemostasis", *Disorders of Thrombosis and Hemostasis: A Clinical Guide*, 2da Edición, págs. 41-51, McGraw-Hill, Nueva York (2001). El plasma (0,05 ml) se calentó a 37 °C durante 1 minuto. Se agregó ACTIN® FS (0,05 ml) al plasma y se incubó durante 3 minutos más. Se añadió cloruro de calcio (25 mM, 0,05 ml) a la reacción para iniciar la coagulación. El tiempo de coagulación fue el tiempo en segundos desde el momento en que se añadió cloruro de calcio hasta que se detectó un coágulo.

[000234] La Figura 18 muestra el tiempo de coagulación del plasma (aPTT) en función del inhibidor del factor XIa, es decir, el Compuesto A, la concentración y la concentración del fragmento Fab del anticuerpo neutralizante 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT. La Figura 19 muestra el tiempo de coagulación del plasma (aPTT) en función de la concentración del Compuesto A inhibidor del factor XIa libre en ausencia (símbolos rellenos) y presencia (símbolos abiertos) del fragmento Fab del anticuerpo neutralizante 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT. El gráfico muestra que el tiempo de coagulación (aPTT) es una función de la concentración plasmática del Compuesto A no unido en ausencia y presencia del fragmento Fab de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT.

- [000235] Se procesaron las muestras de plasma humano que contenían diversas concentraciones y proporciones molares de Compuesto A y fragmento Fab de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT y las concentraciones de Compuesto A y fragmento Fab de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT- no unido y unido - en cada muestra se determinaron como se describe con más detalle a continuación.
- [000236] La concentración total de Compuesto A en plasma se refiere al Compuesto A no unido, Compuesto A unido a proteínas plasmáticas y Compuesto A unido al fragmento Fab de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT. El Compuesto A libre o no unido se refiere al Compuesto A no unido a la proteína plasmática o al fragmento Fab de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT.
- [000237] El compuesto A no unido en plasma se obtuvo mediante un método de ultrafiltración (Centrifree®, MilliporeSigma) (valor de corte de peso molecular de 30 kDa). Se colocó plasma (0,5 ml) en la cámara superior del dispositivo de ultrafiltración (Centrifree®, membrana Ultracel PL, REF # 4104; MilliporeSigma). El dispositivo se colocó en un rotor de centrifuga de ángulo fijo (SORVALL SLA-3000; Thermo Scientific) y el ultrafiltrado se recogió después de centrifugar a 2000 x g durante 20 minutos (SORVALL RC 6 Plus; Thermo Scientific).
- [000238] Se congelaron alícuotas de plasma y ultrafiltrado de plasma a -80 °C en tubos de polipropileno. La concentración total del Compuesto A en plasma y la concentración de Compuesto A no unido en ultrafiltrado de plasma se midieron usando análisis de espectrometría de masas en tándem de cromatografía líquida (LC/MS). Las muestras para el análisis LC/MS se prepararon utilizando un procedimiento de precipitación de proteínas que se describe a continuación.
- [000239] Se transfirió una alícuota (20 µl) de muestra biológica a una placa de 96 pocillos profundos (1,2 ml, polipropileno de fondo redondo). Se añadió una solución de metanol (20 µl) que contenía 50% de agua y 0,5% de ácido fórmico. La placa se tapó y se mezcló en un agitador a 95 °C durante 20 minutos. El proceso de precipitación de proteínas se realizó añadiendo acetonitrilo (80 µL) que contenía un estándar interno [10 nM, Compuesto A marcado con isótopos estables (¹³C, ¹⁵N)] y ácido fórmico al 1% a la solución resultante del paso anterior. La placa se mezcló adicionalmente en vórtice durante 15 min a temperatura ambiente y luego se centrifugó a 3.600 rpm durante 5 min. Se transfirió una alícuota (100 µl)

de sobrenadante a una placa de inyección (96 pocillos, 0,3 ml). El sobrenadante (5 µl) se inyectó en un sistema LC Ultra Performance (Waters® Acquity UPLC) interconectado con un espectrómetro de masas en tándem QTRAP MS/MS (AB Sciex 6500). Los analitos se separaron en una columna C18 (Waters HSS T3, 2X 50 mm, 1,8 µm) a 60 °C, con un gradiente de tasa de flujo de 0,7 ml/min, compuesto por dos soluciones de tampón (A: Agua, ácido fórmico al 0,1%; B: acetonitrilo, ácido fórmico al 0,1%). La detección se realizó mediante la monitorización de reacciones múltiples (MRM) en el modo de ionización por electropulverización positiva, que representa la especie precursora (M + H)⁺. Las transiciones de MRM controladas fueron 626→319 para el Compuesto A, 630→323 para el Compuesto A marcado con isótopos. El límite más bajo de cuantificación fue 0,5 nM.

[000240] La concentración del fragmento Fab de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT en plasma se determinó como sigue. La concentración plasmática del fragmento Fab de anticuerpo total 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT y del fragmento Fab de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT no unido al Compuesto A en plasma se midió mediante ensayos de unión de ligando en un plataforma de microfluidos automatizada Gyrolab® (Gyros Protein Technologies AB). Se utilizó kappa antihumano de ratón biotinilado (SouthernBiotech, AL) como molécula de captura para el fragmento Fab de anticuerpo total 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT. Las muestras, los estándares y el control de calidad se llevaron a una concentración de matriz final del 10% de plasma en 1xPTB (1% de BSA/0,05% de Tween20/PBS) y se cargaron en la plataforma de microfluidos automatizada Gyrolab®. Se utilizó el método 3-step-2-Wash Wizard con Gyrolab® Bioaffy 200 CD (Gyros Protein Technologies AB). Después de los pasos de lavado finales, el fragmento Fab de anticuerpo total capturado 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT se detectó utilizando el clon G20-361 de mAb de cadena ligera kappa de Ig antihumana de ratón marcado con Alexa Fluor® 647 (catálogo de BD No. 555861, Lote No. 8333691). Las concentraciones de fragmento total de Fab de anticuerpos 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT en muestras de plasma se calcularon a partir de la intensidad de fluorescencia medida por la tecnología Gyrolab® utilizando una curva de calibración logística de 4 parámetros (4-PL) generada a partir de calibradores 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT del fragmento Fab de anticuerpos. El intervalo de la curva de calibración del fragmento Fab de anticuerpo total 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT fue de 250 a 25000 ng/ml en plasma. Los límites superior e inferior de

cuantificación fueron 25000 y 250 ng/mL. Se prepararon muestras de control de calidad a 20000, 7500, 750 ng/ml en plasma. Los calibradores y el control de calidad se analizaron en cada experimento para asegurar un rendimiento aceptable del ensayo. El rendimiento del ensayo estuvo dentro del intervalo aceptable: El % CV de los estándares y el control de calidad fue inferior al 20% y la recuperación del control de calidad estuvo dentro de $\pm 20\%$ de los valores nominales.

[000241] El Compuesto 5 se usó como molécula de captura para el fragmento Fab de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT no unido al Compuesto A. Las muestras, los estándares y el control de calidad se llevaron a una concentración de matriz final del 10% de plasma en 1x PTB (BSA al 1%/Tween20 al 0.05%/ PBS) y se cargaron en una plataforma de microfluidos automatizada Gyrolab®. Se utilizó el método 3-step-2-Wash Wizard con Gyrolab® Bioaffy 200 CD. Después de los pasos de lavado finales, se detectó el fragmento Fab de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT "activo/libre" capturado utilizando el clon G20-361 de mAb de cadena ligera kappa Ig antihumana de ratón marcado con Alexa Fluor® 647 (Catálogo BD No. 555861, Lote No. 8333691). Las concentraciones de Fab "activo/libre" (26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT) en muestras de plasma se calcularon a partir de la intensidad de fluorescencia medida por Gyrolab® utilizando una curva de calibración logística de 4 parámetros (4-PL) generada a partir de calibradores del fragmento Fab de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT. El intervalo de la curva de calibración del fragmento Fab de anticuerpo "activo/libre" 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT fue de 250 a 25000 ng/ml en plasma. Los límites superior e inferior de cuantificación fueron 25000 y 250 ng/mL. Se prepararon muestras de control de calidad a 20000, 7500, 750 ng/ml en plasma. Los calibradores y el control de calidad se analizaron en cada experimento para asegurar un rendimiento aceptable del ensayo. El rendimiento del ensayo estuvo dentro del intervalo aceptable: El % CV de los estándares y el control de calidad fue inferior al 20% y la recuperación del control de calidad estuvo dentro de $\pm 20\%$ de los valores nominales.

