

ANTICUERPOS ANTI-CD30L Y USOS DE ESTOS

REFERENCIA CRUZADA

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos serie n.º 63/150.373 que se presentó el 17 de febrero de 2021 y cuyo contenido se incorpora en virtud del presente documento como referencia en su totalidad.

LISTADO DE SECUENCIAS

La presente solicitud contiene un listado de secuencias que se presentó de forma electrónica en formato ASCII y se incorpora en la presente como referencia en su totalidad. Dicha copia ASCII, creada el 14 de febrero de 2022, se denomina 56884-786_601_SL.txt y su tamaño es de 256.626 bytes.

1. ANTECEDENTES

Las enfermedades autoinmunitarias se producen cuando el sistema inmunitario ataca sus propias moléculas como resultado de una interrupción de la tolerancia inmunológica a células inmunitarias autorreactivas. Muchos trastornos autoinmunitarios se han asociado estrechamente con factores predisponentes genéticos, infecciosos y/o ambientales que producen numerosos trastornos y síntomas que varían de disfunción específica de órgano a disfunción sistémica. La enteropatía inflamatoria (IBD) se refiere a una colección de trastornos intestinales que causan afecciones inflamatorias en el tubo digestivo. Los tipos primarios de IBD son colitis ulcerosa (UC) y enfermedad de Crohn (CD). Estas enfermedades son frecuentes, y aproximadamente 1,86 millón de personas recibe un diagnóstico global de UC, y aproximadamente 1,3 millón de personas recibe un diagnóstico global de CD. Las formas graves de IBD pueden producir o caracterizarse por fibrosis intestinal, que es la acumulación de tejido cicatricial en la pared intestinal. Se cree que la patogenia de la IBD implica una respuesta inmunitaria no controlada que puede ser desencadenada por ciertos factores ambientales en un receptor genéticamente susceptible. La heterogeneidad de la patogenia y el curso clínico de la enfermedad, combinada con la respuesta variable al tratamiento y sus efectos secundarios asociados, sugiere que un enfoque terapéutico dirigido para tratar estas enfermedades es una estrategia de tratamiento deseable. Sin embargo, hay muy pocas terapias dirigidas disponibles para los pacientes con IBD, especialmente los pacientes que pueden no ser sensibles o perder la sensibilidad a las terapias existentes para la IBD.

2. COMPENDIO

El presente documento da a conocer anticuerpos que se unen al ligando de CD30 (también conocido como CD30L, CD153, TNFSF8) y son útiles en el tratamiento de trastornos autoinmunitarios tales como la IBD. Generalmente, en un aspecto, los anticuerpos descritos en el presente documento inhiben con eficacia una interacción entre CD30L y CD30 para reducir, inhibir o prevenir con eficacia la activación inmunitaria (por ejemplo, una respuesta inflamatoria). Además, los anticuerpos anti-CD30L descritos en el presente documento también comprenden propiedades útiles para la aplicación terapéutica, incluida, por ejemplo, inmunogenia reducida y/o baja. Los anticuerpos descritos en el presente documento también inhiben la expresión/secreción de determinadas citocinas inflamatorias (p. ej., interleucina-6 e interleucina-8) que desempeñan un papel clave en enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias tales como enteropatía inflamatoria, enfermedad de Crohn, y colitis ulcerosa.

En consecuencia, en un aspecto, el presente documento da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que se une a CD30L, en donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR1 de la cadena pesada (CDR-H1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723; (b) una CDR2 de la cadena pesada (CDR-H2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735; (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743 (d) una CDR1 de la cadena ligera (CDR-L1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751 (d) una CDR2 de la cadena ligera (CDR-L2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759; y/o (e) una CDR3 de la cadena ligera (CDR-L3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 109, 628, 635 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 149, 642, 649 y 724 a 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID

NO: 180 a 189, 656, 663 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 309, 670, 677 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 349, 684, 691 y 752 a 759; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 389, 698, 705 y 760 a 765.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 105 a 109, 628, 635 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 145 a 149, 642, 649 y 724 a 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 185 a 189, 656, 663 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 305 a 309, 670, 677 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 345 a 349, 684; 691 y 752 a 759 y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 385 a 389, 698, 705 y 760 a 765.

En un aspecto, el presente documento da a conocer un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este que se une a CD30L, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno de este se une a un epítipo que comprende uno o más aminoácidos en CD30L seleccionados del grupo que consiste en K16, S21, R30, K48, R63 e Y64, donde los aminoácidos se numeran de acuerdo con la secuencia de aminoácidos de CD30L como se establece en la SEQ ID NO: 34. En algunas modalidades, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este se une a un epítipo que comprende: (i) un aminoácido cualquiera en CD30L seleccionado del grupo que consiste en K16, S21, R30, K48, R63 e Y64; (ii) dos aminoácidos cualesquiera en CD30L seleccionados del grupo que consiste en K16, S21, R30, K48, R63 e Y64; (iii) tres aminoácidos cualesquiera en CD30L seleccionados del grupo que consiste en K16, S21, R30, K48, R63 e Y64; (iv) cuatro aminoácidos cualesquiera en CD30L seleccionados del grupo que consiste en K16, S21, R30, K48, R63 e Y64; (ii) cinco aminoácidos cualesquiera en CD30L seleccionados del grupo que consiste en K16, S21, R30, K48, R63 e Y64; o (ii) K16, S21, R30, K48, R63 e Y64 en CD30L; donde los aminoácidos se numeran de acuerdo con la secuencia de aminoácidos de CD30L como se establece en la SEQ ID NO: 34.

En algunas modalidades, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este se une a un epítipo que comprende K16 en CD30L, donde los aminoácidos están numerados de acuerdo con

la secuencia de aminoácidos de CD30L tal como se establece en la SEQ ID NO: 34. En algunas modalidades, el epítipo comprende además S21 en CD30L, donde los aminoácidos están numerados de acuerdo con la secuencia de aminoácidos de CD30L tal como se establece en la SEQ ID NO: 34. En algunas modalidades, el epítipo comprende además R30 en CD30L, donde los aminoácidos están numerados de acuerdo con la secuencia de aminoácidos de CD30L tal como se establece en la SEQ ID NO: 34. En algunas modalidades, el epítipo comprende además K48 en CD30L, donde los aminoácidos están numerados de acuerdo con la secuencia de aminoácidos de CD30L tal como se establece en la SEQ ID NO: 34. En algunas modalidades, el epítipo comprende además R63 en CD30L, donde los aminoácidos están numerados de acuerdo con la secuencia de aminoácidos de CD30L tal como se establece en la SEQ ID NO: 34. En algunas modalidades, el epítipo comprende además Y64 en CD30L, donde los aminoácidos están numerados de acuerdo con la secuencia de aminoácidos de CD30L tal como se establece en la SEQ ID NO: 34.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 110 a 119, 629, 636 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 150 a 159, 643, 650 y 724 a 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 190 a 199, 657, 664 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 310 a 319, 671, 678 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 350 a 359, 685; 692 y 752 a 759 y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 390 a 399, 699, 706 y 760 a 765.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 115 a 119, 629, 636 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 155 a 159, 643, 650 y 724 a 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 195 a 199, 657, 664 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 315 a 319, 671, 678 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 355 a 359, 685; 692 y 752 a 759 y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia

de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 395 a 399, 699, 706 y 760 a 765.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las
5 SEQ ID NO: 120 a 129 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 160 a 169 y 724 a 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 200 a 209 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 320 a 329 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la
10 secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 360 a 369 y 752 a 759 y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 400 a 409 y 760 a 765.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las
15 SEQ ID NO: 125 a 129 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 165 a 169 y 724 a 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 205 a 209 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 325 a 329 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la
20 secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 365 a 369 y 752 a 759 y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 405 a 409 y 760 a 765.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las
25 SEQ ID NO: 130 a 139 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 170 a 179 y 724 a 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 210 a 219 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 330 a 339 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la
30 secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 370 a 379 y 752 a 759 y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 410 a 419 y 760 a 765.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las

SEQ ID NO: 130 a 134; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 170 a 174; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 210 a 214; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 330 a 334; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 370 a 374; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 410 a 414.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 135 a 139 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 175 a 179 y 724 a 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 215 a 219 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 335 a 339 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 375 a 379 y 752 a 759 y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 415 a 419 y 760 a 765.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 220 a 224 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 235 a 239 y 724 a 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 250 a 254 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 420 a 424 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 435 a 439 y 752 a 759 y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 450 a 454 y 760 a 765.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende una cadena pesada de región variable de inmunoglobulina y una cadena ligera de región variable de inmunoglobulina, donde: (a) la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina (VH) comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 17; y/o (b) la cadena ligera de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 18.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 225 a 229 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 240 a 244 y 724 a 735; (c) una CDR-H3 que
5 comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 255 a 259 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 425 a 429 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 440 a 444 y 752 a 759 y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una
10 cualquiera de las SEQ ID NO: 455 a 459 y 760 a 765.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende una cadena pesada de región variable de inmunoglobulina y una cadena ligera de región variable de inmunoglobulina, donde: (a) VH comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 19;
15 y/o (b) VL comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 20.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 230 a 234 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos
20 establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 245 a 249 y 724 a 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 260 a 264 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 430 a 434 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 445 a 449 y 752 a 759 y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una
25 cualquiera de las SEQ ID NO: 460 a 464 y 760 a 765.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende una cadena pesada de región variable de inmunoglobulina y una cadena ligera de región variable de inmunoglobulina, donde: (a) VH comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos
30 aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 21; y/o (b) VL comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 22.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las

- SEQ ID NO: 465 a 469, 631, 638 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 490 a 494, 645, 652 y 724 a 735;(c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 528 a 532, 659, 666 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 553 a 557, 673, 680 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 578 a 582, 687; 694 y 752 a 759 y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 603 a 607, 701, 708 y 760 a 765. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende:
- (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 470 a 474, 632, 639 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 495 a 499, 646, 653 y 724 a 735;(c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 533 a 537, 660, 667 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 558 a 562, 674, 681 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 583 a 587, 688; 695 y 752 a 759 y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 608 a 612, 702, 709 y 760 a 765. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende:
- (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 475 a 479, 633, 640 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 513 a 517, 647, 654 y 724 a 735;(c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 538 a 542, 661, 668 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 563 a 567, 675, 682 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 588 a 592, 689; 696 y 752 a 759 y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 613 a 617, 703, 710 y 760 a 765. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende:
- (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 480 a 484, 630, 637 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 518 a 522, 644, 651 y 724 a 735;(c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 543 a 547, 658, 665 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de

aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 568 a 572, 672, 679 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 593 a 597, 686; 693 y 752 a 759 y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 618 a 622, 700, 707 y 760 a 765. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 485 a 489, 634, 641 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 523 a 527, 648, 655 y 724 a 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 548 a 552, 662, 669 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 573 a 577, 676, 683 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 598 a 602, 690; 697 y 752 a 759 y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 623 a 627, 704, 711 y 760 a 765.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712, 714, 716, 718, 720 y 722; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724, 726, 728, 730 y 732 y 734; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736, 738; 740 y 742 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744, 746, 748 y 750; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752, 754, 756 y 758; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760, 762, y 764. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno

de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 713, 715, 717, 719, 721 y 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 725, 727, 729, 731 y 733 y 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos en una cualquiera de las SEQ ID NO: 737, 739; 741 y 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 745, 747, 749 y 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 753, 755, 757 y 759; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 761, 763, y 765. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 712; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 730; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 736; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 744; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 752; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 760. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (V) (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 713; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 731; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 737; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 745; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 753; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 761. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 712; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 724; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 736; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 744; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 752; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 760. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 713; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 725; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ

ID NO: 737; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 745; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 753; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 761. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 714; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 726; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 736; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 744; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 752; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 760. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 715; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 727; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 737; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 745; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 753; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 761. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 716; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 728; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 736; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 744; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 752; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 760. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 717; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 729; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 737; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 745; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 753; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 761. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 718; (b) una CDR-

H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 730; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 738; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 746; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 754; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 762. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 719; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 731; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 739; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 747; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 755; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 763. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 720; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 732; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 740; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 748; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 756; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 760. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 721; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 733; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 741; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 749; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 757; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 761. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 722; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 734; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 742; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 750; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 758; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 764. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión

al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 743; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 759; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 765.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 635; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 649; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 663; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 677; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 691; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO:

705. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 107; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 147; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 187; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 307; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 347; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 387.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 105; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 145; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 185; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 305; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 345; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 385.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 106; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 146; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 186; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 306; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos

establecida en la SEQ ID NO: 346; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 386. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 108; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 148; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 188; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 308; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 348; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 388. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 109; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 149; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 189; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 309; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 349; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 389. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 628; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 642; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 656; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 670; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 684; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 698. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 636; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 650; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 664; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 678; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 692; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 706. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 117; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 157; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ

ID NO: 197; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 317; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 357; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 397. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 115; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 155; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 195; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 315; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 355; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 395. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 116; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 156; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 196; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 316; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 356; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 396. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 118; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 158; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 198; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 318; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 358; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 398. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 119; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 159; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 199; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 319; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 359; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 399. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 629; (b) una CDR-

H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 643; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 657; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 671; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 685; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 699.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 637; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 651; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 665; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 679; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 693; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 707.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 482; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 520; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 545; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 570; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 595; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 620.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 480; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 518; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 543; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 568; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 593; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 618.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 481; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 519; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 544; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 569; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 594; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 619.

En algunas modalidades, el anticuerpo o

fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 483; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 521; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 546; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 571; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 596; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 621. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 484; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 522; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 547; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 572; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 597; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 622. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 630; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 644; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 658; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 672; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 686; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 700.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 638; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 652; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 666; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 680; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 694; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 708. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 467; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 492; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 530; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 555; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ

ID NO: 580; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 605. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 465; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 490; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 528; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 553; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 578; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 603. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 466; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 491; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 529; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 554; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 579; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 604. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 468; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 493; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 531; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 556; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 581; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 606. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 469; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 494; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 532; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 557; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 582; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 607. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 631; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 645; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 659; (d) una CDR-

L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 673; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 687; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 701.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a)

- 5 una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 639; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 653; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 667; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 681; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 695;
- 10 y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 709. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 472; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 497; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ
- 15 ID NO: 535; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 560; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 585; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 610. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la
- 20 SEQ ID NO: 470; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 495; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 533; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 558; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 583; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos
- 25 establecida en la SEQ ID NO: 608. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 471; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 496; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 534; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos
- 30 establecida en la SEQ ID NO: 559; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 584; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 609. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 473; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia

de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 498; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 536; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 561; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 586; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la

5 secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 611. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 474; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 499; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 537; (d) una CDR-L1 que comprende

10 la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 562; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 587; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 612. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 632; (b) una CDR-

15 H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 646; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 660; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 674; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 688; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 702.

20 En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 640; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 654; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 668; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 682;

25 (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 696; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 710. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 477; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ

30 ID NO: 515; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 540; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 565; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 590; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 615. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de

este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 475; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 513; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 538; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 563; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 588; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 613. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 476; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 514; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 539; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 564; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 589; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 614. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 478; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 516; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 541; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 566; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 591; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 616. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 479; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 517; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 542; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 567; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 592; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 617. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 633; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 647; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 661; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 675; (e) una CDR-

L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 689; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 703.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 641; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 655; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 669; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 683; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 697; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO:

711. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 487; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 525; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 550; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 575; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 600; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 625.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 485; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 523; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 548; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 573; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 598; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 623.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 486; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 524; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 549; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 574; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 599; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 624.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 488; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 526; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia

de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 551; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 576; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 601; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 626. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 489; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 527; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 552; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 577; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 602; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 627. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 634; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 648; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 662; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 676; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 690; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 704.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una cadena pesada de región variable de inmunoglobulina (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1, 2, 5, 6, 9, 10, 13, 14, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29 y 31; y/o (b) la cadena ligera de región variable de inmunoglobulina (VL) que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3, 4, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28 y 30. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 1; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 3. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 2; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de

identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 4. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 5; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos

5 que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 7. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 6; y/o

10 (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 8. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 9; y/o (b) una VL que comprende una

15 secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 11. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 10; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con

20 la SEQ ID NO: 12. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 13; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 15.

25 En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 14; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 16. En algunas modalidades, el

30 anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 23; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 24. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión

al antígeno de este comprende: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 25; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 26.

- 5 En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 27; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 28. En algunas modalidades, el
- 10 anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 29; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 30. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión
- 15 al antígeno de este comprende: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 31; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 32. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a)
- 20 una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 1, 2, 5, 6, 9, 10, 13, 14, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29 y 31; y/o (b) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 3, 4, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28 y 30. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos
- 25 establecida en la SEQ ID NO: 1; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 3. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 2; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 4. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al
- 30 antígeno de este comprende: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 5; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 7. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 6; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos

establecida en la SEQ ID NO: 8. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 9; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 11. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión

5 al antígeno de este comprende: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 10; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 12. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 13; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos

10 establecida en la SEQ ID NO: 15. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 14; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 16. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos

15 establecida en la SEQ ID NO: 23; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 24. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 25; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 26. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión

20 al antígeno de este comprende: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 27; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 28. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 29; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos

25 establecida en la SEQ ID NO: 30. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 31; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 32.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende

30 además una región constante de IgG. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende además una región constante de IgG que tiene la función de citotoxicidad mediada por células (ADCC) dependiente de anticuerpos reducida en comparación con IgG humana y/o citotoxicidad dependiente del complemento reducida (CDC) en comparación a IgG humana. En algunas modalidades, la región constante comprende una

secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia del 80%, 85%, 90%, 95%, 97%, 98%, 99% o 100% con la secuencia de aminoácidos establecida por una cualquiera de las SEQ ID NO: 500 a 512. En algunas modalidades, la región constante comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 500 a 512.

- 5 En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende además una región constante que tiene una variante de secuencia de aminoácidos correspondientemente a (a) 297A, 297Q, 297G o 297D, (b) 279F, 279K o 279L, (c) 228P, (d) 235A, 235E, 235G, 235Q, 235R o 235S, (e) 237A, 237E, 237K, 237N o 237R, (f) 234A, 234V o 234F, (g) 233P, (h) 328A, (i) 327Q o 327T, (j) 329A, 329G, 329Y o 329R (k) 331S, 10 (l) 236F o 236R, (m) 238A, 238E, 238G, 238H, 238I, 238V, 238W o 238Y, (n) 248A, (o) 254D, 254E, 254G, 254H, 254I, 254N, 254P, 254Q, 254T o 254V, (p) 255N, (q) 256H, 256K, 256R o 256V, (r) 264S, (s) 265H, 265K, 265S, 265Y o 265A, (t) 267G, 267H, 267I o 267K, (u) 268K, (v) 269N o 269Q, (w) 270A, 270G, 270M o 270N, (x) 271T, (y) 272N, (z) 292E, 292F, 292G o 292I, (aa) 293S, (bb) 301W, (cc) 304E, (dd) 311E, 311G o 311S, (ee) 316F, (ff) 328V, (gg) 330R, (hh) 339E o 339L, (ii) 343I o 343V, (jj) 373A, 373G o 373S, (kk) 376E, 376W o 376Y, (ll) 380D, (mm) 382D o 382P, (nn) 385P, (oo) 424H, 424M o 424V, (pp) 434I, (qq) 438G, (rr) 439E, 439H, o 439Q, (ss) 440A, 440D, 440E, 440F, 440M, 440T o 440V, (tt) E233P, (uu) L235E, (vv) L234A y L235A, (ww) L234A, L235A y G237A, (xx) L234A, L235A y P329G, (yy) L234F, L235E y P331S, (zz) L234A, L235E y G237A, (aaa), L234A, L235E, G237A y P331S (bbb) L234A, L235A, G237A, 20 P238S, H268A, A330S y P331S, (ccc) L234A, L235A y P329A, (ddd) G236R y L328R, (eee) G237A, (fff) F241A, (ggg) V264A, (hhh) D265A, (iii) D265A y N297A, (jjj) D265A y N297G, (kkk) D270A, (lll) A330L, (mmm) P331A o P331S o (nnn) cualquier combinación de (a) – (mmm), según la numeración de la UE.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es un anticuerpo de IgG. En algunas modalidades, el anticuerpo IgG es IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es humano, quimérico o humanizado.