[000242] *Estudios in vivo*

[000243] Los experimentos *in vivo* se llevaron a cabo de acuerdo con las regulaciones del Comité de Uso y Cuidado de Animales de Bristol-Myers Squibb Company. Los conejos (macho New Zealand White, 2 a 4 kg) fueron instrumentados con catéteres permanentes en la arteria central de la oreja para tomar muestras de sangre y en la vena marginal de la oreja

para la administración de sustancias. El compuesto A se administró como una infusión intravenosa constante a una dosis de 1,0 mg/kg durante 10 minutos. Comenzando 20 minutos después de que se completara la infusión del Compuesto A, se administró el fragmento Fab de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT como una infusión intravenosa constante a una dosis de 160 mg/kg durante 10 minutos. La dosis administrada del fragmento Fab de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT representó un exceso molar nominal de 2 veces con respecto a la dosis administrada del Compuesto A. Se tomaron muestras de sangre de 1,5 ml antes de la administración del Compuesto A, al final de la infusión del Compuesto A, inmediatamente antes de la administración del fragmento Fab del anticuerpo, al final de la administración del fragmento Fab del anticuerpo y a intervalos variables después de la administración del fragmento Fab del anticuerpo durante hasta 24 horas desde el inicio de la dosificación del Compuesto A. Las muestras de sangre se agregaron a 0,167 ml de citrato de sodio al 3,8% en un tubo de polipropileno, se invirtieron al menos dos veces para mezclar bien y se colocaron en hielo. En el plazo de una hora después de la toma de muestras de sangre, el plasma se aisló por centrifugado de sangre total al menos a 1.500 x de gravedad durante al menos 10 minutos. El Compuesto A no unido se obtuvo mediante el método de ultrafiltración descrito anteriormente.

[000244] Los efectos anticoagulantes del Compuesto A se midieron en tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT). El aPTT se determinó utilizando ACTIN® FS (Siemens/Dade-Behring) siguiendo las instrucciones del prospecto. El plasma (0,05 ml) se calentó a 37 °C durante 1 minuto. Se añadió ACTIN® FS (0,05 ml) al plasma y se incubó durante 3 minutos más. Se añadió cloruro de calcio (25 mM, 0,05 ml) a la reacción para iniciar la coagulación. El tiempo de coagulación fue el tiempo en segundos desde el momento en que se añadió cloruro de calcio hasta que se detectó un coágulo.

[000245] Después de la administración *in vivo* del Compuesto A, el aPTT de plasma de conejo aumentó aproximadamente 2 veces con respecto al valor inicial. Después de la administración del fragmento Fab de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT 20 minutos más tarde, el aPTT de plasma de conejo volvió al valor inicial y permaneció en ese nivel durante más de 12 horas. La Figura 20 muestra el tiempo de coagulación del plasma de conejo (aPTT) después de una dosis IV de Compuesto A (1 mg/kg) seguida 20 minutos más

tarde por una dosis IV del fragmento Fab de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT (160 mg/kg). Los resultados son la media de 3 animales.

[000246] Las concentraciones plasmáticas del Compuesto A (total y no unido) y el fragmento Fab de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT se determinaron como se describió anteriormente. Los parámetros farmacocinéticos se obtuvieron mediante análisis no compartimental de la concentración plasmática frente a los datos de tiempo (software Phoenix WinNonlin, versión 6.4, Pharsight Corporation, Mountain View, CA). Los valores por debajo del límite inferior de cuantificación no se utilizaron en los cálculos. Se calculó el área bajo la curva de concentración plasmática frente a tiempo (AUC [0-T]) usando una combinación de sumas trapezoidales lineales y logarítmicas. El aclaramiento plasmático total (CL), el volumen de distribución en estado estacionario (Vss), la semivida terminal (T-HALF) y el tiempo medio de residencia (MRT) se estimaron después de la administración intravenosa. Las estimaciones de T-HALF se realizaron utilizando un mínimo de 3 puntos de tiempo con concentraciones cuantificables.

[000247] Después de la administración del Compuesto A a conejos (1 mg/kg), la concentración plasmática del Compuesto A fue 4,3 μ M y la concentración plasmática del Compuesto A no unido fue 290 nM. Tras la administración del fragmento Fab de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT (160 mg/kg), la concentración plasmática del Compuesto A fue 14 μ M y la concentración plasmática del Compuesto A no unido fue inferior a 0,2 nM. La disminución en la concentración plasmática del Compuesto A no unido se debió a su alta afinidad de unión al fragmento Fab de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT. El aumento en la concentración plasmática del Compuesto A se debió a la distribución del fragmento Fab de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT principalmente en el compartimento vascular y a la redistribución del Compuesto A del espacio extravascular al vascular de acuerdo con la ley de acción de masas. La concentración plasmática de conejo del Compuesto A no unido permaneció por debajo de 10 nM durante más de 12 horas. La Figura 21 muestra la concentración en plasma de conejo del fragmento Fab de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT, Compuesto A y Compuesto A no unido después de una dosis IV de Compuesto A (1 mg / kg) seguida 20 minutos más tarde por una dosis IV de fragmento Fab de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT (160 mg/kg). Los resultados son la media de 3 animales.

- [000248] Ejemplo 13: Farmacocinética de fragmentos Fab de anticuerpos en tándem
- [000249] 26D5-75616-348-F10-TanFab (Cadena pesada Fab en tándem SEQ ID NO: 180, Cadena ligera Fab en tándem SEQ ID N.º: 164) se generó y purificó de acuerdo con procedimientos estándar conocidos en la técnica, similares a los métodos descritos en el Ejemplo 5 anterior.
- [000250] *Farmacocinética en ratas*
- [000251] Los experimentos *in vivo* se llevaron a cabo de acuerdo con las regulaciones del Comité de Uso y Cuidado de Animales de Bristol-Myers Squibb Company. Las ratas (macho Sprague-Dawley, 0,2 a 0,4 kg) fueron instrumentadas con catéteres permanentes en la vena yugular para la toma de muestras de sangre y para la administración de sustancias. El fragmento de anticuerpo Fab 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT y el fragmento de anticuerpo Fab en tándem 26D5-75616-348-F10-TanFab se administraron cada uno como una infusión intravenosa constante a una dosis de 10 mg/kg durante 10 minutos. Se tomaron muestras de sangre de 0,2 ml al final de la infusión y a intervalos variables durante hasta 48 horas desde el inicio de la dosificación. Las muestras de sangre se agregaron a EDTA en un tubo de polipropileno, se invirtieron al menos dos veces para mezclarlas completamente y se colocaron en hielo. En el plazo de una hora después de la toma de muestras de sangre, el plasma se aisló por centrifugado de sangre total al menos a 1.500 x de gravedad durante al menos 10 minutos. Las concentraciones del fragmento Fab de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT y del fragmento Fab en tándem de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-TanFab en plasma se determinaron como sigue.
- [000252] La concentración de 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT y 26D5-75616-348-F10-TanFab en plasma se determinó como sigue. Las concentraciones plasmáticas del total de 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT y 26D5-75616-348-F10-TanFab, y 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT y 26D5-75616-348-F10-TanFab no unidos al Compuesto A en plasma se midieron mediante ensayos de unión de ligandos en una plataforma de microfluidos automatizada Gyrolab® (Gyros Protein Technologies AB). Se usó kappa antihumano de ratón biotinilado (SouthernBiotech Cat No. 9230-08, Lote No. K5613-X088) como molécula de captura para el total de 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT y 26D5-75616-348-F10-TanFab. Las muestras, los estándares y el control de calidad se llevaron a una concentración de matriz final del 10% de plasma en 1xPTB (BSA al 1%/ Tween20 al 0,05%/PBS) y se

cargaron en la plataforma de microfluidos automatizada Gyrolab®. Se utilizó el método 3-step-2-Wash Wizard con Gyrolab® Bioaffy 200 CD (Gyros Protein Technologies AB). Después de los pasos de lavado finales, el total capturado de 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT y 26D5-75616-348-F10-TanFab se detectó usando el clon G20-361 de mAb de cadena ligera kappa Ig antihumana de ratón marcado con Alexa Fluor® 647 (Catálogo de Becton Dickinson No. 555861, lote No. 833694). Las concentraciones totales de 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT y 26D5-75616-348-F10-TanFab en muestras de plasma se calcularon a partir de la intensidad de fluorescencia medida por la tecnología Gyrolab® utilizando una curva de calibración logística de 4 parámetros (4-PL) generada a partir de los calibradores 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT y 26D5-75616-348-F10-TanFab. El intervalo de las curvas de calibración totales 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT y 26D5-75616-348-F10-TanFab fue de 10 a 25000 ng/ml en plasma. Los límites superior e inferior de cuantificación fueron 25000 y 10 ng/mL. Se prepararon muestras de control de calidad a 20000, 7500, 750, 75 y 30 ng/ml en plasma. Los calibradores y el control de calidad se analizaron en cada experimento para asegurar un rendimiento aceptable del ensayo. El rendimiento del ensayo estuvo dentro del intervalo aceptable: El % CV de los estándares y el control de calidad fue inferior al 20% y la recuperación del control de calidad estuvo dentro de ± 20 % de los valores nominales.

[000253] El COMPUESTO 5 se utilizó como molécula de captura para 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT y 26D5-75616-348-F10-TanFab no unido al Compuesto A. Las muestras, los estándares y el control de calidad se llevaron a una concentración de matriz final de plasma al 10% en 1x PTB (BSA al/Tween20 al 0.05%/PBS), y se cargaron en una plataforma de microfluidos automatizada Gyrolab®. Se utilizó el método 3-step-2-Wash Wizard con Gyrolab® Bioaffy 200 CD. Después de los pasos de lavado finales, los 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT y 26D5-75616-348-F10-TanFab capturados "activos/libres" se detectaron usando el clon 647 de mAb de cadena ligera kappa de Ig antihumana de ratón marcado con Alexa Fluor® G20-361 (Cat. de Becton Dickinson No. 555861, Lote No. 8333694). Las concentraciones de 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT y 26D5-75616-348-F10-TanFab "activo/libre" en muestras de plasma se calcularon a partir de la intensidad de fluorescencia medida por Gyrolab® utilizando una curva de calibración logística de 4 parámetros (4 -PL) generada a partir de los calibradores 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT y 26D5-75616-348-

F10-TanFab. El intervalo de las curvas de calibración de 26D5-75616-348-F10-Fab-SHORT y 26D5-75616-348-F10-TanFab “activo/libre” fue de 10 a 25000 ng/ml en plasma. Los límites superior e inferior de cuantificación fueron 25000 y 10 ng/mL. Se prepararon muestras de control de calidad a 20000, 7500, 750, 75 y 30 ng/ml en plasma. Los calibradores y el control de calidad se analizaron en cada experimento para asegurar un rendimiento aceptable del ensayo. El rendimiento del ensayo estuvo dentro del intervalo aceptable: El % CV de los estándares y el control de calidad fue inferior al 20% y la recuperación del control de calidad estuvo dentro de ± 20 % de los valores nominales.

[000254] La Figura 22 muestra los datos de farmacocinética resultantes.

[000255] *Farmacocinética en conejo*

[000256] Los experimentos *in vivo* se realizaron de acuerdo con las regulaciones del Comité de Uso y Cuidado de Animales de Bristol-Myers Squibb Company. Los conejos (macho New Zealand White, 2 a 4 kg) fueron instrumentados con catéteres permanentes en la arteria y vena femoral para la toma de muestras de sangre y en la vena marginal de la oreja para la administración de sustancias. El compuesto A se administró como una infusión intravenosa constante a una dosis de 0,4 mg/kg (0,64 micromoles/kg) durante 10 minutos. Comenzando 20 minutos después de que se completara la infusión del Compuesto A, se administró el fragmento Fab en tándem de anticuerpos 26D5-75616-348-F10-TanFab como una infusión intravenosa constante a una dosis de 40 mg/kg (0,43 micromoles/kg) durante 10 minutos. La dosis administrada del fragmento Fab en tándem de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-TanFab representó un exceso molar nominal de 1,34 veces, que representa una capacidad de unión 2:1, con respecto a la dosis administrada de Compuesto A ($2 \times 0,43/0,64$). Se tomaron muestras de sangre de 1,5 ml antes de la administración del Compuesto A, al final de la infusión del Compuesto A, inmediatamente antes de la administración del fragmento Fab en tándem de anticuerpos 26D5-75616-348-F10-TanFab, al final de la administración del fragmento Fab en tándem de anticuerpos 26D5-75616-348-F10-TanFab y a intervalos variables después de la administración del fragmento Fab en tándem de anticuerpos 26D5-75616-348-F10-TanFab durante hasta 24 horas desde el inicio de la dosificación del Compuesto A.

[000257] Las muestras de sangre se agregaron a 0,167 ml de citrato de sodio al 3,8% en un tubo de polipropileno, se invirtieron al menos dos veces para mezclar bien y se colocaron en

hielo. En el plazo de una hora después de la toma de muestras de sangre, el plasma se aisló por centrifugado de sangre total al menos a 1.500 x de gravedad durante al menos 10 minutos. El Compuesto A no unido se obtuvo mediante el método de ultrafiltración descrito anteriormente. Se congelaron alícuotas de plasma y ultrafiltrado de plasma a -80 °C en tubos de polipropileno. La concentración total del Compuesto A en plasma y la concentración del Compuesto A no unido en ultrafiltrado de plasma se midieron usando análisis de espectrometría de masas en tándem de cromatografía líquida (LC/MS). Las muestras para el análisis LC/MS se prepararon utilizando un procedimiento de precipitación de proteínas que se describe a continuación.

[000258] Se transfirió una alícuota (20 µl) de muestra biológica a una placa de 96 pocillos profundos (1,2 ml, polipropileno de fondo redondo). Se añadió una solución de metanol (20 µl) que contenía 50% de agua y 0,5% de ácido fórmico. La placa se tapó y se mezcló en un agitador a 95 °C durante 20 minutos. El proceso de precipitación de proteínas se realizó al agregar acetonitrilo (80 µL) que contenía un estándar interno [1 µM] y ácido fórmico al 1% a la solución resultante del paso anterior. La placa se mezcló en vórtice durante 15 min a temperatura ambiente y luego se centrifugó a 3.700 rpm durante 8 min. Se transfirió una alícuota (100 µl) de sobrenadante a una placa de inyección (96 pocillos, 0,3 ml). El sobrenadante (3 µl) se inyectó en un sistema LC Ultra Performance (Waters® Acquity iClass uPLC) interconectado con un espectrómetro de masas en tándem Quadrapole MS/MS (Thermo Quantiva). Los analitos se separaron en una columna C18 (Waters HSS T3, 2 X 50 mm, 1,8 µm) a 40 °C, con un caudal de gradiente de 0,6 ml/min, compuesto por dos soluciones tampón (A: agua, formiato de amonio 5 mM, ácido fórmico al 0,1%; B: acetonitrilo, ácido fórmico al 0,1%). La detección se realizó mediante la monitorización de reacciones múltiples (MRM) en el modo de ionización por electropulverización positiva, que representa la especie precursora (M + H)⁺. Las transiciones de MRM monitoreadas fueron 626,3 → 319,1 para el Compuesto A, 474,3 → 269 para el estándar interno. El límite más bajo de cuantificación fue 0,5 nM.

[000259] La concentración del fragmento Fab en tándem de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-TanFab en plasma se determinó como se describe anteriormente en este Ejemplo.

[000260] La Figura 23 muestra los datos de farmacocinética resultantes.

[000261] *Estudios in vitro*

[000262] Se añadió el Compuesto A al plasma humano normal combinado a una concentración de 2000 nM. Se añadió el fragmento Fab en tándem de anticuerpo 26D5-75616-348-F10-TanFab al plasma humano normal combinado a concentraciones de 1000 nM. Se combinaron plasma que contenía Compuesto A, plasma que contenía 26D5-75616-348-F10-TanFab y plasma normal para producir concentraciones variables de cada uno en el Compuesto A: Relaciones molares de 26D5-75616-348-F10-TanFab de 2:1, 2:0,8, 2:0,6 y 2:0,4, incluido el Compuesto A en ausencia de 26D5-75616-348-F10-TanFab. El tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) (es decir, el tiempo de coagulación del plasma humano) se determinó para cada muestra como se describe anteriormente en el Ejemplo 12. La Figura 24 muestra los datos de coagulación del plasma resultantes.

REIVINDICACIONES

1. Un péptido de unión a antígeno aislado que comprende al menos una región variable de cadena pesada (VH) y al menos una región variable de cadena ligera (VL), en donde al menos una VH comprende al menos uno de:
 - (a) una región determinante de complementariedad de VH 1 (VH-CDR1) que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1-12;
 - (b) una VH-CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 13-22; o
 - (c) una VH-CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 23-28; yen donde el al menos una VL comprende al menos una de:
 - (d) una VL-CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 29-37;
 - (e) una VL-CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 38-43; o
 - (f) una VL-CDR3 que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 44-51.
2. Un péptido de unión a antígeno aislado que comprende:
 - (a) al menos una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 52-83; y
 - (b) al menos una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consta de SEQ ID NO: 84-99.