En algunas modalidades, el fragmento de unión al antígeno de este es un Fab, F(ab')₂, un anticuerpo de dominio único o un fragmento variable de cadena única (scFv).

- 30 En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a uno o más residuos de aminoácidos de CD30L que interactúan con CD30.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este inhibe una interacción de unión entre CD30L y CD30. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este bloquea una interacción de unión entre CD30L y CD30. En algunas

modalidades, la inhibición o el bloqueo se determina en un ensayo ELISA, un ensayo de unión celular con células que expresan CD30L o un ensayo de resonancia de plasmón de superficie (SPR).

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une específicamente a CD30L.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este (I) inhibe la secreción de interleucina-8 en un ensayo celular, (II) inhibe la secreción de interleucina-6 en un ensayo celular o (III) ambos (I) y (II). En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este (I) bloquea la secreción de interleucina-8 en un ensayo celular, (II) bloquea la secreción de interleucina-6 en un ensayo celular o (III) ambos (I) y (II). En algunas modalidades, el ensayo celular es un ensayo de doble célula con una célula que expresa CD30 y una célula que expresa CD30L.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a (I) CD30L humano, (II) CD30L de macaco cangrejero o (III) tanto a CD30L humano como a CD30L de macaco cangrejero.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a CD30L con una constante de equilibrio de disociación (K_D) de no más de 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950 o 1000 pM. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a CD30L con una constante de velocidad de asociación (k_{on}) de al menos $0,1 \times 10^6$, $0,2 \times 10^6$, $0,3 \times 10^6$, $0,4 \times 10^6$, $0,5 \times 10^6$, $0,6 \times 10^6$, $0,7 \times 10^6$, $0,8 \times 10^6$, $0,9 \times 10^6$, $1,0 \times 10^6$, $1,1 \times 10^6$, $1,2 \times 10^6$, $1,3 \times 10^6$, $1,4 \times 10^6$, $1,5 \times 10^6$, o $1,55 \times 10^6$ $M^{-1}S^{-1}$. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a CD30L con una constante de velocidad de disociación (k_{off}) de no más de $1,4 \times 10^{-4}$, $1,41 \times 10^{-4}$, $1,5 \times 10^{-4}$, $1,6 \times 10^{-4}$, $1,7 \times 10^{-4}$, $1,8 \times 10^{-4}$, $1,9 \times 10^{-4}$, $2,0 \times 10^{-4}$, $2,1 \times 10^{-4}$, $2,2 \times 10^{-4}$, $2,3 \times 10^{-4}$, $2,4 \times 10^{-4}$, $2,5 \times 10^{-4}$, $2,6 \times 10^{-4}$, $2,7 \times 10^{-4}$, $2,8 \times 10^{-4}$, $2,9 \times 10^{-4}$, $3,0 \times 10^{-4}$, $3,1 \times 10^{-4}$, $3,2 \times 10^{-4}$, $3,3 \times 10^{-4}$, $3,4 \times 10^{-4}$, o $3,5 \times 10^{-4}$ S^{-1} .

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es un anticuerpo recombinante o fragmento de unión al antígeno de este.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es un anticuerpo aislado o fragmento de unión al antígeno de este.

En un aspecto, el presente documento da a conocer anticuerpos recombinantes y/o fragmentos de unión al antígeno de estos que se unen a CD30L, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR1 de la cadena pesada (CDR-H1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de

las SEQ ID NO: 100 a 139 o 220 a 234; (b) una CDR2 de la cadena pesada (CDR-H2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179 o 235 a 249; (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219 o 250 a 264; (d) una CDR1 de la cadena ligera (CDR-L1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339 o 420 a 434; (e) una CDR2 de la cadena ligera (CDR-L2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379 o 435 a 449; y/o (f) una CDR3 de la cadena ligera (CDR-L3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419 o 450 a 464.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR1 de la cadena pesada (CDR-H1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 109; (b) una CDR2 de la cadena pesada (CDR-H2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 149; (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: o 180 a 189; (d) una CDR1 de la cadena ligera (CDR-L1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 309; (e) una CDR2 de la cadena ligera (CDR-L2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 349; y/o (f) una CDR3 de la cadena ligera (CDR-L3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 389.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR1 de la cadena pesada (CDR-H1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 104; (b) una CDR2 de la cadena pesada (CDR-H2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 144; (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: o 180 a 184; (d) una CDR1 de la cadena ligera (CDR-L1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos

establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 304; (e) una CDR2 de la cadena ligera (CDR-L2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 344; y/o (f) una CDR3 de la cadena ligera (CDR-L3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 384.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR1 de la cadena pesada (CDR-H1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 105 a 109; (b) una CDR2 de la cadena pesada (CDR-H2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 145 a 149; (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 185 a 189; (d) una CDR1 de la cadena ligera (CDR-L1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 305 a 309; (e) una CDR2 de la cadena ligera (CDR-L2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 345 a 349; y/o (f) una CDR3 de la cadena ligera (CDR-L3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 385 a 389.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende una cadena pesada de región variable de inmunoglobulina y una cadena ligera de región variable de inmunoglobulina, donde: (a) la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2; y/o (b) la cadena ligera de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR1 de la cadena pesada (CDR-H1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 110 a 119; (b) una CDR2 de la cadena pesada (CDR-H2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 150 a 159 (c) una

CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: o 190 a 199; (d) una CDR1 de la cadena ligera (CDR-L1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 310 a 319; (e) una CDR2 de la cadena ligera (CDR-L2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: o 350 a 359; y/o (e) una CDR3 de la cadena ligera (CDR-L3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 390 a 399.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR1 de la cadena pesada (CDR-H1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 110 a 114; (b) una CDR2 de la cadena pesada (CDR-H2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 150 a 154 (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: o 190 a 194; (d) una CDR1 de la cadena ligera (CDR-L1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 310 a 314; (e) una CDR2 de la cadena ligera (CDR-L2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: o 350 a 354; y/o (e) una CDR3 de la cadena ligera (CDR-L3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 390 a 394.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR1 de la cadena pesada (CDR-H1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 115 a 119; (b) una CDR2 de la cadena pesada (CDR-H2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 155 a 159 (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 195 a 199; (d) una CDR1 de la cadena ligera (CDR-L1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 315 a 319; (e) una CDR2 de la cadena ligera (CDR-L2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 355 a 359; y/o (f) una CDR3 de la cadena ligera (CDR-L3) de

inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 395 a 399.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende una cadena pesada de

5 región variable de inmunoglobulina y una cadena ligera de región variable de inmunoglobulina, donde (a) la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 5 y 6; y/o (b) la cadena ligera de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos
10 aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR1 de la cadena pesada (CDR-H1) de inmunoglobulina
15 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 120 a 129; (b) una CDR2 de la cadena pesada (CDR-H2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 160 a 169 (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 200 a 209; (d) una CDR1 de la
20 cadena ligera (CDR-L1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 320 a 329; (e) una CDR2 de la cadena ligera (CDR-L2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 360 a 369; y/o (f) una CDR3 de la cadena ligera (CDR-L3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de
25 las SEQ ID NO: 400 a 409.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR1 de la cadena pesada (CDR-H1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO:
30 120 a 124; (b) una CDR2 de la cadena pesada (CDR-H2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 160 a 164 (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 200 a 204; (d) una CDR1 de la cadena ligera (CDR-L1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos

establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 320 a 324; (e) una CDR2 de la cadena ligera (CDR-L2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 360 a 364; y/o (f) una CDR3 de la cadena ligera (CDR-L3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 400 a 404.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR1 de la cadena pesada (CDR-H1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 125 a 129; (b) una CDR2 de la cadena pesada (CDR-H2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 165 a 169; (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 205 a 209; (d) una CDR1 de la cadena ligera (CDR-L1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 325 a 329; (e) una CDR2 de la cadena ligera (CDR-L2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 365 a 369; y/o (f) una CDR3 de la cadena ligera (CDR-L3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 405 a 409.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende una cadena pesada de región variable de inmunoglobulina y una cadena ligera de región variable de inmunoglobulina, donde: (a) la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10; y/o (b) la cadena ligera de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR1 de la cadena pesada (CDR-H1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 130 a 139; (b) una CDR2 de la cadena pesada (CDR-H2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 170 a 179 (c) una

CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 210 a 219; (d) una CDR1 de la cadena ligera (CDR-L1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 330 a 339; (e) una CDR2 de la cadena ligera (CDR-L2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 370 a 379; y/o (f) una CDR3 de la cadena ligera (CDR-L3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 410 a 419.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR1 de la cadena pesada (CDR-H1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 130 a 134; (b) una CDR2 de la cadena pesada (CDR-H2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 170 a 174 (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 210 a 214; (d) una CDR1 de la cadena ligera (CDR-L1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 330 a 334; (e) una CDR2 de la cadena ligera (CDR-L2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 370 a 374; y/o (f) una CDR3 de la cadena ligera (CDR-L3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 410 a 414.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR1 de la cadena pesada (CDR-H1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 135 a 139; (b) una CDR2 de la cadena pesada (CDR-H2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 175 a 179 (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 215 a 219; (d) una CDR1 de la cadena ligera (CDR-L1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 335 a 339; (e) una CDR2 de la cadena ligera (CDR-L2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 375 a 379; y/o (f) una CDR3 de la cadena ligera (CDR-L3) de

inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 415 a 419.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende una cadena pesada de

5 región variable de inmunoglobulina y una cadena ligera de región variable de inmunoglobulina, donde: (a) la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14; y/o (b) la cadena ligera de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos
10 aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR1 de la cadena pesada (CDR-H1) de inmunoglobulina

15 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 220 a 224; (b) una CDR2 de la cadena pesada (CDR-H2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 235 a 239 (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 250 a 254; (d) una CDR1 de la
20 cadena ligera (CDR-L1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 420 a 424; (e) una CDR2 de la cadena ligera (CDR-L2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 435 a 439; y/o (f) una CDR3 de la cadena ligera (CDR-L3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de
25 las SEQ ID NO: 450 a 454.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende una cadena pesada de región variable de inmunoglobulina y una cadena ligera de región variable de inmunoglobulina, donde: (a) la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia
30 de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de la SEQ ID NO: 17; y/o (b) la cadena ligera de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 18.

- En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR1 de la cadena pesada (CDR-H1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 225 a 229; (b) una CDR2 de la cadena pesada (CDR-H2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 240 a 244 (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 255 a 259; (d) una CDR1 de la cadena ligera (CDR-L1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 425 a 429; (e) una CDR2 de la cadena ligera (CDR-L2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 440 a 444; y/o (f) una CDR3 de la cadena ligera (CDR-L3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 455 a 459.
- En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende una cadena pesada de región variable de inmunoglobulina y una cadena ligera de región variable de inmunoglobulina, donde: (a) la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de la SEQ ID NO: 19; y/o (b) la cadena ligera de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 20.
- En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR1 de la cadena pesada (CDR-H1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 230 a 234; (b) una CDR2 de la cadena pesada (CDR-H2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 245 a 249 (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 260 a 264; (d) una CDR1 de la cadena ligera (CDR-L1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 430 a 434; (e) una CDR2 de la cadena ligera (CDR-L2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una

cualquiera de las SEQ ID NO: 445 a 449; y/o (f) una CDR3 de la cadena ligera (CDR-L3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 460 a 464.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende una cadena pesada de región variable de inmunoglobulina y una cadena ligera de región variable de inmunoglobulina, donde: (a) la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de la SEQ ID NO: 21; y/o (b) la cadena ligera de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 22.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende una región constante (p. ej., una región de fragmento cristizable (Fc)) que tiene función de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) reducida en comparación con IgG1 humana y/o citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) reducida en comparación con IgG1 humana. En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde la región constante comprende una secuencia de aminoácidos que tiene 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, o 100% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida por una cualquiera de las SEQ ID NO: 500 a 512. En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde la región constante comprende la secuencia de aminoácidos establecida por una cualquiera de las SEQ ID NO: 500 a 512.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende una región constante que tiene una variante de secuencia de aminoácidos correspondientemente a (a) 297A, 297Q, 297G o 297D, (b) 279F, 279K o 279L, (c) 228P, (d) 235A, 235E, 235G, 235Q, 235R o 235S, (e) 237A, 237E, 237K, 237N o 237R, (f) 234A, 234V o 234F, (g) 233P, (h) 328A, (i) 327Q o 327T, (j) 329A, 329G, 329Y o 329R (k) 331S, (l) 236F o 236R, (m) 238A, 238E, 238G, 238H, 238I, 238V, 238W o 238Y, (n) 248A, (o) 254D, 254E, 254G, 254H, 254I, 254N, 254P, 254Q, 254T o 254V, (p) 255N, (q) 256H, 256K, 256R o 256V, (r) 264S, (s) 265H, 265K, 265S, 265Y o 265A, (t) 267G, 267H, 267I o 267K, (u) 268K, (v) 269N o 269Q, (w) 270A, 270G, 270M o 270N, (x) 271T,

(y) 272N, (z) 292E, 292F, 292G o 292I, (aa) 293S, (bb) 301W, (cc) 304E, (dd) 311E, 311G o 311S, (ee) 316F, (ff) 328V, (gg) 330R, (hh) 339E o 339L, (ii) 343I o 343V, (jj) 373A, 373G o 373S, (kk) 376E, 376W o 376Y, (ll) 380D, (mm) 382D o 382P, (nn) 385P, (oo) 424H, 424M o 424V, (pp) 434I, (qq) 438G, (rr) 439E, 439H, o 439Q, (ss) 440A, 440D, 440E, 440F, 440M, 440T
 5 o 440V, (tt) E233P, (uu) L235E, (vv) L234A y L235A, (ww) L234A, L235A y G237A, (xx) L234A, L235A y P329G, (yy) L234F, L235E y P331S, (zz) L234A, L235E y G237A, (aaa), L234A, L235E, G237A y P331S (bbb) L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S y P331S, (ccc) L234A, L235A y P329A, (ddd) G236R y L328R, (eee) G237A, (fff) F241A, (ggg) V264A, (hhh) D265A, (iii) D265A y N297A, (jjj) D265A y N297G, (kkk) D270A, (lll) A330L, (mmm) P331A o
 10 P331S o (nnn) cualquier combinación de (a) – (mmm), según la numeración de la UE.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo recombinante o fragmento de unión al antígeno de este es un anticuerpo IgG. En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las
 15 modalidades anteriores, donde el anticuerpo IgG es IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4. En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo recombinante o fragmento de unión al antígeno de este es humano, quimérico, o humanizado.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo recombinante o fragmento de unión al antígeno de este es un Fab, F(ab)'₂, un anticuerpo monodominio, o un fragmento variable monocatenario (scFv). En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo recombinante o fragmento de unión al antígeno de este es un anticuerpo biespecífico o multiespecífico.
 20
 25

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo recombinante o fragmento de unión al antígeno de este inhibe una interacción de unión entre CD30L y CD30. En un aspecto, se dan a conocer además ácidos nucleicos que codifican el anticuerpo recombinante o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores. También se dan a conocer células que comprenden el anticuerpo recombinante o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores. En algunas modalidades, la célula es una célula eucariota. En algunas modalidades, la célula es una célula procariótica.
 30

En un aspecto, se dan a conocer anticuerpos recombinantes o fragmentos de unión al antígeno de estos de cualquiera de las modalidades anteriores para uso en un método de inhibición de la unión de CD30L a CD30. Se dan a conocer además anticuerpos recombinantes o fragmentos de unión al antígeno de estos de cualquiera de las modalidades anteriores para uso en un

5 método para inhibir la activación de la señalización de CD30 en una célula. También se dan a conocer anticuerpos recombinantes o fragmentos de unión al antígeno de estos de cualquiera de las modalidades anteriores para uso en un método para inhibir la activación, expresión y/o secreción de una proteína citocina proinflamatoria.

En un aspecto, se dan a conocer anticuerpos recombinantes o fragmentos de unión al antígeno de estos de cualquiera de las modalidades anteriores para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria en un individuo que lo necesita. En algunas modalidades, la enfermedad autoinmunitaria es enteropatía inflamatoria. En algunas modalidades, la enteropatía inflamatoria comprende colitis ulcerosa (UC) o enfermedad de Crohn (CD).

En un aspecto, se dan a conocer métodos para tratar o mejorar una enfermedad autoinmunitaria en un individuo que los necesita; el método que comprende administrar al individuo el anticuerpo recombinante o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, con lo que se trata o mejora la enfermedad autoinmunitaria.

También se dan a conocer métodos para inhibir y/o reducir la unión de CD30L a CD30 en un individuo con un trastorno inflamatorio o autoinmunitario; el método que comprende administrar a un individuo afectado con el trastorno inflamatorio o autoinmunitario el anticuerpo recombinante o fragmento de unión al antígeno de este de las modalidades anteriores, con lo que se inhibe y/o reduce la unión de CD30L a CD30. Se dan a conocer además métodos para reducir e/o inhibir la inflamación en un individuo; el método que comprende administrar al individuo el anticuerpo recombinante o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, con lo que se reduce e/o inhibe la inflamación.

En algunas modalidades, se dan a conocer métodos de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el individuo tiene una enfermedad autoinmunitaria. En algunas modalidades, se dan a conocer métodos de cualquiera de las modalidades anteriores, donde la enfermedad autoinmunitaria es enteropatía inflamatoria. En algunas modalidades, se dan a conocer métodos de cualquiera de las modalidades anteriores, donde la enteropatía inflamatoria comprende colitis ulcerosa (UC) o enfermedad de Crohn (CD).

En algunas modalidades, se dan a conocer métodos de cualquiera de las modalidades anteriores, donde reducir e/o inhibir la inflamación comprende reducir una magnitud de la expresión o secreción de citocinas proinflamatorias en el individuo o un tejido del individuo. En

algunas modalidades, se dan a conocer métodos de cualquiera de las modalidades anteriores, donde la citocina proinflamatoria comprende interleucina 8 y/o interleucina 6. En algunas modalidades, se dan a conocer métodos de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el individuo tiene una enfermedad autoinmunitaria. En algunas modalidades, se dan a conocer métodos de cualquiera de las modalidades anteriores, donde la enfermedad autoinmunitaria es enteropatía inflamatoria. En algunas modalidades, se dan a conocer métodos de cualquiera de las modalidades anteriores, donde la enteropatía inflamatoria comprende colitis ulcerosa (UC) o enfermedad de Crohn (CD).

3. BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Las Figuras 1A-1E representan la curva dependiente de la dosis de varios anticuerpos anti-CD30L en el ensayo de unión de células B16-huCD30L (1ª columna de la izquierda), la inhibición/bloqueo de la liberación de IL-8 en un ensayo de doble célula(células B16-huCD30L y células K299) (2ª columna de la izquierda), el ensayo ELISA de unión a rhCD30L (3ª columna de la izquierda) y el ensayo ELISA de bloqueo mediado por anticuerpos de la unión de CD30-Fc a huCD30L (4ª columna de la izquierda). Las unidades para ELISA son OD 450nm; y las unidades para los ensayos de unión celular son la intensidad media de fluorescencia (MFI). **La Figura 1A:** resultados de los clones 2_germinales 62, 63, 64 y 65; la **Figura 1B:** resultados de los clones 66, 67, 68, 69, 70 y 71; la **Figura 1C:** resultados de los clones 72, 73, 74, 75, 76 y 77; la **Figura 1D:** resultados de los clones 78, 79, 80 y 8; la **Figura 1E:** resultados de los clones 82, 83,84 y 85.

La Figura 2 representa el mapa de superposición de los péptidos generados a partir de la proteólisis de tripsina, quimotripsina, ASP-N, elastasa y/o termolisina, lo que demuestra que la firma peptídica cubre el 94,76% de la secuencia de ECD de CD30L.

La Figura 3 representa el epítipo determinado a partir de estudios de reticulación y espectrometría de masas en el contexto de partes de la secuencia ECD de CD30L (la SEQ ID NO: 34).

Las Figuras 4A-4J representan la estructura 3 dimensional del epítipo en CD30L tal y como se ha identificado. La estructura PDB de CD30L se coloreó en azul en el sitio del epítipo. Los aminoácidos de CD30L coloreados en gris oscuro corresponden al 16-30 (KGGNCSEDLLCILKR) y 48-64 (KTKLSWNKDGILHGVRY) de la SEQ ID NO: 34. **Las Figuras 4A-4E:** representación en cinta/superficie de la vista frontal (**4A**); vista trasera (**4B**), vista lateral 1 (**4C**), vista lateral 2 (**4D**) y vista superior (**4E**). **Las Figuras 4F-4J:** representación en cinta de la vista frontal (**4F**); vista trasera (**4G**), vista lateral 1 (**4H**), vista lateral 2 (**4I**) y vista superior (**4J**).

La Figura 5A representa los ensayos de unión celular para determinar la unión de anti-CD30L a las células que expresan CD30L y para determinar el bloqueo/inhibición de la unión de CD30 a las células que expresan CD30L por el anti-CD30L. **La Figura 5B y la Figura 5C** representan curvas de unión representativas para el clon germinal 2 del ensayo de unión celular que se muestran en **la Figura 5A**, con **5B** muestran la unión a linfocitos B16 que expresan CD30L humano y **5C** muestra la unión a células HEK293 que expresan cynoCD30L. **La Figura 5D y Figura 5E** representan curvas de bloqueo representativas para el clon germinal 2 del ensayo de unión celular que se muestra en **la Figura 5A**, con **5D** muestran curvas de bloqueo contra linfocitos B16 que expresan CD30L humano y **5E** muestra la unión a células HEK293 que expresan cynoCD30L. **La Figura 5F** representa la configuración de ELISA para determinar la unión de anti-CD30L a CD30L purificado y **la Figura 5G** representa la configuración de ELISA para determinar el bloqueo/inhibición de CD30L a CD30 por anti-CD30L. **La Figura 5H** representa una curva de unión representativa para el clon germinal 2 con el ensayo ELISA que se muestra en **la Figura 5F** y **Figura 5I** representa una curva de bloqueo representativa para el clon germinal 2 con el ensayo ELISA que se muestra en **la Figura 5G**. **La Figura 5J** representa el ensayo de liberación de IL-8 de doble célula donde las células que expresan CD30 liberan IL-8 tras la señalización por ligadura con células que expresan CD30L a través de la interacción CD30-CD30L. **La Figura 5K y la Figura 5L** representan curvas de liberación representativas de IL-8 para el clon germinal 2 del ensayo de doble célula que se muestra en **la Figura 5A**, con **5K** muestran curvas de liberación de IL-8 con linfocitos B16 que expresan CD30L humano y **5L** muestra curvas de liberación de IL-8 con células HEK293 que expresan cynoCD30L.

Las Figuras 6A-6D representan el efecto del anti-CD30I en las respuestas de anticuerpos dependientes de linfocitos T de macaco cangrejero in vivo. **La Figura 6A** representa el curso temporal de las concentraciones de IgM específicos de KLH en el suero de varios animales tratados como se indica. **La Figura 6B** representa las concentraciones globales de IgM anti-KLH (área bajo la curva) después de varios tratamientos que se basan en la curva de **la Figura 6A**. **La Figura 6C** representa el curso temporal de las concentraciones de IgG específicos de KLH en el suero de varios animales tratados como se indica. **La Figura 6D** representa las concentraciones globales de IgG anti-KLH (área bajo la curva) después de varios tratamientos que se basan en la curva de **la Figura 6C**.

4. DESCRIPCIÓN DETALLADA

Hay un número limitado de terapias disponibles para trastornos autoinmunitarios tales como IBD, y el desarrollo de nuevas terapias presenta un desafío en el tratamiento de enfermedades

y trastornos autoinmunitarios y síntomas asociados con ello. Un número considerable de terapias antiinflamatorias no producen una respuesta terapéutica eficaz, o bien no logran proporcionar una respuesta duradera. Además, durante el tiempo en que un paciente es tratado con una terapia antiinflamatoria ineficaz, la enfermedad empeora. Para tales pacientes que no responden, el único tratamiento es la cirugía, generalmente en la forma de estricturoplastia (remodelación del intestino) o resección (extirpación del intestino). Los tratamientos quirúrgicos para la IBD son invasivos y causan riesgos posoperatorios para aproximadamente un tercio de los pacientes sometidos a cirugía, tales como fuga anastomótica, infección y hemorragia. En consecuencia, la heterogeneidad de la patogenia y el curso clínico de la enfermedad, combinada con la respuesta variable y/o incongruente con el tratamiento, sugiere que un enfoque terapéutico dirigido para tratar trastornos autoinmunitarios tales como IBD es una estrategia de tratamiento deseable. Sin embargo, hay muy pocas terapias dirigidas identificadas y eficaces en pacientes con IBD, especialmente los pacientes que pueden no responder a las terapias antiinflamatorias existentes para la IBD. Por lo tanto, se necesita una terapéutica novedosa para tratar enfermedades autoinmunitarias tales como IBD que se dirijan específicamente a la patogenia de la IBD.

En el presente documento se describen anticuerpos que se dirigen y se unen al ligando de CD30 (CD30L) y, en ciertos casos, proporcionan un eficaz enfoque de terapia dirigida para el tratamiento de trastornos autoinmunitarios tales como IBD. Generalmente, en un aspecto, los anticuerpos descritos en el presente documento inhiben con eficacia una interacción entre CD30L y CD30 para reducir, inhibir o prevenir con eficacia la activación inmunitaria (por ejemplo, una respuesta inflamatoria). El ligando de CD30 (también conocido como CD30L, CD153 o TNFSF8) es un miembro de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF). El CD30L es una proteína transmembrana expresada en células inmunitarias, incluidos linfocitos T y B activados. Generalmente, después de la interacción con su receptor CD30, el CD30L puede inducir la transducción de señales a través de la modulación del factor 1 asociado al receptor de TNF (TRAF1), TRAF2, 3 y 5. La interacción entre CD30-CD30L desencadena la activación de células inmunitarias (por ejemplo, linfocitos T) (por ejemplo, estimulando la proliferación de células inmunitarias, la liberación de citocinas, etc.) y la activación de una respuesta inflamatoria. En consecuencia, los anticuerpos descritos en el presente documento que se dirigen a CD30L son útiles en la prevención, inhibición o reducción de la activación de células inmunitarias mediada por CD30-CD30L y/o la activación de una respuesta inflamatoria en un individuo. En ciertos casos, la prevención, inhibición o reducción de la activación de células

inmunitarias mediada por CD30-CD30L y/o la activación de una respuesta inflamatoria en un individuo es útil para el tratamiento de trastornos autoinmunitarios tales como IBD.

4.1 Anticuerpos anti-CD30L

- 5 En el presente documento se describen anticuerpos recombinantes o fragmentos de unión al antígeno de estos que se unen al ligando de CD30 (CD30L). El ligando de CD30 o CD30L o CD30L humano (también conocido y denominado miembro 8 de la superfamilia de ligandos del factor de necrosis tumoral, CD153; CD30L; CD30LG; TNLG3A) como se usa en el presente documento se refiere a cualquier proteína que comprende las formas expresadas y procesadas
- 10 del gen CD30L humano (*Homo sapiens*) que, en ciertas modalidades, se designa UniProtKB/Swiss-Prot P32971 (secuencia de referencia del NCBI: NM_001244,4 → NP_001235,1 o NM_001252290,1 → NP_001239219,1). El término “CD30L” como se usa en el presente documento incluye la proteína natural y todas las variantes y/o isoformas naturales de esta, y todas las variantes transcripcionales y variantes modificadas
- 15 postraduccion (por ejemplo, como se describe como la parte del registro en UniProtKB/Swiss-Prot P32971). Los anticuerpos bloquean adicionalmente la interacción entre CD30L y CD30 e inhiben la liberación de citocinas proinflamatorias.
- El término “y/o”, tal como se utiliza en una frase con una lista de miembros, tiene como fin incluir a todos los miembros individualmente y a toda combinación de la lista completa o parcial de
- 20 miembros. Por ejemplo, una frase tal como “A y/o B” en el presente documento tiene como fin incluir tanto A como B; A o B; A (solo); y B (solo). De la misma manera, el término “y/o”, como se utiliza en una frase, tal como “A, B y/o C” pretende abarcar cada una de las siguientes modalidades: A, B y C; A, B o C; A o C; A o B; B o C; A y C; A y B; B y C; (únicamente) A; (únicamente) B; y (únicamente) C.
- 25 La divulgación establece que dondequiera que las modalidades se proporcionen en el presente documento con el término “que comprende”, también se proporcionan las modalidades análogas descritas en términos de “que consiste en” y/o “que consiste esencialmente en”, si tales modalidades análogas no se proporcionan explícitamente. La divulgación da a conocer además que siempre que las modalidades se describan en el presente documento con la frase “que
- 30 consiste esencialmente en”, también se proporcionan las modalidades análogas descritas en términos de “que consiste en”. La divulgación también establece que siempre que las modalidades se describan en el presente documento con la frase “que consiste en”, también se proporcionan las modalidades análogas descritas en términos de “que consiste esencialmente en”.

Todas las aplicaciones, publicaciones, patentes y otras referencias, citas del GenBank y citas del ATCC citadas en el presente documento se incorporan por referencia en su totalidad. En caso de conflicto, prevalecerá la memoria, incluidas las definiciones.

Tal como se utilizan en el presente documento, los valores numéricos se presentan a menudo en un formato de intervalo a lo largo de este documento. El uso de un formato de intervalo es meramente por conveniencia y brevedad y no debe interpretarse como una limitación inflexible del alcance de la invención a menos que el contexto indique claramente lo contrario. En consecuencia, el uso de un intervalo incluye expresamente todos los subintervalos posibles, todos los valores numéricos individuales dentro de ese intervalo y todos los valores numéricos o intervalos numéricos incluidos los enteros dentro de tales intervalos y fracciones de los valores o los enteros dentro de intervalos, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Esta interpretación se aplica independientemente de la amplitud del intervalo y en todos los contextos a lo largo de este documento de patente. Así, por ejemplo, la referencia a un intervalo de 90-100% incluye 91-99%, 92-98%, 93-95%, 91-98%, 91-97%, 91-96%, 91-95%, 91-94%, 91-93% y así sucesivamente. La referencia a un intervalo de 90-100% también incluye 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 95%, 97%, *etc.*, así como 91,1%, 91,2%, 91,3%, 91,4%, 91,5%, *etc.*, 92,1%, 92,2%, 92,3%, 92,4%, 92,5%, *etc.* y así sucesivamente.

Además, hace referencia a un intervalo de 1 a 3, 3 a 5, 5 a 10, 10 a 20, 20 a 30, 30 a 40, 40 a 50, 50 a 60, 60 a 70, 70 a 80, 80 a 90, 90 a 100, 100 a 110, 110 a 120, 120 a 130, 130 a 140, 140 a 150, 150 a 160, 160 a 170, 170 a 180, 180 a 190, 190 a 200, 200 a 225, 225 a 250 incluye 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, *etc.* En otro ejemplo, la referencia a un intervalo de 25 a 250, 250 a 500, 500 a 1000, 1000 a 2500, 2500 a 5000, 5000 a 25.000, 25.000 a 50.000 incluye cualquier valor numérico o intervalo dentro o que abarque dichos valores, por ejemplo, 25, 26, 27, 28, 29...250, 251, 252, 253, 254...500, 501, 502, 503, 504..., *etc.*

Como también se usa en el presente documento, se describen una serie de intervalos a lo largo de este documento. El uso de una serie de intervalos incluye combinaciones de los intervalos superior e inferior para proporcionar otro intervalo. Esta interpretación se aplica independientemente de la amplitud del intervalo y en todos los contextos a lo largo de este documento de patente. Así, por ejemplo, la referencia a una serie de intervalos como 5 a 10, 10 a 20, 20 a 30, 30 a 40, 40 a 50, 50 a 75, 75 a 100, 100 a 150, incluye intervalos tales como 5 a 20, 5 a 30, 5 a 40, 5 a 50, 5 a 75, 5 a 100, 5 a 150 y 10 a 30, 10 a 40, 10 a 50, 10 a 75, 10 a 100, 10 a 150, y 20 a 40, 20 a 50, 20 a 75, 20 a 100, 20 a 150, y así sucesivamente.

En algunas modalidades, el término "aproximadamente" significa dentro del 10%, dentro del 9%, dentro del 8%, dentro del 7%, dentro del 6%, dentro del 5%, dentro del 4%, dentro del 3%,

dentro del 2%, dentro del 1%, o menos de un valor, cantidad o intervalo dado. Por ejemplo, una región variable de anticuerpo que comprende aproximadamente un 90% de identidad con una región variable de referencia puede comprender entre un 82% y un 98% de identidad con la región variable de referencia.

- 5 Los términos "se une específicamente a", "unión específica" y términos análogos cuando se usan en el contexto de una molécula que se une a otra, significa que una molécula se une a la otra molécula con una afinidad significativamente mayor que a cualquier antígeno de reacción cruzada o antígeno fuera del objetivo (junto como antígeno no objetivo) según lo determinado mediante técnicas experimentales, como resonancia de plasmón superficial (SPR), análisis de
- 10 clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS), ensayo de exclusión cinética (KinExA), calorimetría de titulación isotérmica (ITC), radioinmunoensayos (RIA) y ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA). Típicamente, una reacción específica o selectiva será al menos dos veces la señal o el ruido de la unión no objetivo y puede ser más de 10 veces la unión no objetivo. Véase, por ejemplo, *Fundamental Immunology* 332 a 36 (Paul
- 15 ed., 2.º ed. 1989) para una discusión sobre la especificidad del anticuerpo. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que se une a un objetivo de interés (p. ej., un CD30L objetivo) es aquel que se une al objetivo con suficiente afinidad como para que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno sea útil como agente terapéutico para dirigirse a una célula o tejido que expresa el objetivo, y no presenta reacciones cruzadas significativas con otras proteínas. En
- 20 tales modalidades, el grado de unión del fragmento de unión del anticuerpo o antígeno a una proteína "no objetivo" será inferior a aproximadamente el 10% de la unión del anticuerpo o fragmento de unión del antígeno a su proteína objetivo particular, por ejemplo, como determinado por análisis FACS, SPR, KinExA, ITC, ELISA o RIA. La unión específica se puede medir, por ejemplo, determinando la unión de una molécula en comparación con la unión de
- 25 una molécula de control, que generalmente es una molécula de estructura similar que no tiene actividad de unión. Por ejemplo, la unión específica puede determinarse mediante competencia con una molécula de control que sea similar al objetivo, por ejemplo, un exceso de objetivo no marcado. En este caso, la unión específica se indica si la unión del objetivo marcado a una sonda se inhibe competitivamente por un exceso de objetivo no marcado. Como tal, el término
- 30 "unión específica", "se une específicamente a", "inhibe específicamente", "bloquea específicamente" o "es específico para" un objetivo en particular como se usa en el presente documento se refiere a la unión, el bloqueo o la inhibición donde una molécula se une a, bloquea o inhibe un objetivo particular sin unirse o inhibir sustancialmente a un no objetivo. En determinadas modalidades, el anticuerpo antiCD30L o el fragmento de unión a antígeno

proporcionado en el presente documento se une específicamente a CD30L. En algunas modalidades, un anticuerpo antiCD30L o un fragmento de unión a antígeno que se une específicamente a CD30L indica que el anticuerpo reacciona o se asocia con más frecuencia, más rápidamente, con mayor duración, con mayor afinidad o con alguna combinación de los anteriores al CD30L que con sustancias alternativas, incluidas proteínas no relacionadas.

Como se usa en el presente documento, el término "inhibe", "inhibir" o "inhibición" cuando se usa en referencia a la unión o interacción de CD30-CD30L, la señalización de CD30 mediada por CD30L u otras funciones bioquímicas o biológicas de CD30L, significa disminuir, atenuar, bajar, reducir o eliminar por completo la unión o interacción CD30-CD30L, la señalización de CD30 mediada por CD30L u otras funciones bioquímicas o biológicas de CD30L (como la liberación de IL-8 mediada por CD30L en células que expresan CD30). Por ejemplo, dicha inhibición de la unión o interacción de CD30-CD30L, la señalización de CD30 mediada por CD30L u otras funciones bioquímicas o biológicas de CD30L pueden ser una reducción del 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% o 99% de la unión o interacción de CD30-CD30L, señalización de CD30 mediada por CD30L u otras funciones bioquímicas o biológicas de CD30L. En otros ejemplos, dicha inhibición de la unión o interacción de CD30-CD30L, la señalización de CD30 mediada por CD30L u otras funciones bioquímicas o biológicas de CD30L pueden ser la eliminación completa de la unión o interacción de CD30-CD30L, la señalización de CD30 mediada por CD30L u otras funciones bioquímicas o biológicas de CD30L. En una modalidad, el anticuerpo anti-CD30L o el fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento inhibió la unión o interacción de CD30-CD30L, la señalización de CD30 mediada por CD30L u otras funciones bioquímicas o biológicas de CD30L en al menos un 30%, al menos un 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, o al menos 99%. En otra modalidad, el anticuerpo anti-CD30L o el fragmento de unión a antígeno proporcionado en el presente documento inhibió la unión o interacción de CD30-CD30L, la señalización de CD30 mediada por CD30L u otras funciones bioquímicas o biológicas de CD30L en aproximadamente 30%, aproximadamente 35%, aproximadamente 40%, aproximadamente 45%, aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80%, aproximadamente 85%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95% o aproximadamente 99%. En otra modalidad más, el anticuerpo anti-CD30L o el fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento anuló completamente la unión o interacción de CD30-

CD30L, la señalización de CD30 mediada por CD30L u otras funciones bioquímicas o biológicas de CD30L.