3. Un péptido de unión a antígeno aislado que comprende al menos una región variable de cadena pesada (VH) y al menos una región variable de cadena ligera (VL), en donde la VH comprende tres regiones determinantes de complementariedad (CDRs): VH-CDR1, VH-CDR2 y VH-CDR3 y la VL comprende tres CDRs: VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3, en donde las secuencias de aminoácidos de VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3, respectivamente, comprenden las secuencias seleccionadas del grupo que consta de:
- (a) las SEQ ID NO: 1, 13, 23, 29, 38 y 44, respectivamente;
 - (b) las SEQ ID NO: 1, 14, 23, 29, 38 y 45, respectivamente;
 - (c) las SEQ ID NO: 1, 13, 24, 30, 38 y 45, respectivamente;
 - (d) las SEQ ID NO: 1, 13, 24, 29, 39 y 45, respectivamente;
 - (e) las SEQ ID NO: 1, 14, 25, 29, 38 y 46, respectivamente;
 - (f) las SEQ ID NO: 2, 13, 26, 31, 40 y 47, respectivamente;
 - (g) las SEQ ID NO: 3, 15, 24, 32, 40 y 47, respectivamente;
 - (h) las SEQ ID NO: 4, 16, 24, 29, 38 y 46, respectivamente;
 - (i) las SEQ ID NO: 5, 15, 24, 29, 38 y 46, respectivamente;
 - (j) las SEQ ID NO: 1, 14, 24, 29, 38 y 46, respectivamente;
 - (k) las SEQ ID NO: 6, 13, 24, 31, 40 y 47, respectivamente;
 - (l) las SEQ ID NO: 3, 15, 24, 32, 41 y 48, respectivamente;
 - (m) las SEQ ID NO: 1, 14, 24, 33, 38 y 49, respectivamente;
 - (n) las SEQ ID NO: 1, 14, 26, 29, 38 y 46, respectivamente;
 - (o) las SEQ ID NO: 7, 17, 26, 29, 38 y 46, respectivamente;
 - (p) las SEQ ID NO: 8, 17, 24, 34, 38 y 46, respectivamente;

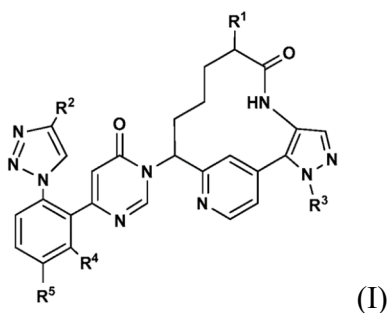
- (q) las SEQ ID NO: 1, 17, 26, 29, 38 y 46, respectivamente;
- (r) las SEQ ID NO: 1, 17, 26, 35, 38 y 46, respectivamente;
- (s) las SEQ ID NO: 1, 17, 24, 33, 38 y 49, respectivamente;
- (t) las SEQ ID NO: 9, 14, 26, 29, 38 y 46, respectivamente;
- (u) las SEQ ID NO: 9, 14, 26, 35, 38 y 46, respectivamente;
- (v) las SEQ ID NO: 9, 17, 24, 29, 38 y 46, respectivamente;
- (w) las SEQ ID NO: 9, 17, 24, 35, 38 y 46, respectivamente;
- (x) las SEQ ID NO: 9, 17, 24, 34, 38 y 46, respectivamente;
- (y) las SEQ ID NO: 9, 14, 24, 29, 38 y 46, respectivamente;
- (z) las SEQ ID NO: 9, 18, 26, 35, 38 y 46, respectivamente;
- (aa) las SEQ ID NO: 8, 14, 24, 29, 38 y 46, respectivamente;
- (bb) las SEQ ID NO: 8, 17, 26, 29, 38 y 46, respectivamente;
- (cc) las SEQ ID NO: 9, 19, 26, 29, 38 y 46, respectivamente;
- (dd) las SEQ ID NO: 9, 17, 26, 34, 38 y 46, respectivamente;
- (ee) las SEQ ID NO: 10, 20, 27, 36, 42 y 50, respectivamente;
- (ff) las SEQ ID NO: 11, 21, 28, 37, 43 y 51, respectivamente;
- (gg) las SEQ ID NO: 12, 22, 26, 33, 38 y 46, respectivamente;
- (hh) las SEQ ID NO: 12, 17, 26, 33, 38 y 46, respectivamente;
- (ii) las SEQ ID NO: 9, 17, 26, 33, 38 y 46, respectivamente; y
- (jj) variantes de (a) a (ii) en las que cualquiera de las secuencias de aminoácidos tiene 1, 2 o 3 sustituciones conservativas de aminoácidos en las mismas.

4. El péptido de unión a antígeno aislado de la reivindicación 3, en donde la al menos una región VH y la al menos una región VL, respectivamente, comprenden secuencias de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en:

- (a) la SEQ ID NO: 52 y la SEQ ID NO: 84, respectivamente;
- (b) la SEQ ID NO: 53 y la SEQ ID NO: 85, respectivamente;
- (c) la SEQ ID NO: 54 y la SEQ ID NO: 86, respectivamente;
- (d) la SEQ ID NO: 54 y la SEQ ID NO: 87, respectivamente;
- (e) la SEQ ID NO: 55 y la SEQ ID NO: 88, respectivamente;
- (f) la SEQ ID NO: 56 y la SEQ ID NO: 89, respectivamente;
- (g) la SEQ ID NO: 57 y la SEQ ID NO: 90, respectivamente;
- (h) la SEQ ID NO: 58 y la SEQ ID NO: 88, respectivamente;
- (i) la SEQ ID NO: 59 y la SEQ ID NO: 88, respectivamente;
- (j) la SEQ ID NO: 60 y la SEQ ID NO: 91, respectivamente;
- (k) la SEQ ID NO: 61 y la SEQ ID NO: 89, respectivamente;
- (l) la SEQ ID NO: 57 y la SEQ ID NO: 92, respectivamente;
- (m) la SEQ ID NO: 60 y la SEQ ID NO: 93, respectivamente;
- (n) la SEQ ID NO: 60 y la SEQ ID NO: 88, respectivamente;
- (o) la SEQ ID NO: 62 y la SEQ ID NO: 88, respectivamente;
- (p) la SEQ ID NO: 63 y la SEQ ID NO: 88, respectivamente;
- (q) la SEQ ID NO: 64 y la SEQ ID NO: 88, respectivamente;
- (r) la SEQ ID NO: 65 y la SEQ ID NO: 94, respectivamente;
- (s) la SEQ ID NO: 66 y la SEQ ID NO: 88, respectivamente;
- (t) la SEQ ID NO: 66 y la SEQ ID NO: 95, respectivamente;

- (u) la SEQ ID NO: 67 y la SEQ ID NO: 88, respectivamente;
- (v) la SEQ ID NO: 68 y la SEQ ID NO: 93, respectivamente;
- (w) la SEQ ID NO: 69 y la SEQ ID NO: 88, respectivamente;
- (x) la SEQ ID NO: 69 y la SEQ ID NO: 95, respectivamente;
- (y) la SEQ ID NO: 70 y la SEQ ID NO: 88, respectivamente;
- (z) la SEQ ID NO: 70 y la SEQ ID NO: 95, respectivamente;
- (aa) la SEQ ID NO: 71 y la SEQ ID NO: 88, respectivamente;
- (bb) la SEQ ID NO: 71 y la SEQ ID NO: 94, respectivamente;
- (cc) la SEQ ID NO: 72 y la SEQ ID NO: 88, respectivamente;
- (dd) la SEQ ID NO: 73 y la SEQ ID NO: 95, respectivamente;
- (ee) la SEQ ID NO: 74 y la SEQ ID NO: 88, respectivamente;
- (ff) la SEQ ID NO: 75 y la SEQ ID NO: 88, respectivamente;
- (gg) la SEQ ID NO: 76 y la SEQ ID NO: 88, respectivamente;
- (hh) la SEQ ID NO: 77 y la SEQ ID NO: 94, respectivamente;
- (ii) la SEQ ID NO: 78 y la SEQ ID NO: 96, respectivamente;
- (jj) la SEQ ID NO: 79 y la SEQ ID NO: 97 respectivamente;
- (kk) la SEQ ID NO: 80 y la SEQ ID NO: 98, respectivamente;
- (ll) la SEQ ID NO: 81 y la SEQ ID NO: 99, respectivamente;
- (mm) la SEQ ID NO: 81 y la SEQ ID NO: 98, respectivamente;
- (nn) la SEQ ID NO: 82 y la SEQ ID NO: 99, respectivamente;
- (oo) la SEQ ID NO: 83 y la SEQ ID NO: 98, respectivamente; y
- (pp) variantes de (a) a (oo) que comprenden 1, 2, 3 o 4 sustituciones conservadoras de aminoácidos.