Como se usa en el presente documento, el término "bloquear" o "bloqueo", cuando se usa en referencia a la unión o interacción de CD30-CD30L, la señalización de CD30 mediada por

- 5 CD30L u otras funciones bioquímicas o biológicas de CD30L, significa disminuir, atenuar, bajar, reducir o eliminar por completo la unión o interacción de CD30-CD30L, la señalización de CD30 mediada por CD30L u otras funciones bioquímicas o biológicas de CD30L (tal como la liberación de IL-8 mediada por CD30L en células que expresan CD30), hasta tal punto que el resto de la unión o interacción de CD30-CD30L, la señalización de CD30 mediada por CD30L u
- 10 otras funciones bioquímicas o biológicas de CD30L ya no son biológicamente significativas. Por ejemplo, dicho bloqueo de la unión o interacción de CD30-CD30L, la señalización de CD30 mediada por CD30L u otras funciones bioquímicas o biológicas de CD30L puede ser una reducción del 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95% o 99% de la unión o interacción de CD30-CD30L, señalización de CD30 mediada por CD30L u otras funciones bioquímicas o
- 15 biológicas de CD30L. En otros ejemplos, dicho bloqueo de la unión o interacción de CD30-CD30L, la señalización de CD30 mediada por CD30L u otras funciones bioquímicas o biológicas de CD30L pueden ser la eliminación completa de la unión o interacción de CD30-CD30L, la señalización de CD30 mediada por CD30L u otras funciones bioquímicas o biológicas de CD30L. En una modalidad, el fragmento de unión a antígeno o anticuerpo anti-
- 20 CD30L proporcionado en el presente documento bloquea la unión o interacción de CD30-CD30L, la señalización de CD30 mediada por CD30L u otras funciones bioquímicas o biológicas de CD30L al disminuir al menos un 60%, al menos un 65%, en al menos un 70%, al menos un 75%, al menos un 80%, al menos un 85%, al menos un 90%, al menos un 95% o al menos un 99% de la unión o interacción de CD30-CD30L, señalización de CD30 mediada por
- 25 CD30L, u otras funciones bioquímicas o biológicas de CD30L, de modo que la unión o interacción restante de CD30-CD30L, la señalización de CD30 mediada por CD30L u otras funciones bioquímicas o biológicas de CD30L ya no son biológicamente significativas. En otra modalidad, el anticuerpo anti-CD30L o el fragmento de unión a antígeno proporcionado en el presente documento bloquea la unión o interacción de CD30-CD30L, la señalización de CD30
- 30 mediada por CD30L u otras funciones bioquímicas o biológicas de CD30L en aproximadamente un 60%, aproximadamente un 65%, aproximadamente un 70%, aproximadamente un 75%, aproximadamente un 80%, aproximadamente un 85%, aproximadamente un 90%, aproximadamente un 95% o aproximadamente un 99% de la unión o interacción de CD30-CD30L, la señalización de CD30 mediada por CD30L u otras funciones bioquímicas o

biológicas de CD30L, de modo que la unión o interacción restante de CD30-CD30L, la señalización de CD30 mediada por CD30L u otras funciones bioquímicas o biológicas de CD30L ya no son biológicamente significativas. En otra modalidad más, el anticuerpo anti-CD30L o el fragmento de unión a antígeno proporcionado en el presente documento bloquea completamente, p. ej. suprime por completo la unión o interacción de CD30-CD30L, la señalización de CD30 mediada por CD30L u otras funciones bioquímicas o biológicas de CD30L.

La "citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos" o "ADCC" se refiere a una forma de citotoxicidad donde la inmunoglobulina secretada se une a los receptores Fc (FcR) presentes en ciertas células citotóxicas (p. ej., células citolíticas [NK], neutrófilos y macrófagos) habilita estas células efectoras citotóxicas para unirse específicamente a una célula efectora portadora de antígeno y posteriormente matar la célula efectora con citotoxinas. Los anticuerpos "arman" a las células citotóxicas y son absolutamente necesarios para esa muerte. Las células NK, las células primarias para mediar en ADCC, expresan FcγRIII solamente, mientras que los monocitos expresan FcγRI, FcγRII y FcγRIII. Se conoce la expresión de FcR en células hematopoyéticas (véase, por ejemplo, Ravetch y Kinet, 1991, Annu. Rev. Immunol. 9:457-92). Para evaluar la actividad de ADCC de una molécula de interés, un ensayo de ADCC *in vitro* (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. números 5.500.362 y 5.821.337). Las células efectoras útiles para tales ensayos incluyen células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y células citolíticas naturales (NK). Alternativamente, o adicionalmente, la actividad ADCC de la molécula de interés puede evaluarse *in vivo*, por ejemplo, en un modelo animal (véase, por ejemplo, Clynes *et al.*, 1998, Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU 95:652-56). Los anticuerpos con poca o ninguna actividad ADCC pueden seleccionarse para su uso.

La "fagocitosis celular dependiente de anticuerpos" o "ADCP" se refiere a la destrucción de las células efectoras a través de la fagocitosis mediada por monocitos o macrófagos cuando la inmunoglobulina se une a los receptores Fc (FcR) presentes en ciertas células fagocíticas (p. ej., neutrófilos, monocitos y macrófagos) permiten que estas células fagocíticas se unan específicamente a una célula efectora portadora de antígeno y posteriormente destruyan la célula efectora. Para evaluar la actividad de ADCP de una molécula de interés, se puede realizar un ensayo de ADCP *in vitro* (véase, por ejemplo, Bracher *et al.*, 2007, J. Immunol. Methods 323:160-71). Las células fagocíticas útiles para dichos ensayos incluyen células mononucleares de sangre periférica (PBMC), monocitos purificados de PBMC o células U937 diferenciadas al tipo mononuclear. Alternativamente, o adicionalmente, la actividad ADCP de la molécula de interés puede evaluarse *in vivo*, por ejemplo, en un modelo animal (véase, por ejemplo, Wallace *et al.*,

2001, J. Immunol. Methods 248:167-82). Los anticuerpos con poca o ninguna actividad ADCP pueden seleccionarse para su uso.

La "citotoxicidad dependiente del complemento" o "CDC" se refiere a la lisis de una célula efectora en presencia del complemento. La activación de la vía clásica del complemento se inicia mediante la unión del primer componente del sistema del complemento (C1q) a los anticuerpos (de la subclase apropiada) que se unen a su antígeno afín. Para evaluar la activación del complemento, puede realizarse un ensayo CDC (véase, por ejemplo, Gazzano-Santoro et al., 1996, J. Immunol. Methods 202:163). Se han descrito variantes de polipéptidos con secuencias de aminoácidos de la región Fc alteradas (polipéptidos con una región Fc variante) y capacidad de unión a C1q aumentada o disminuida (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. N.º 6.194.551; WO 1999/51642; Idusogie et al., 2000, J. Immunol. 164: 4178-84). Los anticuerpos con poca o ninguna actividad CDC pueden seleccionarse para su uso.

Como se da a conocer en el presente documento, el término "anticuerpo" se usa en el sentido más amplio e incluye anticuerpos policlonales y monoclonales, incluidos los anticuerpos intactos y fragmentos de anticuerpo funcionales (de unión al antígeno), incluidos los fragmentos de unión al antígeno (Fab), fragmentos F(ab')₂, fragmentos Fab', fragmentos Fv, fragmentos de IgG recombinante (rIgG), fragmentos de anticuerpo monocatenarios, incluidos los fragmentos variables monocatenarios (sFv o scFv) y fragmentos de anticuerpo monodominio (p. ej. sdAb, sdFv, nanocuerpos). El término abarca formas de inmunoglobulinas diseñadas genéticamente y/o modificadas de cualquier otra manera, tales como intracuerpos, peptidocuerpos, anticuerpos quiméricos, anticuerpos completamente humanos, anticuerpos humanizados y anticuerpos heteroconjugados, multiespecíficos, por ejemplo, anticuerpos biespecíficos, diacuerpos, triacuerpos, y tetracuerpos, di-scFv en tándem y tri-scFv en tándem. A menos que se indique de cualquier otra manera, se entiende que el término "anticuerpo" abarca fragmentos de anticuerpo funcionales de este. El término también abarca anticuerpos intactos o de longitud completa, incluidos los anticuerpos de cualquier clase o subclase, incluida la IgG y subclases de esta, IgM, IgE, IgA e IgD. El anticuerpo puede comprender una región constante de IgG1 humana. El anticuerpo puede comprender una región constante de IgG4 humana.

Los anticuerpos dados a conocer son útiles como anticuerpos monoclonales, en composiciones de anticuerpos policlonales, como anticuerpos multiespecíficos (por ejemplo, anticuerpos biespecíficos y anticuerpos polirreactivos) y como fragmentos de anticuerpo (por ejemplo, formatos scFv). Los anticuerpos dados a conocer en el presente documento también incluyen conjugados de anticuerpos y moléculas que comprenden los anticuerpos, tales como moléculas quiméricas. Por lo tanto, un anticuerpo incluye, a mero título enunciativo, anticuerpos de

longitud completa y nativos, así como fragmentos y porciones de estos que retienen las especificidades de unión de estos, tales como cualquier porción de unión específica de estos, incluidos los que tienen cualquier número, clases y/o isotipos de inmunoglobulinas (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgD, IgE e IgM) y fragmentos biológicamente relevantes (de unión al antígeno) o porciones específicas de unión de estos, incluidos, a mero título enunciativo, Fab, F(ab')₂, Fv y scFv (monocatenarios o entidad relacionada). Un anticuerpo monoclonal es generalmente uno dentro de una composición de anticuerpos sustancialmente homogéneos; por lo tanto, los anticuerpos individuales comprendidos dentro de la composición de anticuerpos monoclonales son idénticos, excepto por posibles mutaciones naturales que pueden estar presentes en cantidades minoritarias. Un anticuerpo policlonal es una preparación que incluye anticuerpos diferentes de secuencias variables que generalmente se dirigen contra dos o más determinantes (epítomos) diferentes. El anticuerpo monoclonal puede comprender una región constante de IgG1 humana. El anticuerpo monoclonal puede comprender una región constante de IgG4 humana.

Los términos “región determinante de la complementariedad” y “CDR,” que son sinónimos de “región hipervariable” o “HVR”, son términos conocidos en la técnica para referirse a secuencias no contagiosas de aminoácidos dentro de las regiones variables de anticuerpos, que confieren especificidad de antígenos y/o afinidad de unión. En general, hay tres CDR en cada región variable de cadena pesada (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3) y tres CDR en cada región variable de cadena ligera (CDR-L1, CDR-L2, CDR-L3). Las “regiones estructurales” y “FR” se conocen en la técnica para referirse a las partes no pertenecientes a la CDR de las regiones variables de la cadena pesada y la cadena ligera. En general, hay cuatro FR en cada región variable de cadena pesada de longitud completa (FR-H1, FR-H2, FR-H3 y FR-H4) y cuatro FR en cada región variable de cadena ligera de longitud completa (FR-L1, FR-L2, FR-L3 y FR-L4). Los límites precisos de la secuencia de aminoácidos de una CDR o FR determinada se pueden determinar fácilmente usando cualquiera de los varios esquemas conocidos, incluidos los descritos por Kabat *et al.* (1991), “Sequences of Proteins of Immunological Interest,” 5.º Ed. Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, MD (esquema de numeración “Kabat”), Al-Lazikani *et al.*, (1997) JMB 273,927-948 (esquema de numeración “Chothia”); MacCallum *et al.*, J. Mol. Biol. 262:732-745 (1996), “Antibody-antigen interactions: Contact analysis and binding site topography,” J. Mol. Biol. 262, 732-745. (esquema de numeración “Contact”); Lefranc MP *et al.*, “IMGT unique numbering for immunoglobulin and T cell receptor variable domains and Ig superfamily V-like domains,” Dev Comp Immunol, 2003 Jan;27(1):55-77 (esquema de numeración “IMGT”); Honegger A y Plückthun A, “Yet another numbering scheme

for immunoglobulin variable domains: an automatic modeling and analysis tool," J Mol Biol, 2001 Jun 8;309(3):657-70, (esquema de numeración "Aho"); y Whitelegg NR y Rees AR, "WAM: an improved algorithm for modelling antibodies on the WEB," Protein Eng. dic. 2000;13(12):819-24 (esquema de numeración "AbM"). Las CDR de los anticuerpos descritos en el presente

documento pueden definirse mediante el esquema numeración Kabat, IMGT, Chothia, AbM, Aho, Contact, o cualquier combinación de estos.

Los límites de una CDR o FR determinada pueden variar según el esquema usado para la identificación. Por ejemplo, el esquema de Kabat se basa en alineaciones estructurales, mientras que el esquema de Chothia se basa en información estructural. La numeración de los esquemas de Kabat y Chothia se basa en las longitudes de secuencia de la región de anticuerpos más comunes, con inserciones acomodadas por número de inserción, por ejemplo, "30a", y las deleciones aparecen en algunos anticuerpos. Los dos esquemas colocan determinadas inserciones y deleciones ("indeles") en diferentes posiciones, lo que da como resultado una numeración diferencial. El esquema de Contact se basa en el análisis de estructuras cristalinas complejas y es similar en muchos aspectos al esquema de numeración de Chothia. Los diversos esquemas de numeración y los límites de CDR según cada esquema de numeración se resumen a continuación en la Tabla 26.

Tabla 26: Límites de CDR según varios esquemas de numeración

	<u>IMGT</u>	<u>Kabat</u>	<u>AbM</u>	<u>Chothia</u>	<u>Contact</u>	<u>Aho</u>
CDR-H1 (VH CDR1)	27-38	31-35	26-35	26-32	30-35	25-40
CDR-H2 (VH CDR2)	56-65	50-65	50-58	52-56	47-58	58-77
CDR-H3 (VH CDR3)	105-117	95-102	95-102	96-101	93-101	109-137
CDR-L1 (VL CDR1)	27-38	24-34	24-34	26-32	30-36	25-40
CDR-L2 (VL CDR2)	56-65	50-56	50-56	50-52	46-55	58-77
CDR-L3 (VL CDR3)	105-117	89-97	89-97	91-96	89-96	109-137

En consecuencia, el término "numeración de residuos de regiones variables como en Kabat" o "numeración de posiciones de aminoácidos como en Kabat", y variaciones de este, se refieren

al sistema de numeración utilizado para regiones variables de cadenas pesadas o regiones variables de cadenas ligeras de la compilación de anticuerpos en Kabat *et al.*, *supra*. Usando este sistema de numeración, la secuencia de aminoácidos lineal real puede contener menos o más aminoácidos correspondientes a un acortamiento o inserción en una FR o CDR del dominio variable. Por ejemplo, un dominio variable de cadena pesada puede incluir una sola inserción de aminoácido (resto 52a según Kabat) después del resto 52 y tres restos insertados (p. ej., restos 82a, 82b y 82c, *etc.* según Kabat) después del resto 82. La numeración de residuos de Kabat se puede determinar para un anticuerpo dado por alineación en regiones de homología de la secuencia del anticuerpo con una secuencia numerada de Kabat "estándar". El sistema de numeración de Kabat se usa generalmente cuando se hace referencia a un residuo en el dominio variable (aproximadamente residuos 1 a 107 de la cadena ligera y residuos 1 a 113 de la cadena pesada) (p. ej., Kabat *et al.*, *supra*). El "sistema de numeración de la EU" o "índice de la EU" se usa generalmente cuando se hace referencia a un residuo en una región constante de cadena pesada de inmunoglobulina (p. ej., el índice de la EU informado en Kabat *et al.*, *supra*).

El "índice EU como en Kabat" se refiere a la numeración de residuos del anticuerpo IgG 1 EU humano. Se han descrito otros sistemas de numeración, por ejemplo, por AbM, Chothia, Contact, IMGT y AHo.

El término "región variable" o "dominio variable" se refiere al dominio de la cadena pesada o ligera de un anticuerpo que participa en la unión del anticuerpo al antígeno. Los dominios variables de la cadena pesada y la cadena ligera (VH y VL, respectivamente) de un anticuerpo nativo tienen generalmente estructuras similares, y cada dominio comprende cuatro regiones marco (FR) conservadas y tres CDR (véase, por ejemplo, Kindt *et al.* Kuby Immunology, 6.º ed., W.H. Freeman and Co., página 91 (2007)). Un solo dominio VH o VL puede ser suficiente para conferir especificidad de unión al antígeno. Además, los anticuerpos que se unen a un antígeno particular pueden aislarse usando un dominio VH o VL de un anticuerpo que se une al antígeno para seleccionar una colección de dominios VL o VH complementarios, respectivamente (véase, por ejemplo, Portolano *et al.*, J. Immunol. 150:880-887 (1993); Clarkson *et al.*, Nature 352:624-628 (1991)).

El término "cadena pesada", cuando se usa en referencia a un anticuerpo, se refiere a una cadena polipeptídica de aproximadamente 50 a 70 kDa, donde la porción amino-terminal incluye una región variable de aproximadamente 120 a 130 o más aminoácidos, y una porción carboxi-terminal incluye una región constante. La región constante puede ser uno de cinco tipos distintos (p. ej., isotipos) denominados alfa (α), delta (δ), épsilon (ϵ), gamma (γ) y mu (μ), según el aminoácido secuencia de la región constante de la cadena pesada. Las distintas cadenas

pesadas difieren en tamaño: α , δ y γ contienen aproximadamente 450 aminoácidos, mientras que μ y ϵ contienen aproximadamente 550 aminoácidos. Cuando se combinan con una cadena ligera, estos distintos tipos de cadenas pesadas dan lugar a cinco clases bien conocidas (p. ej., isotipos) de anticuerpos, IgA, IgD, IgE, IgG e IgM, respectivamente, incluidas cuatro subclases de IgG, a saber, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. Una cadena pesada puede ser una cadena pesada humana.

El término "cadena ligera", cuando se usa en referencia a un anticuerpo, se refiere a una cadena polipeptídica de aproximadamente 25 kDa, donde la porción amino-terminal incluye una región variable de aproximadamente 100 a aproximadamente 110 o más aminoácidos, y una porción carboxi-terminal incluye una región constante. La longitud aproximada de una cadena ligera es de 211 a 217 aminoácidos. Hay dos tipos distintos, denominados kappa (κ) o lambda (λ) según la secuencia de aminoácidos de los dominios constantes. Las secuencias de aminoácidos de cadena ligera son bien conocidas en la técnica. Una cadena ligera puede ser una cadena ligera humana.

Entre los anticuerpos dados a conocer se encuentran fragmentos de anticuerpo. Un "fragmento de anticuerpo", "fragmento de unión a antígeno", "dominio de unión a antígeno", "región de unión a antígeno", "fragmento de unión a antígeno", "dominio de unión a antígeno", "región de unión a antígeno" y términos similares se refieren a una molécula distinta de un anticuerpo intacto que comprende una porción de un anticuerpo intacto que se une al antígeno al que se une el anticuerpo intacto. Los ejemplos de fragmentos de anticuerpo incluyen, a mero título enunciativo, Fv, Fab, Fab', Fab'-SH, F(ab')₂; diacuerpos; anticuerpos lineales; moléculas de anticuerpos monocatenarios (por ejemplo, scFv o sFv); y anticuerpos multiespecíficos formados a partir de fragmentos de anticuerpo. En modalidades particulares, los anticuerpos son fragmentos de anticuerpo monocatenario que comprenden una región variable de la cadena pesada y/o una región variable de la cadena ligera, tales como los scFv. Generalmente, un fragmento de anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprenderá una o más CDR de un anticuerpo original que son suficientes para conferir especificidad de unión.