5. El péptido de unión a antígeno aislado de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende dos regiones variables de cadena pesada, cada una emparejada con una región variable de cadena ligera.
6. El péptido de unión a antígeno aislado de la reivindicación 5, que comprende además un conector polipeptídico que comprende una secuencia seleccionada de las SEQ ID NO: 196-199.
7. El péptido de unión a antígeno aislado de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el péptido de unión a antígeno aislado se une específicamente al compuesto establecido en la Fórmula (I):



o un estereoisómero o un tautómero del mismo, en donde:

R^1 es alquilo C_{1-4} ;

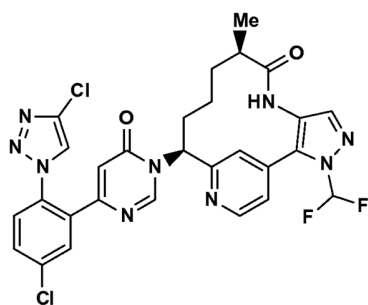
R^2 se selecciona independientemente de F, Cl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_3 ;

R^3 se selecciona independientemente de CF_3 , CHF_2 , CH_2F , y CH_3 ;

R^4 es H; y

R^5 se selecciona independientemente de F y Cl.

8. El péptido de unión a antígeno aislado de la reivindicación 7, en donde el compuesto tiene la Fórmula (II):



(II).

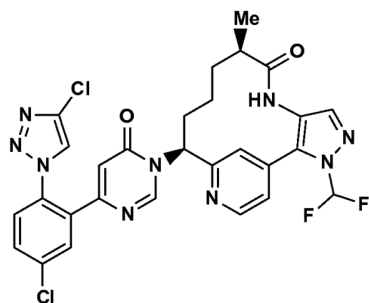
9. El péptido de unión a antígeno aislado de cualquiera de las reivindicaciones anteriores es un anticuerpo.
10. El péptido de unión a antígeno aislado de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde dicho péptido de unión a antígeno aislado es un dominio Fab, Fab', F(ab')₂, Fd, Fv monocatenario o scFv, Fv unido por disulfuro, dominio V-NAR, IgNar, intracuerpo, IgGACH₂, minicuerpo, F (ab')₃, tetracuerpo, triacuerpo, diacuerpo, anticuerpo de dominio sencillo, DVD-Ig, Fcab, mAb², (scFv)₂, scFv-Fc o un Fab en tándem.
11. El péptido de unión a antígeno aislado de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende secuencias seleccionadas del grupo que consiste en:
 - (a) la SEQ ID NO: 100 y la SEQ ID NO: 160, respectivamente;
 - (b) la SEQ ID NO: 101 y la SEQ ID NO: 160, respectivamente;
 - (c) la SEQ ID NO: 102 y la SEQ ID NO: 161, respectivamente;
 - (d) la SEQ ID NO: 103 y la SEQ ID NO: 161, respectivamente;
 - (e) la SEQ ID NO: 104 y la SEQ ID NO: 162, respectivamente;
 - (f) la SEQ ID NO: 105 y la SEQ ID NO: 162, respectivamente;
 - (g) la SEQ ID NO: 104 y la SEQ ID NO: 163, respectivamente;
 - (h) la SEQ ID NO: 105 y la SEQ ID NO: 163, respectivamente;
 - (i) la SEQ ID NO: 106 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
 - (j) la SEQ ID NO: 107 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;

- (k) la SEQ ID NO: 108 y la SEQ ID NO: 165, respectivamente;
- (l) la SEQ ID NO: 109 y la SEQ ID NO: 165, respectivamente;
- (m) la SEQ ID NO: 110 y la SEQ ID NO: 166, respectivamente;
- (n) la SEQ ID NO: 111 y la SEQ ID NO: 166, respectivamente;
- (o) la SEQ ID NO: 112 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (p) la SEQ ID NO: 113 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (q) la SEQ ID NO: 114 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (r) la SEQ ID NO: 115 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (s) la SEQ ID NO: 116 y la SEQ ID NO: 167, respectivamente;
- (t) la SEQ ID NO: 117 y la SEQ ID NO: 167, respectivamente;
- (u) la SEQ ID NO: 118 y la SEQ ID NO: 165, respectivamente;
- (v) la SEQ ID NO: 119 y la SEQ ID NO: 165, respectivamente;
- (w) la SEQ ID NO: 110 y la SEQ ID NO: 168, respectivamente;
- (x) la SEQ ID NO: 111 y la SEQ ID NO: 168, respectivamente;
- (y) la SEQ ID NO: 116 y la SEQ ID NO: 169, respectivamente;
- (z) la SEQ ID NO: 117 y la SEQ ID NO: 169, respectivamente;
- (aa) la SEQ ID NO: 116 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (bb) la SEQ ID NO: 117 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (cc) la SEQ ID NO: 120 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (dd) la SEQ ID NO: 121 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (ee) la SEQ ID NO: 122 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (ff) la SEQ ID NO: 123 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (gg) la SEQ ID NO: 124 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;

- (hh) la SEQ ID NO: 125 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (ii) la SEQ ID NO: 126 y la SEQ ID NO: 170, respectivamente;
- (jj) la SEQ ID NO: 127 y la SEQ ID NO: 170, respectivamente;
- (kk) la SEQ ID NO: 128 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (ll) la SEQ ID NO: 129 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (mm) la SEQ ID NO: 128 y la SEQ ID NO: 171, respectivamente;
- (nn) la SEQ ID NO: 129 y la SEQ ID NO: 171, respectivamente;
- (oo) la SEQ ID NO: 130 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (pp) la SEQ ID NO: 131 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (qq) la SEQ ID NO: 132 y la SEQ ID NO: 169, respectivamente;
- (rr) la SEQ ID NO: 133 y la SEQ ID NO: 169, respectivamente;
- (ss) la SEQ ID NO: 134 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (tt) la SEQ ID NO: 135 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (uu) la SEQ ID NO: 134 y la SEQ ID NO: 171, respectivamente;
- (vv) la SEQ ID NO: 135 y la SEQ ID NO: 171, respectivamente;
- (ww) la SEQ ID NO: 136 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (xx) la SEQ ID NO: 137 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (yy) la SEQ ID NO: 136 y la SEQ ID NO: 171, respectivamente;
- (zz) la SEQ ID NO: 137 y la SEQ ID NO: 171, respectivamente;
- (aaa) la SEQ ID NO: 138 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (bbb) la SEQ ID NO: 139 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
- (ccc) la SEQ ID NO: 138 y la SEQ ID NO: 170, respectivamente;
- (ddd) la SEQ ID NO: 139 y la SEQ ID NO: 170, respectivamente;

(eee) la SEQ ID NO: 140 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
(fff) la SEQ ID NO: 141 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
(ggg) la SEQ ID NO: 142 y la SEQ ID NO: 171, respectivamente;
(hhh) la SEQ ID NO: 143 y la SEQ ID NO: 171, respectivamente;
(iii) la SEQ ID NO: 144 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
(jjj) la SEQ ID NO: 145 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
(kkk) la SEQ ID NO: 146 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
(lll) la SEQ ID NO: 147 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
(mmm) la SEQ ID NO: 148 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
(nnn) la SEQ ID NO: 149 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
(ooo) la SEQ ID NO: 150 y la SEQ ID NO: 170, respectivamente;
(ppp) la SEQ ID NO: 151 y la SEQ ID NO: 170, respectivamente;
(qqq) la SEQ ID NO: 152 y la SEQ ID NO: 172, respectivamente;
(rrr) la SEQ ID NO: 153 y la SEQ ID NO: 172, respectivamente;
(sss) la SEQ ID NO: 154 y la SEQ ID NO: 173, respectivamente;
(ttt) la SEQ ID NO: 155 y la SEQ ID NO: 173, respectivamente;
(uuu) la SEQ ID NO: 156 y la SEQ ID NO: 174, respectivamente;
(vvv) la SEQ ID NO: 157 y la SEQ ID NO: 174, respectivamente;
(www) la SEQ ID NO: 158 y la SEQ ID NO: 175, respectivamente;
(xxx) la SEQ ID NO: 159 y la SEQ ID NO: 175, respectivamente;
(yyy) la SEQ ID NO: 158 y la SEQ ID NO: 174, respectivamente; y
(zzz) la SEQ ID NO: 159 y la SEQ ID NO: 174, respectivamente;

en donde dicho péptido de unión a antígeno aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II):

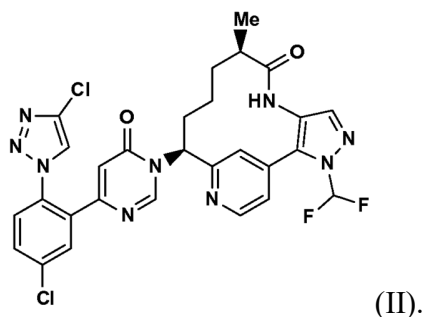


(II).