Como se usa en el presente documento, el término "contacto" o "contactos" en referencia a un anticuerpo que se une a un objetivo específico, se refiere a un residuo de aminoácidos de la región variable o a una CDR dentro de 5, 4, 3 o menos ángstroms del residuo contactado listado. Contacto incluye unión de hidrógeno, interacciones de Van der Waals y formación de puente salino entre un residuo de aminoácidos de la región variable o CDR del anticuerpo y el residuo listado.

Los fragmentos de anticuerpo pueden prepararse mediante diversas técnicas, incluida, a mero título enunciativo, la digestión proteolítica de un anticuerpo intacto, así como la producción

mediante células hospedadoras recombinantes. En algunas modalidades, los anticuerpos son fragmentos producidos de manera recombinante, tal como fragmentos que comprenden arreglos que no son naturales, tales como los que tienen dos o más regiones o cadenas de anticuerpo unidas mediante conectores sintéticos, por ejemplo, conectores polipeptídicos, y/o los que no se producen mediante la digestión enzimática de un anticuerpo intacto natural. En algunos aspectos, los fragmentos de anticuerpo son scFv.

Generalmente, un anticuerpo humanizado es un anticuerpo en el que todos o sustancialmente todos los residuos de aminoácidos de las CDR se derivan de CDR no humanas y todos o sustancialmente todos los residuos de aminoácidos de la FR se derivan de FR humanas. Un anticuerpo humanizado puede incluir opcionalmente al menos una porción de una región constante de anticuerpo derivada de un anticuerpo humano. Una “forma humanizada” de un anticuerpo no humano se refiere a una variante del anticuerpo no humano que se ha sometido a humanización, típicamente para reducir la inmunogenia a los humanos, manteniendo la especificidad y afinidad del anticuerpo no humano parental. En algunas modalidades, algunos residuos de la FR en un anticuerpo humanizado se sustituyen con los residuos correspondientes que provienen de un anticuerpo no humano (por ejemplo, el anticuerpo del que se derivan los residuos de la CDR), por ejemplo, para restaurar o mejorar la especificidad o afinidad del anticuerpo. En algunas modalidades, un anticuerpo humanizado se refiere a formas de anticuerpos no humanos (por ejemplo, murinos) o no totalmente humanizados que tienen cadenas de inmunoglobulinas específicas, inmunoglobulinas quiméricas o fragmentos de estas que contienen una cantidad mínima de secuencias no humanas (por ejemplo, murinas). En un ejemplo no limitante, un anticuerpo humanizado comprende menos de aproximadamente un 40% de secuencia no humana en la región variable. En algunas modalidades, un anticuerpo humanizado comprende menos de aproximadamente 20% de secuencia no humana en una secuencia de anticuerpos de longitud completa. En otro ejemplo no limitante, un anticuerpo humanizado comprende menos de aproximadamente un 20% de secuencia no humana en la región estructural de cada una de las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera. Por ejemplo, el anticuerpo humanizado comprende menos de aproximadamente 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% o 1% de secuencia no humana en la región estructural de cada una de las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera. Como otro ejemplo, el anticuerpo humanizado comprende aproximadamente o menos de aproximadamente 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 secuencias no humanas en la región estructural de cada una de las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera. En algunas modalidades, los anticuerpos humanizados son

inmunoglobulinas humanas en las que los residuos de la región determinante de la complementariedad (CDR) se reemplazan por residuos de la CDR de una especie no humana (por ejemplo, ratón, rata, conejo, hámster) que tienen la especificidad, afinidad y capacidad deseadas. Estos anticuerpos humanizados pueden contener una o más mutaciones de especies no humanas, por ejemplo, la cadena pesada comprende aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 mutaciones de especies no humanas en la región marco, y la cadena ligera comprende aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 mutaciones de especies no humanas en la región marco. El dominio variable de la cadena pesada humanizado puede comprender un marco IGHV3-9, IGHV4-59 o IGHV3-33 con ninguna o menos de aproximadamente 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 mutaciones de aminoácidos. En algunas modalidades, el dominio variable de la cadena pesada comprende un marco IGHV3-9. En algunas modalidades, el dominio variable de la cadena pesada comprende un marco IGHV4-59. En algunas modalidades, el dominio variable de la cadena pesada comprende un marco IGHV3-33. El dominio variable de la cadena ligera humanizado puede comprender un marco IGKV1-16, IGKV1-6 o IGKV2-28 con ninguna o menos de aproximadamente 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 mutaciones de aminoácidos.

Entre los anticuerpos dados a conocer se encuentran anticuerpos humanos. Un “anticuerpo humano” es un anticuerpo con una secuencia de aminoácidos correspondiente a la de un anticuerpo producido por un humano o una célula humana, o una fuente no humana que usa repertorios de anticuerpos humanos u otras secuencias de codificación de anticuerpos humanos, incluidas las colecciones de anticuerpos humanos. El término excluye las formas humanizadas de anticuerpos no humanos que comprenden regiones de unión al antígeno no humanas, tales como aquellas en las que todas o sustancialmente todas las CDR son no humanas.

Los anticuerpos humanos se pueden preparar administrando un inmunógeno a un animal transgénico que ha sido modificado para producir anticuerpos humanos intactos o anticuerpos intactos con regiones variables humanas en respuesta a la exposición al antígeno. Dichos animales contienen típicamente todos o una parte de los loci de inmunoglobulina humana, que reemplazan los loci de inmunoglobulina endógenos, o que están presentes extracromosómicamente o integrados aleatoriamente en los cromosomas del animal. En tales animales transgénicos, los loci de inmunoglobulina endógena han sido generalmente inactivados. Los anticuerpos humanos también pueden derivarse o seleccionarse de colecciones de anticuerpos humanos, incluidas la exhibición de fagos y las colecciones exentas de células, que contienen secuencias de codificación de anticuerpos derivadas de un repertorio

humano. En determinadas modalidades, un anticuerpo humano puede tener capacidades de secuencia eliminadas o su afinidad aumentada por rondas de selección sucesivas mediante un método tal como exhibición de fagos.

- 5 Los términos “polipéptido” y “proteína” se usan indistintamente para referirse a un polímero de residuos de aminoácidos y no se limitan a una longitud mínima. Los polipéptidos, incluidos los anticuerpos y cadenas de anticuerpos dados a conocer y otros péptidos, por ejemplo, conectores y péptidos de unión, pueden incluir residuos de aminoácidos que incluyen residuos de aminoácidos naturales y/o no naturales. Los términos también incluyen modificaciones
- 10 posexpresión del polipéptido, por ejemplo, glicosilación, sialilación, acetilación, fosforilación, y similares. En algunos aspectos, los polipéptidos pueden contener modificaciones con respecto a una secuencia nativa o natural, siempre que la proteína mantenga la actividad deseada. Estas modificaciones pueden ser deliberadas, como a través de mutagénesis dirigida al sitio, o pueden ser accidentales, tal como a través de mutaciones de hospedadores que producen las proteínas o errores debidos a la amplificación por PCR.
- 15 El porcentaje (%) de identidad de la secuencia respecto de una secuencia de polipéptido de referencia es el porcentaje de residuos de aminoácidos en una secuencia candidata que son idénticas a los residuos de aminoácidos en la secuencia de polipéptido de referencia, después de alinear las secuencias e introducir aperturas, si fuera necesario, para alcanzar el máximo porcentaje de identidad de secuencia, sin considerar las sustituciones conservadoras como
- 20 parte de la identidad de secuencia. La alineación con el fin de determinar el porcentaje de identidad de la secuencia de aminoácidos se puede lograr de varias maneras conocidas, por ejemplo, el uso de software informático disponible para el público, tal como el software BLAST, BLAST-2, ALIGN o Megalign (DNASTAR). Se pueden determinar los parámetros apropiados para alinear secuencias, incluidos los algoritmos necesarios para lograr la máxima alineación en
- 25 toda la longitud de las secuencias que se comparan. A los fines del presente documento, sin embargo, el % de los valores de la identidad de secuencia de aminoácidos se generan utilizando el programa informático de comparación de secuencias de aminoácidos ALIGN-2. El programa informático de comparación de secuencia ALIGN-2 fue creado por Genentech, Inc., y el código fuente se presentó con documentación para el usuario ante la Oficina del derecho de
- 30 autor de los EE. UU., Washington D.C., 20559, donde se ha registrado con el Registro de derecho de autor de los EE. UU. n.º TXU510087. El programa ALIGN-2 está disponible públicamente en Genentech, Inc., South San Francisco, California, o se puede compilar a partir del código fuente. El programa ALIGN-2 se debe compilar para su uso en el sistema operativo

UNIX, incluido digital UNIX V4,0D. Todos los parámetros de comparación de secuencias son definidos por el programa ALIGN-2 y no varían.

En situaciones en las que se emplea ALIGN-2 para comparaciones de secuencias de aminoácidos, el % de identidad de secuencias de aminoácidos de una secuencia de

- 5 aminoácidos dada A respecto de, con o contra una secuencia de aminoácidos dada B (que de manera alternativa se podría expresar como una secuencia de aminoácidos dada A que tiene o comprende cierto % de identidad de secuencia de aminoácidos respecto de, con o contra una secuencia de aminoácidos dada B) se calcula de la siguiente manera: 100 veces la fracción X/Y, donde X es el número de residuos de aminoácidos calificados como idénticos por el
- 10 programa de alineación de secuencias ALIGN-2 en la alineación de A y B en ese programa y donde Y es el número total de residuos de aminoácidos en B. Se apreciará que donde la longitud de la secuencia de aminoácidos A no es igual a la longitud de la secuencia de aminoácidos B, el % de identidad de la secuencia de aminoácidos A respecto de B no es igual al % de identidad de la secuencia de aminoácidos B respecto de A. Salvo expresa indicación en
- 15 contrario, todos los valores % de identidad de la secuencia de aminoácidos usados en el presente documento se obtienen según se describe en el párrafo inmediatamente precedente mediante el programa informático ALIGN-2.

- En algunas modalidades, se contemplan las variantes de secuencias de aminoácidos de los anticuerpos dados a conocer en el presente documento. Típicamente, una variante difiere de un
- 20 polipéptido específicamente divulgado en el presente documento en una o más sustituciones, deleciones, adiciones y/o inserciones. Tales variantes pueden ser naturales o pueden generarse sintéticamente, por ejemplo, modificando una o más de las secuencias polipeptídicas anteriores de la invención y evaluando una o más actividades biológicas del polipéptido como se describe en el presente documento y/o mediante cualquiera de una serie de técnicas
- 25 conocidas. Por ejemplo, puede ser deseable mejorar la afinidad de unión y/u otras propiedades biológicas del anticuerpo. Pueden prepararse variantes de la secuencia de aminoácidos de un anticuerpo al introducir modificaciones adecuadas en la secuencia de nucleótidos que codifica el anticuerpo, o mediante síntesis de péptidos. Dichas modificaciones incluyen, por ejemplo, deleciones de residuos y/o inserciones dentro de residuos y/o sustituciones de residuos dentro
- 30 de las secuencias de aminoácidos del anticuerpo. Para llegar a la construcción final puede hacerse cualquier combinación de deleción, inserción y sustitución, siempre que la construcción final posea las características deseadas, por ejemplo, unión al antígeno.

En algunas modalidades, se proporcionan variantes de anticuerpos que tienen una o más sustituciones de aminoácidos. Los sitios de interés para la mutagénesis por sustitución incluyen

las CDR y FR. Pueden introducirse sustituciones de aminoácidos en un anticuerpo de interés y los productos pueden cribarse para detectar una actividad deseada, por ejemplo, unión al antígeno retenida o mejorada, disminución de la inmunogenia, tal como ADCC o CDC reducida. En algunas modalidades, puede haber sustituciones, inserciones o deleciones dentro de una o

5 más CDR, donde las sustituciones, inserciones o deleciones no reducen sustancialmente la unión del anticuerpo al antígeno. Por ejemplo, en las CDR pueden hacerse sustituciones conservadoras que no reduzcan sustancialmente la afinidad de unión. Tales alteraciones pueden estar fuera de los “puntos calientes” de las CDR. En algunas modalidades de las secuencias de VH y VL variantes, cada CDR queda inalterada.

10 Para mejorar la afinidad con el anticuerpo pueden realizarse, por ejemplo, alteraciones (por ejemplo, sustituciones) en las CDR. Tales alteraciones pueden realizarse en codones de codificación de CDR con una alta tasa de mutación durante la maduración somática (véase, por ejemplo, Chowdhury, *Methods Mol. Biol.* 207:179-196 (2008)), y la variante resultante puede evaluarse para determinar la afinidad de unión. Para mejorar la afinidad con el anticuerpo

15 puede usarse maduración de la afinidad (por ejemplo, mediante PCR propensa al error, intercambio de cadenas, aleatorización de CDR o mutagénesis dirigida por oligonucleótidos) (véase, por ejemplo, Hoogenboom *et al.* en *Methods in Molecular Biology* 178:1-37 (2001)). Los residuos de CDR involucrados en la unión al antígeno pueden identificarse específicamente, por ejemplo, mediante mutagénesis o modelado por escaneo de alanina (véase, por ejemplo,

20 Cunningham y Wells *Science*, 244:1081-1085 (1989)). CDR-H3 y CDR-L3 en particular son a menudo selectivos. Alternativamente, o adicionalmente, una estructura cristalina de un complejo antígeno-anticuerpo para identificar puntos de contacto entre el anticuerpo y el antígeno. Dichos residuos de contacto y residuos vecinos pueden dirigirse o eliminarse como candidatos para la sustitución. Pueden seleccionarse variantes para determinar si contienen las propiedades

25 deseadas.

Las inserciones y deleciones de secuencias de aminoácidos incluyen fusiones al amino y/o carboxilo-terminal que varían en longitud desde un residuo hasta polipéptidos que contienen cien o más residuos, así como inserciones y deleciones intrasecuencia de residuos de aminoácidos únicos o múltiples. Los ejemplos de inserciones terminales incluyen un anticuerpo

30 con un residuo de metionilo N-terminal. Otras variantes de inserción de la molécula de anticuerpo incluyen la fusión al N o C-terminal del anticuerpo con una enzima (por ejemplo, para ADEPT) o un polipéptido que aumenta la semivida en suero del anticuerpo. Ejemplos de variantes de inserción intrasecuencia de las moléculas de anticuerpos incluyen una inserción de

3 aminoácidos en la cadena ligera. Ejemplos de deleciones terminales incluyen un anticuerpo con una deleción de 7 o menos aminoácidos en un extremo de la cadena ligera.

En algunas modalidades, los anticuerpos se alteran para aumentar o disminuir su glicosilación (por ejemplo, alterando la secuencia de aminoácidos de manera de crear o retirar uno o más

5 sitios de glicosilación). Puede alterarse un carbohidrato unido a una región Fc de un anticuerpo. Los anticuerpos nativos producidos a partir de células de mamífero comprenden típicamente un oligosacárido biantenarico ramificado unido por un enlace N a Asn297 del dominio CH2 de la región Fc (véase, por ejemplo, Wright *et al.* TIBTECH 15:26-32 (1997)). El oligosacárido puede tener diversos carbohidratos, por ejemplo, manosa, N-acetilglucosamina (GlcNAc), galactosa, 10 ácido siálico, fucosa unidos a una GlcNAc en el tronco de la estructura del oligosacárido biantenarico. Para crear variantes de anticuerpos con determinadas propiedades mejoradas pueden hacerse, por ejemplo, modificaciones del oligosacárido en un anticuerpo. Las variantes de glicosilación de anticuerpos pueden alterar la función ADCC y/o CDC. Pueden usarse líneas celulares, por ejemplo, líneas celulares inactivadas y métodos para producir anticuerpos 15 defucosilados, por ejemplo, células CHO Lec13 deficientes en fucosilación de proteínas y células CHO con el gen de la alfa-1,6-fucosiltransferasa (FUT8) inactivado (véase, por ejemplo, Ripka *et al.* Arch. Biochem. Biophys. 249:533-545 (1986); Yamane-Ohnuki *et al.* Biotech. Bioeng. 87: 614 (2004); Kanda, Y. *et al.*, Biotechnol. Bioeng., 94(4):680-688 (2006)). También se incluyen otras variantes de glicosilación de anticuerpos (véase, por ejemplo, la patente de los 20 EE. UU. N.º 6.602.684).

En algunas modalidades, puede introducirse una o más modificaciones de aminoácidos en la región Fc de un anticuerpo dado a conocer en el presente documento, generando así una variante de región Fc. En el presente documento, una región Fc es una región C-terminal de una cadena pesada de inmunoglobulina que contiene al menos una porción de la región

25 constante. Una región Fc incluye regiones Fc de secuencia nativa y regiones Fc variantes. La variante de región Fc puede comprender una secuencia de región Fc humana (por ejemplo, una región Fc de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 humana) que comprende una modificación de aminoácidos (por ejemplo, una sustitución) en una o más posiciones de aminoácidos.

En algunas modalidades, los anticuerpos de esta divulgación son variantes que poseen

30 algunas, pero no todas las funciones efectoras, lo que los convierte en candidatos deseables para aplicaciones en las que la semivida del anticuerpo in vivo es importante, pero ciertas funciones efectoras (tal como el complemento y la ADCC) son innecesarias o perjudiciales. Se pueden realizar ensayos de citotoxicidad *in vitro* y/o *in vivo* para confirmar la reducción/disminución de las actividades de la CDC y/o ADCC. Por ejemplo, pueden realizarse

ensayos de unión al receptor de Fc (FcR) para asegurar que el anticuerpo carece de unión a FcγR (y, en consecuencia, probablemente carece de actividad ADCC). Se describen ejemplos no limitantes de ensayos in vitro para evaluar la actividad ADCC de una molécula de interés en las patentes de los EE. UU. n.º 5.500.362 y 5.821.337. Alternativamente, pueden emplearse métodos de análisis no radiactivos (por ejemplo, los ensayos de citotoxicidad no radiactivos ACTI™ y CytoTox 96®). Las células efectoras útiles para tales ensayos incluyen células mononucleares de sangre periférica (PBMC), monocitos, macrófagos y células citolíticas naturales (NK).

Los anticuerpos pueden tener mayor semivida y mejor unión al receptor de Fc neonatal (FcRn) (véase, por ejemplo, la patente US 2005/0014934). Tales anticuerpos pueden comprender una región Fc con una o más sustituciones en ella que mejoran la unión de la región Fc al FcRn, e incluyen las que tienen sustituciones en uno o más residuos de la región Fc: 238, 256, 265, 272, 286, 303, 305, 307, 311, 312, 317, 340, 356, 360, 362, 376, 378, 380, 382, 413, 424 o 434 según el sistema de numeración de la UE (véase, por ejemplo, la patente de los EE. UU. N.º 7.371.826). También se contemplan otros ejemplos de variantes de la región Fc (véase, por ejemplo, Duncan y Winter, Nature 322:738-40 (1988); patentes de los EE. UU. n.º 5.648.260 y 5.624.821; y patente WO94/29351).

Para crear un inmunoconjugado pueden posicionarse grupos reactivos en sitios para conjugación con otras porciones, tales como porciones de fármacos o porciones conector-fármaco. En determinadas modalidades, el anticuerpo recombinante anti-CD30L dado a conocer en el presente documento puede modificarse para contener porciones no proteínicas adicionales que sean conocidas y estén disponibles. Las porciones adecuadas para la derivatización del anticuerpo incluyen, a mero título enunciativo, polímeros hidrosolubles.