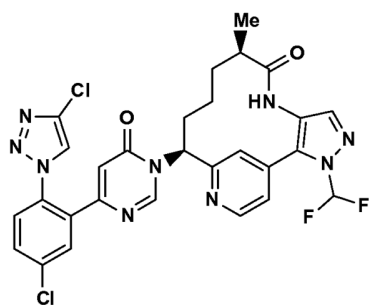
12. El péptido de unión a antígeno aislado de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende secuencias seleccionadas del grupo que consiste en:
- (a) la SEQ ID NO: 176 y la SEQ ID NO: 160, respectivamente;
 - (b) la SEQ ID NO: 177 y la SEQ ID NO: 160, respectivamente;
 - (c) la SEQ ID NO: 178 y la SEQ ID NO: 160, respectivamente;
 - (d) la SEQ ID NO: 179 y la SEQ ID NO: 160, respectivamente;
 - (e) la SEQ ID NO: 180 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
 - (f) la SEQ ID NO: 181 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
 - (g) la SEQ ID NO: 182 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
 - (h) la SEQ ID NO: 183 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente;
 - (i) la SEQ ID NO: 184 y la SEQ ID NO: 163, respectivamente;
 - (j) la SEQ ID NO: 185 y la SEQ ID NO: 163, respectivamente;
 - (k) la SEQ ID NO: 186 y la SEQ ID NO: 163, respectivamente;
 - (l) la SEQ ID NO: 187 y la SEQ ID NO: 163, respectivamente;
 - (m) la SEQ ID NO: 184 y la SEQ ID NO: 162, respectivamente;
 - (n) la SEQ ID NO: 185 y la SEQ ID NO: 162, respectivamente;
 - (o) la SEQ ID NO: 186 y la SEQ ID NO: 162, respectivamente;

- (p) la SEQ ID NO: 187 y la SEQ ID NO: 162, respectivamente;
- (q) la SEQ ID NO: 188 y la SEQ ID NO: 165, respectivamente;
- (r) la SEQ ID NO: 189 y la SEQ ID NO: 165, respectivamente;
- (s) la SEQ ID NO: 190 y la SEQ ID NO: 165, respectivamente;
- (t) la SEQ ID NO: 191 y la SEQ ID NO: 165, respectivamente;
- (u) la SEQ ID NO: 192 y la SEQ ID NO: 161, respectivamente;
- (v) la SEQ ID NO: 193 y la SEQ ID NO: 161, respectivamente;
- (w) la SEQ ID NO: 194 y la SEQ ID NO: 161, respectivamente; y
- (x) la SEQ ID NO: 195 y la SEQ ID NO: 161, respectivamente;

en donde dicho péptido de unión a antígeno aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II):

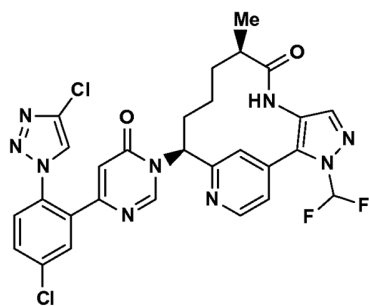


13. El péptido de unión a antígeno aislado de la reivindicación 11, que comprende las secuencias SEQ ID NO: 106 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente; en donde dicho péptido de unión a antígeno aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II):



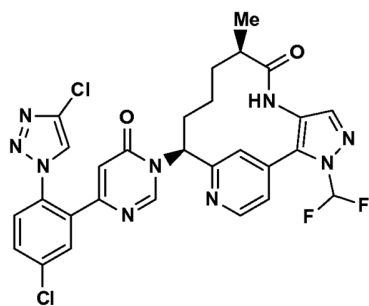
(II).

14. Un fragmento Fab de anticuerpo aislado que comprende las secuencias SEQ ID NO: 106 y la SEQ ID NO: 164; en donde dicho fragmento Fab de anticuerpo aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II)



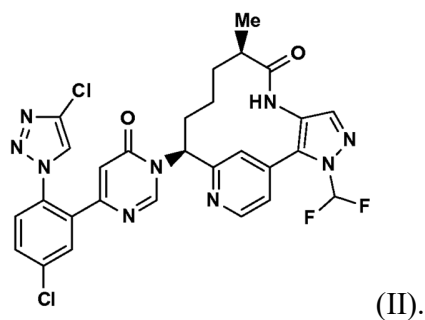
(II).

15. El péptido de unión a antígeno aislado de la reivindicación 12, que comprende las secuencias SEQ ID NO: 180 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente; en donde dicho péptido de unión a antígeno aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II):

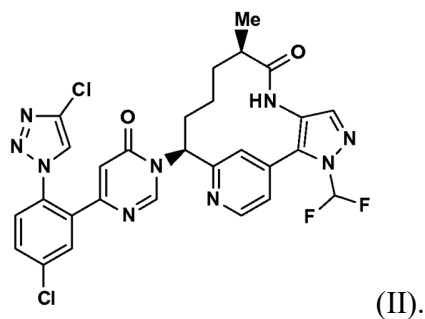


(II).

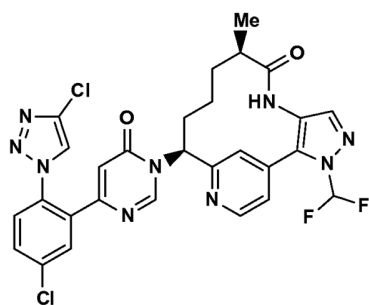
16. Un fragmento Fab en tándem de anticuerpo aislado que comprende las secuencias SEQ ID NO: 180 y la SEQ ID NO: 164; en donde dicho fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II)



17. El péptido de unión a antígeno aislado de la reivindicación 12, que comprende las secuencias SEQ ID NO: 181 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente; en donde dicho péptido de unión a antígeno aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II):

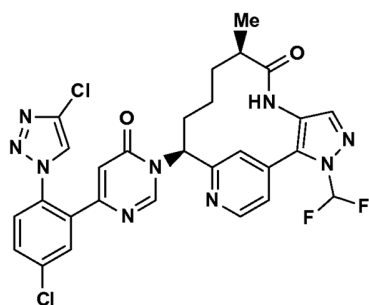


18. Un fragmento Fab en tándem de anticuerpo aislado que comprende las secuencias SEQ ID NO: 181 y la SEQ ID NO: 164; en donde dicho fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II)



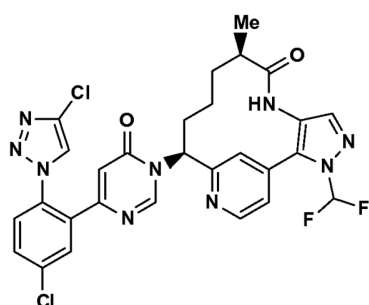
(II).

19. El péptido de unión a antígeno aislado de la reivindicación 12, que comprende las secuencias SEQ ID NO: 182 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente; en donde dicho péptido de unión a antígeno aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II):



(II).

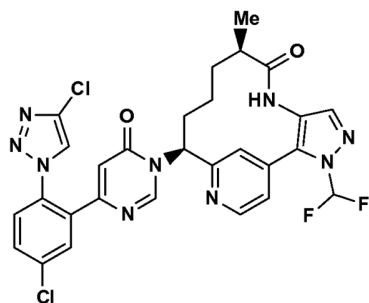
20. Un fragmento Fab en tándem de anticuerpo aislado que comprende las secuencias SEQ ID NO: 182 y la SEQ ID NO: 164; en donde dicho fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II)



(II).

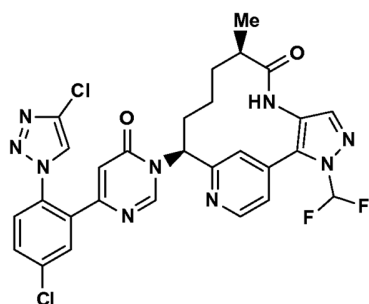
21. El péptido de unión a antígeno aislado de la reivindicación 12, que comprende las secuencias SEQ ID NO: 183 y la SEQ ID NO: 164, respectivamente; en donde dicho

péptido de unión a antígeno aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II):



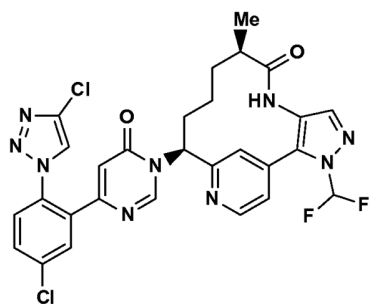
(II).