Ejemplos no limitantes de polímeros hidrosolubles incluyen, a mero título enunciativo, polietilenglicol (PEG), copolímeros de etilenglicol/propilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, alcohol polivinílico, polivinil pirrolidona, poli-1,3-dioxolano, poli-1,3,6-trioxano, copolímero de etileno/anhídrido maleico, poliaminoácidos (tanto homopolímeros como copolímeros aleatorios) y dextrano o poli(n-vinil pirrolidona)polietilenglicol, homopolímeros de polipropilenglicol, copolímeros de óxido de propileno/óxido de etileno, polioles polioxiethylados (por ejemplo, glicerol), alcohol polivinílico, y mezclas de estos. El propionaldehído de polietilenglicol puede tener ventajas en la fabricación debido a su estabilidad en el agua. Los polímeros pueden tener cualquier peso molecular y pueden ser ramificados o no ramificados. El número de polímeros unidos al anticuerpo puede variar, y si dos o más polímeros están unidos, pueden ser moléculas iguales o diferentes.

Los anticuerpos descritos en el presente documento pueden ser codificados por un ácido nucleico. Un ácido nucleico es un tipo de polinucleótido que comprende dos o más bases de nucleótidos. En determinadas modalidades, el ácido nucleico es un componente de un vector que puede usarse para transferir el polinucleótido que codifica el polipéptido a una célula. Como se usa en el presente documento, el término “vector” se refiere a una molécula de ácido nucleico capaz de transportar otro ácido nucleico al que se ha unido. Un tipo de vector es un vector integrado genómico, o “vector integrado”, que puede integrarse en el ADN cromosómico de la célula hospedadora. Otro tipo de vector es un vector “episómico”, por ejemplo, un ácido nucleico capaz de replicación extracromosómica. En el presente documento, los vectores capaces de dirigir la expresión de genes a los que están ligados operativamente se denominan “vectores de expresión”. Los vectores adecuados comprenden plásmidos, cromosomas artificiales bacterianos, cromosomas artificiales de levaduras, vectores virales y similares. En los vectores de expresión, los elementos reguladores tales como promotores, potenciadores, señales de poliadenilación para uso en el control de la transcripción pueden derivarse de genes de mamífero, microbianos, virales o de insectos. Además, puede incorporarse la capacidad de replicación en un hospedador, usualmente conferida por un origen de replicación, y un gen de selección para facilitar el reconocimiento de transformantes. Pueden emplearse vectores derivados de virus, tales como lentivirus, retrovirus, adenovirus, virus adenoasociados, y similares. Los vectores plasmídicos pueden linealizarse para integrarlos en una ubicación cromosómica. Los vectores pueden comprender secuencias que dirijan la integración específica de sitio hacia una ubicación definida o conjunto restringido de sitios en el genoma (por ejemplo, recombinación AttP-AttB). Además, los vectores pueden comprender secuencias derivadas de elementos transponibles.

Tal como se utilizan en el presente documento, los términos “homólogo”, “homología” o “porcentaje de homología”, cuando se utilizan en el presente documento para describir una secuencia de aminoácidos o una secuencia de ácidos nucleicos, en relación con una secuencia de referencia, se pueden determinar mediante el uso de la fórmula descrita por Karlin y Altschul (Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU. 87: 2264-2268, 1990, modificado como en Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:5873-5877, 1993). Dicha fórmula se incorpora en los programas de herramienta de búsqueda básicos de alineación local (BLAST) de Altschul *et al.* (J. Mol. Biol. 215: 403-410, 1990). El porcentaje de homología de las secuencias se puede determinar mediante el uso de las versiones más recientes de BLAST, a partir de la fecha de presentación de esta solicitud. Los ácidos nucleicos que codifican los anticuerpos descritos en el presente documento pueden usarse para infectar, transfectar, transformar, o proveer de cualquier otra manera una célula

transgénica adecuada para el ácido nucleico, permitiendo así la producción de anticuerpos para usos comerciales o terapéuticos. Las líneas celulares estándar y los métodos para la producción de anticuerpos a partir de un cultivo celular a gran escala son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Li *et al.*, "Cell culture processes for monoclonal antibody production". *Mabs.* set-oct. 2010; 2(5): 466-477. En determinadas modalidades, la célula es una célula eucariótica. En determinadas modalidades, la célula eucariótica es una célula de mamífero. En determinadas modalidades, la célula de mamífero es una célula de ovario de hámster chino (CHO), una célula de mieloma NS0 murino, una célula HEK293 (riñón embrionario humano 293) o una célula PER.C6®. En determinadas modalidades, el ácido nucleico que codifica el anticuerpo se integra en un locus genómico de una célula útil para producir anticuerpos. En determinadas modalidades, en el presente documento se describe un método para preparar un anticuerpo que comprende cultivar una célula que comprende un ácido nucleico que codifica un anticuerpo en condiciones in vitro suficientes para permitir la producción y secreción de dicho anticuerpo.

En determinadas modalidades, en el presente documento se describe un banco celular maestro que comprende: (a) una línea celular de mamífero que comprende uno o más ácidos nucleicos que codifican un anticuerpo descrito en el presente documento integrado en una ubicación genómica; y (b) un crioprotector. En determinadas modalidades, el crioprotector comprende glicerol, DMSO, o una combinación de estos. En determinadas modalidades, el banco celular maestro comprende: (a) una línea celular CHO que comprende un ácido nucleico que codifica un anticuerpo con (i) una secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada al menos 90% idéntica a la establecida por las SEQ ID NO: 1, 2, 5, 6, 9, 10, 13, 14, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29 o 31; y (ii) una secuencia de aminoácidos de la cadena ligera al menos 90% idéntica a la establecida por las SEQ ID NO: 3, 4, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28, 30 o 32, o integrada en una ubicación genómica; y (b) un crioprotector. En determinadas modalidades, el crioprotector comprende glicerol, DMSO, o una combinación de estos. En determinadas modalidades, el banco celular maestro está contenido en un vial o contenedor adecuado capaz de resistir la congelación mediante nitrógeno líquido.

En el presente documento también se describen métodos para preparar un anticuerpo descrito en el presente documento. Tales métodos comprenden incubar una célula o línea celular que comprende un ácido nucleico que codifica el anticuerpo en un medio de cultivo celular en condiciones suficientes para permitir la expresión y secreción del anticuerpo, y después recolectar el anticuerpo del medio de cultivo celular. La recolección puede abarcar uno o más pasos de purificación para retirar células vivas, desechos celulares, proteínas o polipéptidos

que no son anticuerpos, sales no deseadas, tampones, y componentes del medio. En determinadas modalidades, el o los pasos adicionales de purificación incluyen centrifugación, ultracentrifugación, diálisis, desalado, purificación de proteínas A, proteínas G, proteínas A/G, o proteínas L, y/o cromatografía de intercambio iónico.

- 5 Los anticuerpos recombinantes o fragmentos de anticuerpo de estos divulgados en el presente documento se unen específicamente a CD30L y están marcados por una alta afinidad para CD30L. En consecuencia, los anticuerpos divulgados en el presente documento son útiles para dirigirse (es decir, unirse) a CD30L. En algunas modalidades, los anticuerpos anti-CD30L dados a conocer comprenden una cadena pesada que comprende cuatro regiones marco de la
- 10 cadena pesada (HCFR) y tres regiones determinantes de la complementariedad de la cadena pesada (HCDR): HCFR1, HCDR1, HCFR2, HCDR2, HCFR3, HCDR3 y HCFR4; y una cadena ligera que comprende cuatro regiones estructurales de cadena ligera (LCFR) y tres regiones determinantes de complementariedad de cadena ligera (LCDR): LCFR1, LCDR1, LCFR2, LCDR2, LCFR3, LCDR3 y LCFR4.
- 15 En un aspecto, en el presente documento se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que se unen a CD30L, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR1 de la cadena pesada (CDR-H1) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723; (b) una CDR2 de la cadena pesada
- 20 (CDR-H2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735; (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743 (d) una CDR1 de la cadena ligera (CDR-L1) de
- 25 inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751 (d) una CDR2 de la cadena ligera (CDR-L2) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759; y/o (e) una CDR3 de la cadena ligera (CDR-L3) de inmunoglobulina que comprende
- 30 la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765.

Concordante con el aspecto anterior, en una modalidad, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489,

628 a 641 y 712 a 723. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735. En determinadas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743. En otras modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751. En otras modalidades más, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759. En otra modalidad, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765. En una modalidad, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723 y una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743. En determinadas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723 y una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751. En otras modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723 y una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al

antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765.

- 5 En otras modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743. En una modalidad,
10 el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735 y una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de
15 unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735 y una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759. En determinadas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de
20 este comprende o consiste en una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765. En otras modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o
25 consiste en una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743 y una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751. En otras modalidades más, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H3 que
30 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743 y una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H3 que comprende la secuencia de

aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765. En una modalidad, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste

5 en una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751 y una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759. En otra modalidad, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-L1 que comprende la secuencia

10 de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765. En otra modalidad, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una

15 cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765. En otras modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100

20 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743. En otras modalidades más, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y

25 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735 y una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751. En otras modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a

30

249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735 y una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743 y una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751. En determinadas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743 y una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765. En otras modalidades más, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751 y una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ

ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743 y una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751. En determinadas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743 y una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765. En otras modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o

consiste en una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751 y una CDR-L2 que

5 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759. En otras modalidades más, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735, una CDR-L1 que comprende la secuencia de

10 aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una

15 cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765. En otras modalidades más, el anticuerpo o

20 fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751 y una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una

25 cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759. En otras modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de

30 aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765. En determinadas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552,

656 a 669 y 736 a 743, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765. En otras modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743 y una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751. En otras modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743 y una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una

cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751 y una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765. En determinadas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751 y una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602,

684 a 697 y 752 a 759. En determinadas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765. En determinadas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765. En otras modalidades más, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765. En otras modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751 y una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este

comprende o consiste en una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765. En otras modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765. En determinadas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de

aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751 y una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765. En determinadas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en

una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765. En determinadas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a

449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en una cualquiera de una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en dos cualesquiera de una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765, en cualquier combinación de modificaciones. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en tres cualesquiera de una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos

establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765, en cualquier combinación de modificaciones. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en cuatro cualesquiera de una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765, en cualquier combinación de modificaciones. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en cinco cualesquiera de una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765, en cualquier combinación de modificaciones. En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende o consiste en las seis de una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139, 220 a 234, 465 a 489, 628 a 641 y 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos

establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179, 235 a 249, 490 a 499, 513 a 527, 642 a 655 y 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219, 250 a 264, 528 a 552, 656 a 669 y 736 a 743, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las
 5 SEQ ID NO: 300 a 339, 420 a 434, 553 a 577, 670 a 683 y 744 a 751, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379, 435 a 449, 578 a 602, 684 a 697 y 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419, 450 a 464, 603 a 627, 698 a 711 y 760 a 765.

10 En algunas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionados en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 109, 628, 635 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de
 15 aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 149, 642, 649 y 724 a 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 189, 656, 663 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 309, 670, 677 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de
 20 las SEQ ID NO: 340 a 349, 684, 691 y 752 a 759; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 389, 698, 705 y 760 a 765.

En determinadas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionados en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección
 25 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 109, 628, 635 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 149, 642, 649 y 724 a 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ
 30 ID NO: 180 a 189, 656, 663 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 309, 670, 677 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 349, 684, 691 y 752 a 759; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia

de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 389, 698, 705 y 760 a 765.

En determinadas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionados en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 105 a 109, 628, 635 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 145 a 149, 642, 649 y 724 a 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 185 a 189, 656, 663 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 305 a 309, 670, 677 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 345 a 349, 684; 691 y 752 a 759 y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 385 a 389, 698, 705 y 760 a 765.

En un aspecto, el presente documento da a conocer un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de este que se une a CD30L, donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este se une a un epítipo que comprende uno o más aminoácidos en CD30L seleccionados del grupo que consiste en K16, S21, R30, K48, R63 e Y64, donde los aminoácidos se numeran de acuerdo con la secuencia de aminoácidos de CD30L como se establece en la SEQ ID NO: 34.

El anticuerpo anti-CD30L proporcionado en el presente documento puede unirse al epítipo de diferentes combinaciones de aminoácidos en CD30L como se describe en el presente documento. En consecuencia, en una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionados en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se unen a un epítipo que comprende un aminoácido cualquiera en CD30L seleccionado del grupo que consiste en K16, S21, R30, K48, R63 e Y64. En otra modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a un epítipo que comprende dos aminoácidos cualesquiera en CD30L seleccionados del grupo que consiste en K16, S21, R30, K48, R63 e Y64. En otra modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de

este se une a un epítipo que comprende tres aminoácidos cualesquiera en CD30L seleccionados del grupo que consiste en K16, S21, R30, K48, R63 e Y64. En otra modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a un epítipo que comprende cuatro aminoácidos cualesquiera en CD30L seleccionados del grupo que consiste en K16, S21, R30, K48, R63 e Y64. En otra modalidad más del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a un epítipo que comprende cinco aminoácidos cualesquiera en CD30L seleccionados del grupo que consiste en K16, S21, R30, K48, R63 e Y64. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a un epítipo que comprende K16, S21, R30, K48, R63 e Y64. Las posiciones de los aminoácidos en este párrafo están numeradas según la secuencia de aminoácidos de CD30L como se describe en la SEQ ID NO: 34.

Además, el anticuerpo anti-CD30L proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), puede unirse a determinado epítipo específico de combinaciones específicas de aminoácidos en CD30L como se describe en el presente documento y dichos epítipos se dan a conocer adicionalmente en este párrafo. En consecuencia, en una modalidad, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K16. En algunas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en S21. En determinadas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en R30. En otras modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K48. En otras modalidades más, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en R63. En otra modalidad, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en Y64. En una modalidad, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K16 y S21. En algunas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K16 y R30. En determinadas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K16 y K48. En otras modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento

comprende o consiste en K16 y R63. En algunas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K16 e Y64. En otras modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en S21 y R30. En una modalidad, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en S21 y K48. En algunas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en S21 y R63. En determinadas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en S21 e Y64. En otras modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en R30 y K48. En otras modalidades más, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en R30 y R63. En algunas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en R30 e Y64. En una modalidad, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K48 y R63. En otra modalidad, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K48 e Y64. En otra modalidad, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en R63 e Y64. En otras modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K16, S21 y R30. En otras modalidades más, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K16, S21 y K48. En otras modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K16, S21 y R63. En algunas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K16, S21 e Y64. En algunas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K16, R30 y K48. En determinadas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K16, R30 y R63. En algunas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K16, R30 e Y64. En otras modalidades más, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K16, K48 y R63. En algunas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K16, K48 e Y64. En algunas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K16, R63 e Y64. En algunas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en S21, R30 y K48. En determinadas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado

en el presente documento comprende o consiste en S21, R30 y R63. En algunas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en S21, R30 e Y64. En otras modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en S21, K48 y R63. En otras modalidades más, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en S21, K48 e Y64. En algunas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en S21, R63 e Y64. En otras modalidades más, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en R30, K48 y R63. En otras modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en R30, K48 e Y64. En determinadas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en R30, R63 e Y64. En algunas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K48, R63 e Y64. En otras modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K16, S21, R30 y K48. En otras modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K16, S21, R30 y R63. En algunas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K16, S21, R30 e Y64. En algunas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K16, S21, K48 y R63. En algunas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K16, S21, K48 e Y64. En algunas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K16, S21, R63 e Y64. En determinadas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K16, R30, K48 y R63. En determinadas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K16, R30, R63 e Y64. En otras modalidades más, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K16, K48, R63 e Y64. En otras modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en S21, R30, K48 y R63. En algunas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en S21, R30, K48 e Y64. En otras modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en S21, R30, R63 e Y64. En algunas modalidades, el epítipo para el

anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en S21, K48, R63 e Y64. En algunas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en R30, K48, R63 e Y64. En determinadas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K16, S21, R30, K48 y R63. En algunas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K16, S21, R30, K48 e Y64. En algunas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K16, S21, R30, R63 e Y64. En determinadas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K16, S21, K48, R63 e Y64. En determinadas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K16, R30, K48, R63 e Y64. En algunas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en S21, R30, K48, R63 e Y64. En algunas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en K16, S21, R30, K48, R63 e Y64. En algunas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una cualquiera de K16, S21, R30, K48, R63 e Y64. En algunas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en dos cualesquiera de K16, S21, R30, K48, R63 e Y64, en cualquier combinación o modificación. En algunas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en tres cualesquiera de K16, S21, R30, K48, R63 e Y64, en cualquier combinación o modificación. En algunas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en cuatro cualesquiera de K16, S21, R30, K48, R63 e Y64, en cualquier combinación o modificación. En algunas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en cinco cualesquiera de K16, S21, R30, K48, R63 e Y64, en cualquier combinación o modificación. En algunas modalidades, el epítipo para el anti-CD30L proporcionado en el presente documento comprende o consiste en los seis de K16, S21, R30, K48, R63 e Y64. Las posiciones de los aminoácidos en este párrafo están numeradas según la secuencia de aminoácidos de CD30L como se describe en la SEQ ID NO: 34.

En algunas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionados en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID

- NO: 110 a 119, 629, 636 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 150 a 159, 643, 650 y 724 a 735;(c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 190 a 199, 657, 664 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 310 a 319, 671, 678 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 350 a 359, 685; 692 y 752 a 759 y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 390 a 399, 699, 706 y 760 a 765.
- En determinadas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionados en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 110 a 114, 629, 636 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 150 a 154, 643, 650 y 724 a 735;(c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 190 a 194, 657, 664 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 310 a 314, 671, 678 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 350 a 354, 685; 692 y 752 a 759 y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 390 a 394, 699, 706 y 760 a 765.
- En otras modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 115 a 119, 629, 636 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 155 a 159, 643, 650 y 724 a 735;(c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 195 a 199, 657, 664 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 315 a 319, 671, 678 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 355 a 359, 685; 692 y 752 a 759 y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 395 a 399, 699, 706 y 760 a 765.

En algunas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 120 a 129 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 160 a 169 y 724 a 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 200 a 209 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 320 a 329 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 360 a 369 y 752 a 759 y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 400 a 409 y 760 a 765.

En determinadas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 120 a 124 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 160 a 164 y 724 a 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 200 a 204 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 320 a 324 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 360 a 364 y 752 a 759 y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 400 a 404 y 760 a 765.

En otras modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 125 a 129 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 165 a 169 y 724 a 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 205 a 209 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 325 a 329 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 365 a 369 y 752 a 759 y/o (f) una CDR-L3 que

comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 405 a 409 y 760 a 765.

En algunas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 130 a 139 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 170 a 179 y 724 a 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 210 a 219 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 330 a 339 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 370 a 379 y 752 a 759 y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 410 a 419 y 760 a 765.

En determinadas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 130 a 134 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 170 a 174 y 724 a 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 210 a 214 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 330 a 334 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 370 a 374 y 752 a 759 y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 410 a 414 y 760 a 765.

En otras modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 135 a 139 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 175 a 179 y 724 a 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 215 a 219 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ

ID NO: 335 a 339 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 375 a 379 y 752 a 759 y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 415 a 419 y 760 a 765.