22. Un fragmento Fab en tándem de anticuerpo aislado que comprende las secuencias SEQ ID NO: 183 y la SEQ ID NO: 164; en donde dicho fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II)



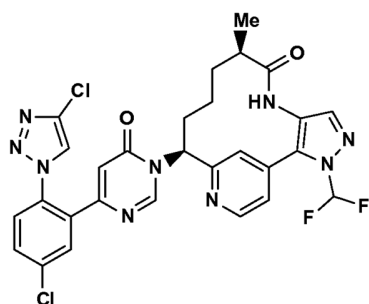
(II).

23. El péptido de unión a antígeno aislado de la reivindicación 12, que comprende las secuencias SEQ ID NO: 176 y la SEQ ID NO: 160, respectivamente; en donde dicho péptido de unión a antígeno aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II):

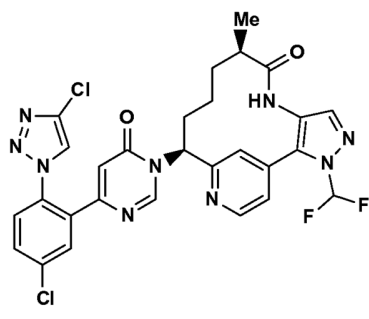


(II).

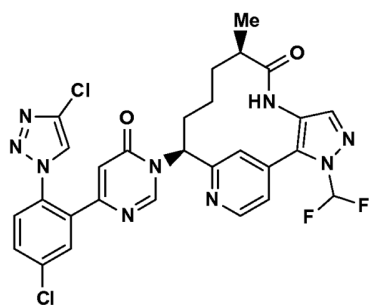
24. Un fragmento Fab en tándem de anticuerpo aislado que comprende las secuencias SEQ ID NO: 176 y la SEQ ID NO: 160; en donde dicho fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II)



25. El péptido de unión a antígeno aislado de la reivindicación 12, que comprende las secuencias SEQ ID NO: 177 y la SEQ ID NO: 160, respectivamente; en donde dicho péptido de unión a antígeno aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II):

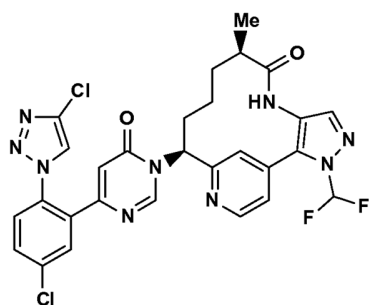


26. Un fragmento Fab en tándem de anticuerpo aislado que comprende las secuencias SEQ ID NO: 177 y la SEQ ID NO: 160; en donde dicho fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II)



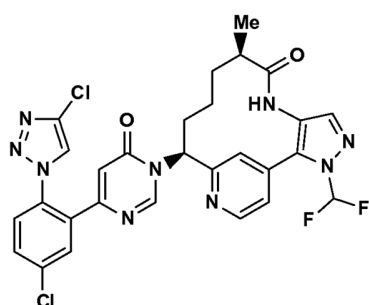
(II).

27. El péptido de unión a antígeno aislado de la reivindicación 12, que comprende las secuencias SEQ ID NO: 184 y la SEQ ID NO: 162, respectivamente; en donde dicho péptido de unión a antígeno aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II):



(II).

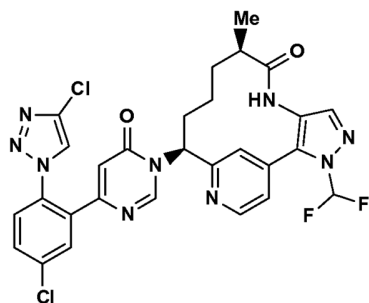
28. Un fragmento Fab en tándem de anticuerpo aislado que comprende las secuencias SEQ ID NO: 184 y la SEQ ID NO: 162; en donde dicho fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II)



(II).

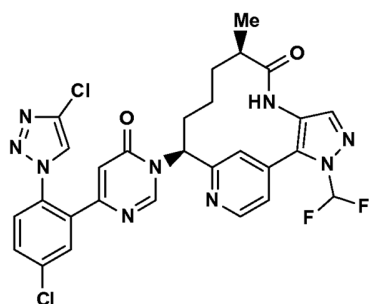
29. El péptido de unión a antígeno aislado de la reivindicación 12, que comprende las secuencias SEQ ID NO: 184 y la SEQ ID NO: 163, respectivamente; en donde dicho

péptido de unión a antígeno aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II):



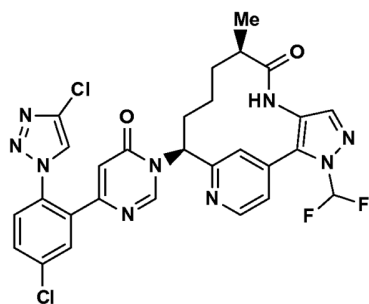
(II).

30. Un fragmento Fab en tándem de anticuerpo aislado que comprende las secuencias SEQ ID NO: 184 y la SEQ ID NO: 163; en donde dicho fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II)



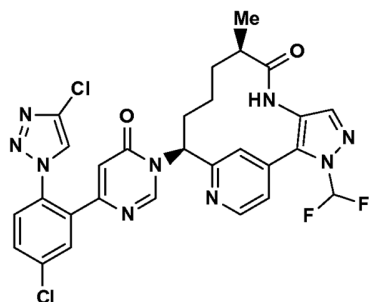
(II).

31. El péptido de unión a antígeno aislado de la reivindicación 12, que comprende las secuencias SEQ ID NO: 188 y la SEQ ID NO: 165, respectivamente; en donde dicho péptido de unión a antígeno aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II):

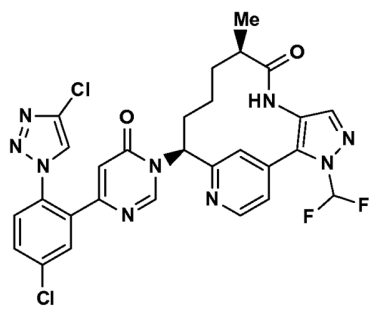


(II).

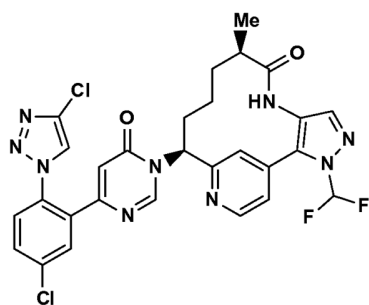
32. Un fragmento Fab en tándem de anticuerpo aislado que comprende las secuencias SEQ ID NO: 188 y la SEQ ID NO: 165; en donde dicho fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II)



33. El péptido de unión a antígeno aislado de la reivindicación 12, que comprende las secuencias SEQ ID NO: 192 y la SEQ ID NO: 161, respectivamente; en donde dicho péptido de unión a antígeno aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II):



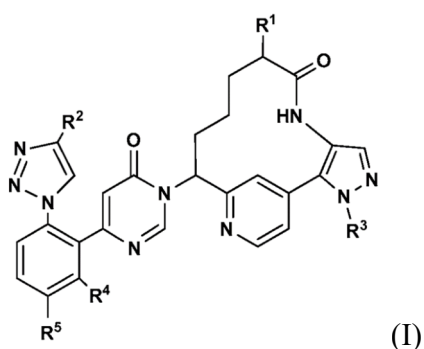
34. Un fragmento Fab en tándem de anticuerpo aislado que comprende las secuencias SEQ ID NO: 192 y la SEQ ID NO: 161; en donde dicho fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado se une específicamente al compuesto de la Fórmula (II)



(II).