- 5 En algunas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 220 a 224 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 235 a 239 y 724 a 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 250 a 254 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 420 a 424 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 435 a 439 y 752 a 759 y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 450 a 454 y 760 a 765.

- En determinadas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 225 a 229 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 240 a 244 y 724 a 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 255 a 259 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 425 a 429 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 440 a 444 y 752 a 759 y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 455 a 459 y 760 a 765.

- En otras modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 230 a 234 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 245 a 249 y 724 a 735; (c) una CDR-H3 que comprende la

secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 260 a 264 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 430 a 434 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 445 a 449 y 752 a 759 y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 460 a 464 y 760 a 765.

En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 465 a 469, 631, 638 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 490 a 494, 645, 652 y 724 a 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 528 a 532, 659, 666 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 553 a 557, 673, 680 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 578 a 582, 687; 694 y 752 a 759 y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 603 a 607, 701, 708 y 760 a 765;

En otra modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 470 a 474, 632, 639 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 495 a 499, 646, 653 y 724 a 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 533 a 537, 660, 667 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 558 a 562, 674, 681 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 583 a 587, 688; 695 y 752 a 759 y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 608 a 612, 702, 709 y 760 a 765;

En otra modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 475

a 479, 633, 640 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 513 a 517, 647, 654 y 724 a 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 538 a 542, 661, 668 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 563 a 567, 675, 682 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 588 a 592, 689; 696 y 752 a 759 y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 613 a 617, 703, 710 y 760 a 765; En otra modalidad más del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 480 a 484, 630, 637 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 518 a 522, 644, 651 y 724 a 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 543 a 547, 658, 665 y 736 a 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 568 a 572, 672, 679 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 593 a 597, 686; 693 y 752 a 759 y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 618 a 622, 700, 707 y 760 a 765; o

En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 485 a 489, 634, 641 y 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 523 a 527, 648, 655 y 724 a 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 548 a 552, 662, 669 y 736 a 743; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 573 a 577, 676, 683 y 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 598 a 602, 690, 697 y 752 a 759; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 623 a 627, 704, 711 y 760 a 765.

Esta divulgación da a conocer además la secuencia y las características estructurales en las secuencias de CDR comunes con los anticuerpos que confieren al anticuerpo anti-CD30L la afinidad de unión, la especificidad y la capacidad de bloquear funcionalmente tanto la interacción CD30-CD30L como la señalización de CD30 y la liberación de IL-8 mediadas por CD30L. En consecuencia, en el presente documento, también se da a conocer anticuerpos anti-CD30L con secuencias de consenso de CDR que confieren al anticuerpo anti-CD30L la afinidad de unión, la especificidad y la capacidad de bloquear funcionalmente tanto la interacción CD30-CD30L como la señalización de CD30 y la liberación de IL-8 mediadas por CD30L. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En otra modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712, 714, 716, 718, 720 y 722; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724, 726, 728, 730 y 732 y 734; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736, 738; 740 y 742 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744, 746, 748 y 750; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752, 754, 756 y 758; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760, 762, y 764. En otra modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 713, 715, 717,

719, 721 y 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 725, 727, 729, 731 y 733 y 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos en una cualquiera de las SEQ ID NO: 737, 739; 741 y 743 (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 745, 747, 749 y 751; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 753, 755, 757 y 759; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 761, 763, y 765. En otra modalidad más del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 712; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 730; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 736; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 744; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 752; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 760. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 713; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 731; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 737; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 745; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 753; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 761. En otra modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 712; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 724; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 736; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 744; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 752; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 760. En otra modalidad

del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 713; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 725; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 737; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 745; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 753; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 761. En otra modalidad más del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 714; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 726; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 736; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 744; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 752; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 760. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 715; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 727; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 737; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 745; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 753; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 761. En otra modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 716; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 728; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 736; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 744; (e) una CDR-L2 que comprende

la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 752; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 760. En otra modalidad más del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 717; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 729; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 737; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 745; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 753; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 761. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 718; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 730; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 738; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 746; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 754; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 762. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 719; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 731; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 739; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 747; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 755; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 763. En otra modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 720; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 732; (c) una CDR-H3 que comprende

la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 740; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 748; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 756; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 760. En otra modalidad

5 del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 721; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 733; (c) una CDR-H3 que comprende

10 la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 741; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 749; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 757; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 761. En otra modalidad

15 del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 722; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 734; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 742; (d) una CDR-L1 que comprende

20 la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 750; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 758; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 764. En otra modalidad

25 más del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 723; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 735; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 743; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 751; (e) una CDR-L2 que comprende

30 la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 759; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 765. En algunas modalidades del anti-CD30L proporcionado en el presente documento incluido en la Sección 2 y en la Sección 4.1 (tales como los de este párrafo), la CDR-H1 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 105 a 109, 628, 635, 115 a 119,

629, 636, 480 a 484, 630, 637, 465 a 469, 631, 638, 470 a 474, 632, 639, 475 a 479, 633, 640, 485 a 489, 634 y 641. En algunas modalidades del anti-CD30L proporcionado en el presente documento incluido en la Sección 2 y en la Sección 4.1 (tales como los de este párrafo), la CDR-H2 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO:

5 145 a 149, 642, 649, 155 a 159, 643, 650, 518 a 522, 644, 651, 490 a 494, 645, 652, 495 a 499, 646, 653, 513 a 517, 647, 654, 523 a 527, 648, y 655. En algunas modalidades del anti-CD30L proporcionado en el presente documento incluido en la Sección 2 y en la Sección 4.1 (tales como los de este párrafo), la CDR-H3 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 185 a 189, 656, 663, 195 a 199, 657, 664, 543 a 547, 658, 665,

10 528 a 532, 659, 666, 533 a 537, 660, 667, 538 a 542, 661, 668, 548 a 552, 662, y 669. En algunas modalidades del anti-CD30L proporcionado en el presente documento incluido en la Sección 2 y en la Sección 4.1 (tales como los de este párrafo), la CDR-L1 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 305 a 309, 670, 677, 315 a 319, 671, 678, 568 a 572, 672, 679, 553 a 557, 673, 680, 558 a 562, 674, 681, 563 a 567, 675, 682,

15 573 a 577, 676, y 683. En algunas modalidades del anti-CD30L proporcionado en el presente documento incluido en la Sección 2 y en la Sección 4.1 (tales como los de este párrafo), la CDR-L2 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 345 a 349, 684, 691, 355 a 359, 685, 692, 593 a 597, 686, 693, 578 a 582, 687, 694, 583 a 587, 688, 695, 588 a 592, 689, 696, 598 a 602, 690, y 697. En algunas modalidades del anti-CD30L proporcionado en el presente documento incluido en la Sección 2 y en la Sección 4.1 (tales como los de este párrafo), la CDR-L3 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 385 a 389, 698, 705, 395 a 399, 699, 706, 618 a 622, 700, 707, 603 a 607, 701, 708, 608 a 612, 702, 709, 613 a 617, 703, 710, 623 a 627, 704, y 711. En determinadas modalidades del anti-CD30L proporcionado en el presente documento incluido en

20 la Sección 2 y en la Sección 4.1 (tales como los de este párrafo), la CDR-H1 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 105 a 109, 628, 635, 115 a 119, 629, 636, 480 a 484, 630 y 637. En determinadas modalidades del anti-CD30L proporcionado en el presente documento incluido en la Sección 2 y en la Sección 4.1 (tales como los de este párrafo), la CDR-H2 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 145 a 149, 642, 649, 155 a 159, 643, 650, 518 a 522, 644, y 651. En determinadas modalidades del anti-CD30L proporcionado en el presente documento incluido en la Sección 2 y en la Sección 4.1 (tales como los de este párrafo), la CDR-H3 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 185 a 189, 656, 663, 195 a 199, 657, 664, 543 a 547, 658, y 665. En determinadas modalidades del anti-CD30L

25 30

proporcionado en el presente documento incluido en la Sección 2 y en la Sección 4.1 (tales como los de este párrafo), la CDR-L1 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 305 a 309, 670, 677, 315 a 319, 671, 678, 568 a 572, 672, y 679. En determinadas modalidades del anti-CD30L proporcionado en el presente documento incluido

5 en la Sección 2 y en la Sección 4.1 (tales como los de este párrafo), la CDR-L2 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 345 a 349, 684, 691, 355 a 359, 685, 692, 593 a 597, 686, y 693. En determinadas modalidades del anti-CD30L proporcionado en el presente documento incluido en la Sección 2 y en la Sección 4.1 (tales como los de este párrafo), la CDR-L3 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una

10 cualquiera de las SEQ ID NO: 385 a 389, 698, 705, 395 a 399, 699, 706, 618 a 622, 700, y 707. Además del anticuerpo anti-CD30L proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección 4.1 (tales como los del párrafo anterior), en una modalidad, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida

15 en cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una

20 CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743. En otras modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751. En otras modalidades más, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno

25 proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759. En otra modalidad, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En una modalidad, el

30 anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723 y una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el

presente documento comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno

5 proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723 y una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751. En otras modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H1 que

10 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723 y una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ

15 ID NO: 712 a 723 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En otras modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos

20 establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743. En una modalidad, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735 y una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751. En algunas

25 modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735 y una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno

30 proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En otras modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H3 que

comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743 y una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751. En otras modalidades más, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una

5 CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743 y una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste

10 en una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En una modalidad, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida

15 en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751 y una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759. En otra modalidad, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En otra modalidad, el

20 anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En otras modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente

25 documento comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735 y una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743. En otras modalidades más, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al

30 antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735 y una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751. En otras modalidades, el anticuerpo

anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735 y una CDR-L2 que

5 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723, una

10 CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida

15 en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743 y una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723, una CDR-H3 que

20 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743 y una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ

25 ID NO: 712 a 723, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En otras modalidades más, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723, una CDR-L1 que comprende la

30 secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751 y una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H1 que

comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743 y una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743 y una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En otras modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751 y una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759. En otras modalidades más, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735, una CDR-L1 que comprende la

secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H2 que

5 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En otras modalidades más, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento

10 comprende o consiste en una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751 y una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759. En otras modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H3 que comprende

15 la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760

20 a 765. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En otras modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de

25

30

aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743 y una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751. En otras modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende

5 la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743 y una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759. En algunas

10 modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera

15 de las SEQ ID NO: 736 a 743 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735, una CDR-L1 que

20 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751 y una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una

25 CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende

30 la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una

cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751 y una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En otras modalidades más, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En otras modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ

ID NO: 744 a 751 y una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En otras modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743, una CDR-L1 que

comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751 y una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una

5 CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744

10 a 751 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una

15 cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o

20 fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751, una CDR-L2 que

25 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de

30 las SEQ ID NO: 712 a 723, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera

de las SEQ ID NO: 760 a 765. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en una cualquiera de una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en dos cualesquiera de una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744

a 751, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765, en cualquier combinación o modificación. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al

5 antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en tres cualesquiera de una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743, una CDR-L1 que

10 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765, en cualquier combinación o modificación. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al

15 antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en cuatro cualesquiera de una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743, una CDR-L1 que

20 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765, en cualquier combinación o modificación. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al

25 antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en cinco cualesquiera de una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743, una CDR-L1 que

30 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765, en cualquier combinación o modificación. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al

antígeno proporcionado en el presente documento comprende o consiste en las seis de una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 712 a 723, una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 724 a 735, una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 736 a 743, una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 744 a 751, una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 752 a 759 y una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 760 a 765. En algunas modalidades del anti-CD30L proporcionado en el presente documento incluido en la Sección 2 y en la Sección 4.1 (tales como los de este párrafo), la CDR-H1 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 105 a 109, 628, 635, 115 a 119, 629, 636, 480 a 484, 630, 637, 465 a 469, 631, 638, 470 a 474, 632, 639, 475 a 479, 633, 640, 485 a 489, 634 y 641. En algunas modalidades del anti-CD30L proporcionado en el presente documento incluido en la Sección 2 y en la Sección 4.1 (tales como los de este párrafo), la CDR-H2 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 145 a 149, 642, 649, 155 a 159, 643, 650, 518 a 522, 644, 651, 490 a 494, 645, 652, 495 a 499, 646, 653, 513 a 517, 647, 654, 523 a 527, 648, y 655. En algunas modalidades del anti-CD30L proporcionado en el presente documento incluido en la Sección 2 y en la Sección 4.1 (tales como los de este párrafo), la CDR-H3 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 185 a 189, 656, 663, 195 a 199, 657, 664, 543 a 547, 658, 665, 528 a 532, 659, 666, 533 a 537, 660, 667, 538 a 542, 661, 668, 548 a 552, 662, y 669. En algunas modalidades del anti-CD30L proporcionado en el presente documento incluido en la Sección 2 y en la Sección 4.1 (tales como los de este párrafo), la CDR-L1 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 305 a 309, 670, 677, 315 a 319, 671, 678, 568 a 572, 672, 679, 553 a 557, 673, 680, 558 a 562, 674, 681, 563 a 567, 675, 682, 573 a 577, 676, y 683. En algunas modalidades del anti-CD30L proporcionado en el presente documento incluido en la Sección 2 y en la Sección 4.1 (tales como los de este párrafo), la CDR-L2 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 345 a 349, 684, 691, 355 a 359, 685, 692, 593 a 597, 686, 693, 578 a 582, 687, 694, 583 a 587, 688, 695, 588 a 592, 689, 696, 598 a 602, 690, y 697. En algunas modalidades del anti-CD30L proporcionado en el presente documento incluido en la Sección 2 y en la Sección 4.1 (tales como los de este párrafo), la CDR-L3 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 385 a 389, 698, 705, 395 a 399, 699, 706, 618 a 622, 700, 707, 603 a 607, 701, 708, 608

a 612, 702, 709, 613 a 617, 703, 710, 623 a 627, 704, y 711. En determinadas modalidades del anti-CD30L proporcionado en el presente documento incluido en la Sección 2 y en la Sección 4.1 (tales como los de este párrafo), la CDR-H1 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 105 a 109, 628, 635, 115 a 119, 629, 636, 480 a 484, 630 y 637. En determinadas modalidades del anti-CD30L proporcionado en el presente documento incluido en la Sección 2 y en la Sección 4.1 (tales como los de este párrafo), la CDR-H2 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 145 a 149, 642, 649, 155 a 159, 643, 650, 518 a 522, 644, y 651. En determinadas modalidades del anti-CD30L proporcionado en el presente documento incluido en la Sección 2 y en la Sección 4.1 (tales como los de este párrafo), la CDR-H3 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 185 a 189, 656, 663, 195 a 199, 657, 664, 543 a 547, 658, y 665. En determinadas modalidades del anti-CD30L proporcionado en el presente documento incluido en la Sección 2 y en la Sección 4.1 (tales como los de este párrafo), la CDR-L1 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 305 a 309, 670, 677, 315 a 319, 671, 678, 568 a 572, 672, y 679. En determinadas modalidades del anti-CD30L proporcionado en el presente documento incluido en la Sección 2 y en la Sección 4.1 (tales como los de este párrafo), la CDR-L2 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 345 a 349, 684, 691, 355 a 359, 685, 692, 593 a 597, 686, y 693. En determinadas modalidades del anti-CD30L proporcionado en el presente documento incluido en la Sección 2 y en la Sección 4.1 (tales como los de este párrafo), la CDR-L3 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 385 a 389, 698, 705, 395 a 399, 699, 706, 618 a 622, 700, y 707.

Adicionalmente, el anticuerpo anti-CD30L proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), puede comprender combinaciones específicas de CDR de cada clon de anti-CD30L como se listan en las Tablas 10 a 16. En consecuencia, en una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 635; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 649; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 663; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 677; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 691; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 705. En otra modalidad

del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 107; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 147; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 187; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 307; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 347; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 387. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 105; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 145; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 185; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 305; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 345; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 385. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 106; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 146; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 186; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 306; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 346; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 386. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 108; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 148; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 188; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 308; (e) una CDR-L2 que comprende

la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 348; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 388. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 109; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 149; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 189; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 309; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 349; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 389. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 628; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 642; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 656; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 670; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 684; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 698.

De manera similar, en una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 636; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 650; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 664; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 678; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 692; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 706. En otra modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 117; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 157; (c) una CDR-H3 que comprende

la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 197; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 317; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 357; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 397. En otra modalidad más del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 115; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 155; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 195; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 315; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 355; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 395. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 116; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 156; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 196; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 316; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 356; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 396. En otra modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 118; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 158; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 198; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 318; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 358; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 398. En otra modalidad más del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la

secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 119; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 159; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 199; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 319; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 359; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 399. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 629; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 643; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 657; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 671; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 685; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 699.

Asimismo, en una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 637; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 651; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 665; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 679; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 693; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 707. En otra modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 482; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 520; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 545; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 570; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 595; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 620. En otra modalidad más del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente

documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 480; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 518; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 543; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 568; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 593; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 618. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 481; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 519; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 544; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 569; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 594; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 619. En otra modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 483; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 521; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 546; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 571; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 596; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 621. En otra modalidad más del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 484; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 522; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 547; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 572; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 597; y/o (f) una CDR-L3 que

comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 622. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la
5 secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 630; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 644; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 658; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 672; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 686; y/o (f) una CDR-L3 que
10 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 700.

Adicionalmente, en una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (I) (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 638; (b) una
15 CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 652; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 666; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 680; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 694; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 708.

En otra modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 467; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 492; (c) una CDR-H3 que comprende
25 la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 530; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 555; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 580; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 605. En otra modalidad más del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente
30 documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 465; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 490; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 528; (d) una CDR-L1 que comprende

la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 553; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 578; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 603. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 466; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 491; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 529; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 554; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 579; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 604. En otra modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 468; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 493; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 531; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 556; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 581; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 606. En otra modalidad más del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 469; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 494; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 532; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 557; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 582; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 607. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 631; (b) una CDR-H2 que comprende

la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 645; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 659; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 673; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 687; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 701.

De manera similar, en una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-

H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 639; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 653; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 667; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 681; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 695; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 709. En otra

modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 472; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 497; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 535; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 560; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 585; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 610. En otra modalidad más del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente

documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 470; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 495; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 533; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 558; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 583; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 608. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento

de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 471; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 496; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 534; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 559; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 584; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 609. En otra modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 473; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 498; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 536; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 561; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 586; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 611. En otra modalidad más del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 474; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 499; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 537; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 562; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 587; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 612. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 632; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 646; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 660; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 674; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 688; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 702.

Asimismo, en una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 640; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 654; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 668; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 682; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 696; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 710. En otra modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 477; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 515; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 540; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 565; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 590; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 615. En otra modalidad más del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 475; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 513; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 538; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 563; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 588; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 613. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 476; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 514; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 539; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 564; (e) una CDR-L2 que comprende

- la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 589; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 614. En otra modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento
- 5 de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 478; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 516; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 541; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 566; (e) una CDR-L2 que comprende
- 10 la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 591; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 616. En otra modalidad más del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la
- 15 secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 479; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 517; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 542; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 567; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 592; y/o (f) una CDR-L3 que
- 20 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 617. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 633; (b) una CDR-H2 que comprende
- 25 la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 647; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 661; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 675; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 689; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 703.
- 30 Adicionalmente, en una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 641; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 655; (c) una CDR-

H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 669; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 683; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 697; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 711. En otra

5 modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 487; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 525; (c) una CDR-H3 que comprende

10 la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 550; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 575; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 600; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 625. En otra modalidad más del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente

15 documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 485; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 523; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 548; (d) una CDR-L1 que comprende

20 la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 573; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 598; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 623. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento

25 de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 486; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 524; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 549; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 574; (e) una CDR-L2 que comprende

30 la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 599; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 624. En otra modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la

secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 488; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 526; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 551; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 576; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 601; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 626. En otra modalidad más del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 489; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 527; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 552; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 577; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 602; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 627. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 634; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 648; (c) una CDR-H3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 662; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 676; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 690; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 704.