35. Un polinucleótido aislado que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica el péptido de unión al antígeno o el fragmento Fab de anticuerpo o el fragmento Fab en tándem de anticuerpo según cualquiera de las reivindicaciones 1-34.
36. Un vector que comprende el polinucleótido aislado de la reivindicación 35.
37. Una célula huésped aislada que comprende el vector de la reivindicación 36.
38. Un método para producir un péptido de unión a antígeno o un fragmento de Fab de anticuerpo o un fragmento de Fab en tándem de anticuerpo que comprende (a) cultivar la célula huésped de la reivindicación 37 en condiciones de cultivo que promueven la producción de proteínas de manera que la célula huésped produzca el péptido de unión a antígeno o el fragmento Fab del anticuerpo o el fragmento Fab en tándem del anticuerpo, y (b) aislar dicho péptido de unión a antígeno o dicho fragmento Fab del anticuerpo o dicho fragmento Fab en tándem del anticuerpo de dicho cultivo.
39. Un reactivo de detección que comprende el péptido de unión a antígeno aislado o el fragmento Fab de anticuerpo aislado o el fragmento Fab en tándem de anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34 y un marcador detectable.
40. El reactivo de detección de la reivindicación 39, en donde el péptido de unión al antígeno aislado o el fragmento Fab del anticuerpo aislado o el fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado se une al marcador detectable.

41. Un método para reducir el efecto antitrombótico del compuesto de la Fórmula (I) o un estereoisómero o un tautómero del mismo, en un sujeto que lo necesite, que comprende administrar al sujeto una dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión al antígeno aislado o del fragmento Fab del anticuerpo aislado o el fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-34, en donde:



R¹ es alquilo C₁₋₄;

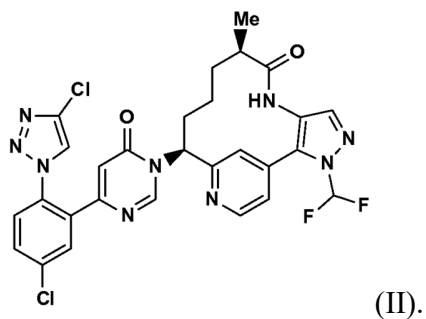
R² se selecciona independientemente de F, Cl, CF₃, CHF₂, CH₂F, CH₃;

R³ se selecciona independientemente de CF₃, CHF₂, CH₂F, y CH₃;

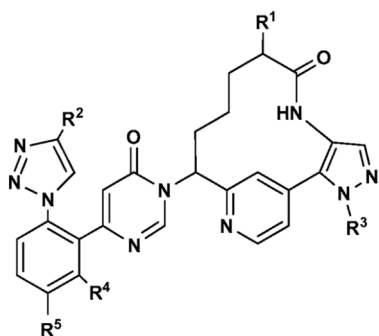
R⁴ es H; y

R⁵ se selecciona independientemente de F y Cl.

42. El método de la reivindicación 41, en donde el compuesto de la Fórmula (I) tiene la Fórmula (II):



43. El método de la reivindicación 41 o 42, en donde la dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión al antígeno aislado o el fragmento Fab del anticuerpo aislado o el fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado comprende el péptido que se une al antígeno o el fragmento Fab del anticuerpo o el fragmento Fab en tándem del anticuerpo en al menos una relación molar de aproximadamente 1:1 a la dosis del compuesto de la Fórmula (I) o (II), o una relación molar de al menos aproximadamente 1:1 a la presencia del compuesto de la Fórmula (I) o (II) en el sujeto.
44. El método de cualquiera de las reivindicaciones 41-43, en donde el péptido de unión al antígeno aislado o el fragmento Fab del anticuerpo aislado o el fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado se administra simultáneamente con o después de la administración del compuesto de la Fórmula (I) o (II).
45. El método de cualquiera de las reivindicaciones 41-44, en donde el péptido de unión a antígeno aislado o el fragmento Fab del anticuerpo aislado o el fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado se administra por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea.
46. El método de cualquiera de las reivindicaciones 41-45, en donde el sujeto es un ser humano.
47. Un método para detectar el nivel de un compuesto de la Fórmula (I) o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una muestra biológica, en donde:



R^1 es alquilo C_{1-4} ;

R^2 se selecciona independientemente de F, Cl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_3 ;

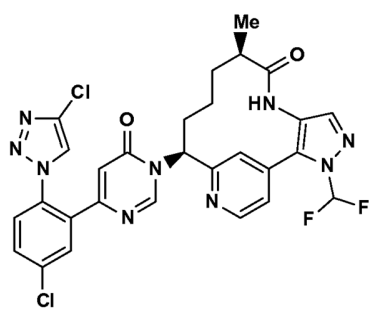
R^3 se selecciona independientemente de CF_3 , CHF_2 , CH_2F , y CH_3 ;

R^4 es H; y

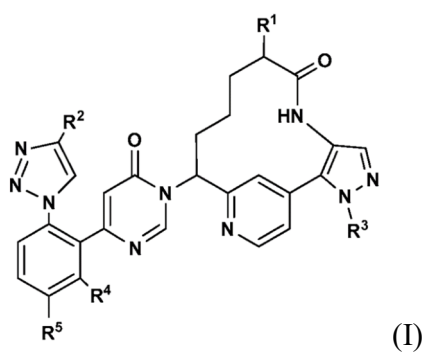
R^5 se selecciona independientemente de F y Cl; el método comprende:

- (a) poner en contacto la muestra biológica con el péptido de unión a antígeno aislado o el fragmento Fab del anticuerpo aislado o el fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-34, y
- (b) detectar el nivel de un complejo unido del compuesto y el péptido de unión al antígeno aislado o el fragmento Fab del anticuerpo aislado o el fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado.

48. El método de la reivindicación 47, en donde el compuesto de la Fórmula (I) tiene la Fórmula (II):



49. El método de la reivindicación 47 o 48, en donde el péptido de unión al antígeno aislado o el fragmento Fab del anticuerpo aislado o el fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado está marcado.
50. El método de cualquiera de las reivindicaciones 47 a 49, en donde la detección se realiza mediante un ensayo inmunológico.
51. El método de cualquiera de las reivindicaciones 47 a 50, en donde la muestra biológica comprende orina, heces, saliva, sangre total, plasma, tejido de órganos, cabello, piel, células o cultivos celulares.
52. Un método para unir un compuesto de la Fórmula (I) o un estereoisómero o un tautómero del mismo, en un sujeto que está tomando una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la Fórmula (I) o un estereoisómero o tautómero del mismo, que comprende administrar al sujeto una dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión al antígeno aislado o del fragmento Fab del anticuerpo aislado o del fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-34, en donde



R^1 es alquilo C_{1-4} ;

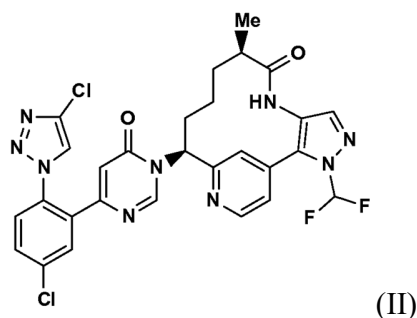
R^2 se selecciona independientemente de F, Cl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , CH_3 ;

R^3 se selecciona independientemente de CF_3 , CHF_2 , CH_2F , y CH_3 ;

R^4 es H; y

R⁵ se selecciona independientemente de F y Cl.

53. El método de la reivindicación 52, en donde el compuesto de la Fórmula (I) tiene la Fórmula (II):



54. El método de la reivindicación 52 o 53, en donde la dosis farmacéuticamente eficaz del péptido de unión al antígeno aislado o el fragmento Fab del anticuerpo aislado o el fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado comprende el péptido que se une al antígeno o el fragmento Fab del anticuerpo o el fragmento Fab en tándem del anticuerpo en al menos una relación molar de aproximadamente 1:1 a la dosis del compuesto de la Fórmula (I) o (II), o una relación molar de al menos aproximadamente 1:1 a la presencia del compuesto de la Fórmula (I) o (II) en el sujeto.
55. El método de cualquiera de las reivindicaciones 52-54, en donde el péptido de unión al antígeno aislado o el fragmento Fab del anticuerpo aislado o el fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado se administra simultáneamente con o después de la administración del compuesto de la Fórmula (I) o (II).
56. El método de cualquiera de las reivindicaciones 52-55, en donde el péptido de unión a antígeno aislado o el fragmento Fab del anticuerpo aislado o el fragmento Fab en tándem del anticuerpo aislado se administra por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea.
57. El método de cualquiera de las reivindicaciones 52-56, en donde el sujeto es un ser humano.

RESUMEN

La presente invención proporciona péptidos de unión a antígenos novedosos, tales como un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, que se unen específicamente a inhibidores selectivos de FXIa y/o inhibidores duales de FXIa y calicreína plasmática. La presente invención se refiere además a métodos para reducir el efecto antitrombótico de los inhibidores de FXIa mediante una administración a un sujeto de una dosis farmacéuticamente eficaz de los péptidos de unión a antígeno proporcionados en el presente documento. Además, la presente invención proporciona reactivos de detección y métodos para detectar el nivel de inhibidores de FXIa en una muestra biológica.