Los anticuerpos anti-CD30L pueden tener diferentes secuencias de CDR como se listan en las **Tablas 10 a 16**. En consecuencia, en una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende cualquier secuencia de CDR-H1 listada en la Tabla 10; (b) una CDR-H2 que comprende cualquier secuencia de CDR-H2 listada en la Tabla 10; (c) una KCDR-H3 que comprende cualquier secuencia de CDR-H3 listada en la Tabla 10; (d) una CDR-L1 que comprende cualquier secuencia de CDR-L1 listada en la Tabla 10; (e) una CDR-L2 que comprende cualquier secuencia de CDR-L2 listada en la Tabla 10; y/o (f) una CDR-L3 que comprende cualquier secuencia de CDR-L3 listada en la Tabla 10.

En otra modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende cualquier secuencia de CDR-H1 listada en la Tabla 11; (b) una CDR-H2 que comprende cualquier

5 secuencia de CDR-H2 listada en la Tabla 11; (c) una KCDR-H3 que comprende cualquier secuencia de CDR-H3 listada en la Tabla 11; (d) una CDR-L1 que comprende cualquier secuencia de CDR-L1 listada en la Tabla 11; (e) una CDR-L2 que comprende cualquier secuencia de CDR-L2 listada en la Tabla 11; y/o (f) una CDR-L3 que comprende cualquier secuencia de CDR-L3 listada en la Tabla 11.

10 En otra modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende cualquier secuencia de CDR-H1 listada en la Tabla 12; (b) una CDR-H2 que comprende cualquier

15 secuencia de CDR-H2 listada en la Tabla 12; (c) una KCDR-H3 que comprende cualquier secuencia de CDR-H3 listada en la Tabla 12; (d) una CDR-L1 que comprende cualquier secuencia de CDR-L1 listada en la Tabla 12; (e) una CDR-L2 que comprende cualquier secuencia de CDR-L2 listada en la Tabla 12; y/o (f) una CDR-L3 que comprende cualquier secuencia de CDR-L3 listada en la Tabla 12.

En otra modalidad más del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección

20 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende cualquier secuencia de CDR-H1 listada en la Tabla 13; (b) una CDR-H2 que comprende cualquier secuencia de CDR-H2 listada en la Tabla 13; (c) una KCDR-H3 que comprende cualquier secuencia de CDR-H3 listada en la Tabla 13; (d) una CDR-L1 que

25 comprende cualquier secuencia de CDR-L1 listada en la Tabla 13; (e) una CDR-L2 que comprende cualquier secuencia de CDR-L2 listada en la Tabla 13; y/o (f) una CDR-L3 que comprende cualquier secuencia de CDR-L3 listada en la Tabla 13.

En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o

30 fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende cualquier secuencia de CDR-H1 listada en la Tabla 14; (b) una CDR-H2 que comprende cualquier secuencia de CDR-H2 listada en la Tabla 14; (c) una KCDR-H3 que comprende cualquier secuencia de CDR-H3 listada en la Tabla 14; (d) una CDR-L1 que comprende cualquier secuencia de CDR-L1 listada en la Tabla 14; (e) una CDR-L2 que comprende cualquier secuencia de CDR-

L2 listada en la Tabla 14; y/o (f) una CDR-L3 que comprende cualquier secuencia de CDR-L3 listada en la Tabla 14.

En otra modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o

5 fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende cualquier secuencia de CDR-H1 listada en la Tabla 15; (b) una CDR-H2 que comprende cualquier secuencia de CDR-H2 listada en la Tabla 15; (c) una KCDR-H3 que comprende cualquier secuencia de CDR-H3 listada en la Tabla 15; (d) una CDR-L1 que comprende cualquier secuencia de CDR-L1 listada en la Tabla 15; (e) una CDR-L2 que comprende cualquier secuencia de CDR-
10 L2 listada en la Tabla 15; y/o (f) una CDR-L3 que comprende cualquier secuencia de CDR-L3 listada en la Tabla 15.

En otra modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende

15 cualquier secuencia de CDR-H1 listada en la Tabla 16; (b) una CDR-H2 que comprende cualquier secuencia de CDR-H2 listada en la Tabla 16; (c) una KCDR-H3 que comprende cualquier secuencia de CDR-H3 listada en la Tabla 16; (d) una CDR-L1 que comprende cualquier secuencia de CDR-L1 listada en la Tabla 16; (e) una CDR-L2 que comprende cualquier secuencia de CDR-L2 listada en la Tabla 16; y/o (f) una CDR-L3 que comprende cualquier secuencia de CDR-L3
20 listada en la Tabla 16.

En otra modalidad más del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-

H1 que comprende cualquier secuencia de CDR-H1 listada en las Tablas 10 a 16; (b) una CDR-
25 H2 que comprende cualquier secuencia de CDR-H2 listada en las Tablas 10 a 16; (c) una KCDR-H3 que comprende cualquier secuencia de CDR-H3 listada en las Tablas 10 a 16; (d) una CDR-L1 que comprende cualquier secuencia de CDR-L1 listada en las Tablas 10 a 16; (e) una CDR-L2 que comprende cualquier secuencia de CDR-L2 listada en las Tablas 10 a 16; y/o (f) una CDR-L3 que comprende cualquier secuencia de CDR-L3 listada en las Tablas 10 a 16.

30 En algunas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende las CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de las correspondientes CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de cualquier anti-CD30L del mismo número de clon listado en las Tablas 10 a

16 y 25. En algunas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende las CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de las correspondientes CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de cualquier anti-CD30L del mismo número de clon listado en la Tabla 10. En algunas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende las CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de las correspondientes CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de cualquier anti-CD30L del mismo número de clon listado en la Tabla 11. En algunas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende las CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de las correspondientes CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de cualquier anti-CD30L del mismo número de clon listado en la Tabla 12. En algunas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende las CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de las correspondientes CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de cualquier anti-CD30L del mismo número de clon listado en la Tabla 13. En algunas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende las CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de las correspondientes CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de cualquier anti-CD30L del mismo número de clon listado en la Tabla 14. En algunas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende las CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de las correspondientes CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de cualquier anti-CD30L del mismo número de clon listado en la Tabla 15. En algunas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende las CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de las correspondientes CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y

CDR-L3 de cualquier anti-CD30L del mismo número de clon listado en la Tabla 16. En algunas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende las CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de las correspondientes CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de cualquier anti-CD30L del mismo número de clon listado en la Tabla 25.

En algunas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende la VH y VL de las correspondientes VH y VL de cualquier anti-CD30L del mismo número de clon en las Tablas 10 a 16 y 25. En algunas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende la VH y VL de las correspondientes VH y VL de cualquier anti-CD30L del mismo número de clon listado en la Tabla 10. En algunas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende la VH y VL de las correspondientes VH y VL de cualquier anti-CD30L del mismo número de clon listado en la Tabla 11. En algunas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende la VH y VL de las correspondientes VH y VL de cualquier anti-CD30L del mismo número de clon listado en la Tabla 12. En algunas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende la VH y VL de las correspondientes VH y VL de cualquier anti-CD30L del mismo número de clon listado en la Tabla 13. En algunas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende la VH y VL de las correspondientes VH y VL de cualquier anti-CD30L del mismo número de clon listado en la Tabla 14. En algunas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende la VH y VL de las correspondientes VH y VL de cualquier anti-CD30L del mismo número de clon listado en la Tabla

15. En algunas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende la VH y VL de las correspondientes VH y VL de cualquier anti-CD30L del mismo número de clon listado en la Tabla
- 5 16. En algunas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende la VH y VL de las correspondientes VH y VL de cualquier anti-CD30L del mismo número de clon listado en la Tabla 25.
- 10 La divulgación también proporciona que los anticuerpos anti-CD30L proporcionados en el presente documento pueden comprender diferentes combinaciones de regiones variables de la cadena pesada (VH) de inmunoglobulina y regiones variables de la cadena ligera (VL) de inmunoglobulina. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección
- 15 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una cadena pesada de región variable de inmunoglobulina (VH) que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1, 2, 5, 6, 9, 10, 13, 14, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29 y 31; y/o (b) la cadena ligera de región variable de inmunoglobulina (VL) que comprende una
- 20 secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3, 4, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28 y 30. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección
- 25 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 1; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 3. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección
- 30 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 2; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 4. En

una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 5; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 7. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 6; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 8. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 9; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 11. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 10; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 12. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 13; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 15. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o

fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 14; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 16. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 23; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 24. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 25; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 26. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 27; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 28. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 29; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 30. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos

aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 31; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con la SEQ ID NO: 32.

Adicionalmente, en una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno

- 5 proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una cadena pesada de región variable (VH) de inmunoglobulina que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% de identidad de secuencia con respecto a una cualquiera de las
- 10 SEQ ID NO: 1, 2, 5, 6, 9, 10, 13, 14, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29 y 31; y/o (b) una cadena ligera de región variable (VL) de inmunoglobulina que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% de identidad de secuencia con respecto a una cualquiera de las SEQ ID NO: 3, 4, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28 y 30. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o
- 15 fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 1; y/o (b) una VL que comprende
- 20 una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 3. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH
- 25 que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 2; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 4. En una modalidad del
- 30 anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 5;

y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 7. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 6; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 8. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 9; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 11. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 10; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 12. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 13; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 15. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión

al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 14; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 16. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80%, 81%, 82%, 83%, 84%, 85%, 86%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 23; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 24. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 25; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 26. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 27; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 28. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80,

81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 29; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 30. En una
5 modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ
10 ID NO: 31; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 % de identidad de secuencia con respecto a la SEQ ID NO: 32.

Además, en una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección
15 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 1, 2, 5, 6, 9, 10, 13, 14, 17, 19, 21, 23, 25, 27, 29 y 31; y/o (b) una VL que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 3, 4, 7, 8, 11, 12, 15, 16, 18, 20, 22, 24, 26, 28 y 30. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al
20 antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 1; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 3. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el
25 presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 2; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 4. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido
30 en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 5; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 7. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta

Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 6; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 8. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 9; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 11. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 10; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 12. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 13; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 15. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 14; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 16. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 23; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 24. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 25; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 26. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno

de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 27; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 28. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 29; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 30. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 31; y/o (b) una VL que comprende una secuencia de aminoácidos establecida en la SEQ ID NO: 32.

Las CDR del anticuerpo anti-CD30L o del fragmento de unión al antígeno proporcionados en el presente documento también se proporcionan mediante las definiciones de CDR, como se describe en el presente documento (Kabat, Chothia, AbM, Contact, IMGT, and Aho), para las secuencias VH y VL proporcionadas. En consecuencia, en una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 de la correspondiente CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 de la secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 1; y/o (a) la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 de la correspondiente CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de la secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 3, donde las CDR se determinan mediante el esquema de numeración de Kabat, Chothia, AbM, Contact, IMGT o Aho. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 de la correspondiente CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 de la secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 2; y/o (a) la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 de la correspondiente CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de la secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 4, donde las CDR se determinan mediante el esquema de numeración de Kabat, Chothia, AbM, Contact, IMGT o Aho. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 de la correspondiente CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 de la secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 5; y/o (a) la CDR-

L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 de la correspondiente CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de la secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 7, donde las CDR se determinan mediante el esquema de numeración de Kabat, Chothia, AbM, Contact, IMGT o Aho. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 de la correspondiente CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 de la secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 6; y/o (a) la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 de la correspondiente CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de la secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 8, donde las CDR se determinan mediante el esquema de numeración de Kabat, Chothia, AbM, Contact, IMGT o Aho. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 de la correspondiente CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 de la secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 9; y/o (a) la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 de la correspondiente CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de la secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 11, donde las CDR se determinan mediante el esquema de numeración de Kabat, Chothia, AbM, Contact, IMGT o Aho. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 de la correspondiente CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 de la secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 10; y/o (a) la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 de la correspondiente CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de la secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 12, donde las CDR se determinan mediante el esquema de numeración de Kabat, Chothia, AbM, Contact, IMGT o Aho. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 de la correspondiente CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 de la secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 13; y/o (a) la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 de la correspondiente CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de la secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 15, donde las CDR se determinan mediante el esquema de numeración de Kabat, Chothia, AbM, Contact, IMGT o Aho. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) la CDR-H1, la CDR-H2 y la

CDR-H3 de la correspondiente CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 de la secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 14; y/o (a) la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 de la correspondiente CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de la secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 16, donde las CDR se determinan mediante el esquema de numeración de Kabat, Chothia, AbM, Contact, IMGT o Aho.

- 5 En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 de la correspondiente CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 de la secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 23; y/o (a) la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 de la correspondiente CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de la secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 24, donde las CDR se determinan mediante el esquema de numeración de Kabat, Chothia, AbM, Contact, IMGT o Aho.
- 10 En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 de la correspondiente CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 de la secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 25; y/o (a) la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 de la correspondiente CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de la secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 26, donde las CDR se determinan mediante el esquema de numeración de Kabat, Chothia, AbM, Contact, IMGT o Aho.
- 15 En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 de la correspondiente CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 de la secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 27; y/o (a) la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 de la correspondiente CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de la secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 28, donde las CDR se determinan mediante el esquema de numeración de Kabat, Chothia, AbM, Contact, IMGT o Aho.
- 20 En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 de la correspondiente CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 de la secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 29; y/o (a) la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 de la correspondiente CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de la secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 30, donde las CDR se determinan mediante el esquema de numeración de Kabat, Chothia, AbM, Contact, IMGT o Aho.
- 25 En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 de la correspondiente CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 de la secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 29; y/o (a) la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 de la correspondiente CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de la secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 30, donde las CDR se determinan mediante el esquema de numeración de Kabat, Chothia, AbM, Contact, IMGT o Aho.
- 30 En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o

fragmento de unión al antígeno de este comprende lo siguiente: (a) la CDR-H1, la CDR-H2 y la CDR-H3 de la correspondiente CDR-H1, CDR-H2 y CDR-H3 de la secuencia VH establecida en la SEQ ID NO: 31; y/o (a) la CDR-L1, la CDR-L2 y la CDR-L3 de la correspondiente CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3 de la secuencia VL establecida en la SEQ ID NO: 32, donde las CDR se determinan mediante el esquema de numeración de Kabat, Chothia, AbM, Contact, IMGT o Aho.

5 Tal como queda claro por las descripciones anteriores y siguientes, los anticuerpos anti-CD30L proporcionados en el presente documento pueden comprender además regiones constantes. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o

10 fragmento de unión al antígeno de este comprende además una región constante de la cadena pesada de inmunoglobulina. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende además una

15 región constante de la cadena ligera de inmunoglobulina. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende además una región constante de la cadena pesada de inmunoglobulina y una

20 región constante de la cadena ligera de inmunoglobulina. En una modalidad, la región constante de la cadena pesada es una región constante de la cadena pesada de IgG. En una modalidad, la región constante de la cadena ligera es una región constante de la cadena ligera de IgG. En una modalidad, la región constante de la cadena ligera es una región constante de la cadena kappa (κ). En una modalidad, la región constante de la cadena ligera es una región constante de la cadena lambda (λ). En una modalidad, la región constante de la cadena pesada es una región constante de la cadena pesada IgG1. En una modalidad, la región constante de la cadena pesada

25 es una región constante de la cadena pesada IgG2. En una modalidad, la región constante de la cadena pesada es una región constante de la cadena pesada IgG3. En una modalidad, la región constante de la cadena pesada es una región constante de la cadena pesada IgG4. En una modalidad, la región constante comprende una secuencia de aminoácidos que tiene aproximadamente el 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con respecto a

30 la secuencia de aminoácidos establecida por una cualquiera de las SEQ ID NO: 500 a 512. En una modalidad, la región constante comprende una secuencia de aminoácidos que tiene aproximadamente el 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99% de identidad de secuencia con respecto a la secuencia de aminoácidos establecida por una cualquiera de las SEQ ID NO: 500 a 512. En una modalidad, la región constante comprende la

secuencia de aminoácidos establecida por una cualquiera de las SEQ ID NO: 500 a 512. En una modalidad, la región constante comprende la secuencia de aminoácidos establecida por una cualquiera de la SEQ ID NO: 500. En una modalidad, la región constante comprende la secuencia de aminoácidos establecida por una cualquiera de la SEQ ID NO: 501. En una modalidad, la región constante comprende la secuencia de aminoácidos establecida por una cualquiera de la SEQ ID NO: 502. En una modalidad, la región constante comprende la secuencia de aminoácidos establecida por una cualquiera de la SEQ ID NO: 503. En una modalidad, la región constante comprende la secuencia de aminoácidos establecida por una cualquiera de la SEQ ID NO: 504. En una modalidad, la región constante comprende la secuencia de aminoácidos establecida por una cualquiera de la SEQ ID NO: 505. En una modalidad, la región constante comprende la secuencia de aminoácidos establecida por una cualquiera de la SEQ ID NO: 506. En una modalidad, la región constante comprende la secuencia de aminoácidos establecida por una cualquiera de la SEQ ID NO: 507. En una modalidad, la región constante comprende la secuencia de aminoácidos establecida por una cualquiera de la SEQ ID NO: 508. En una modalidad, la región constante comprende la secuencia de aminoácidos establecida por una cualquiera de la SEQ ID NO: 509. En una modalidad, la región constante comprende la secuencia de aminoácidos establecida por una cualquiera de la SEQ ID NO: 510. En una modalidad, la región constante comprende la secuencia de aminoácidos establecida por una cualquiera de la SEQ ID NO: 511. En una modalidad, la región constante comprende la secuencia de aminoácidos establecida por una cualquiera de la SEQ ID NO: 512.

El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este proporcionado en el presente documento puede tener diferentes propiedades funcionales como se describe en el presente documento, p. ej., en la Sección 5 (EJEMPLOS). En consecuencia, en una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este bloquea una interacción de unión entre CD30L y CD30. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este inhibe una interacción de unión entre CD30L y CD30. En una modalidad, la interacción entre CD30L y CD30 para evaluar el bloqueo o la inhibición se determina en un ensayo ELISA, un ensayo de unión a la célula con células que expresan CD30L, un ensayo KinExA o un ensayo de resonancia de plasmón superficial (SPR). En una modalidad, la interacción entre CD30L y CD30 para evaluar el bloqueo o la inhibición se determina en un ensayo ELISA. En una modalidad, la interacción entre CD30L y CD30 para evaluar el bloqueo o la inhibición se determina

en un ensayo de unión a la célula con células que expresan CD30L. En una modalidad, la interacción entre CD30L y CD30 para evaluar el bloqueo o la inhibición se determina en un ensayo KinExA. En una modalidad, la interacción entre CD30L y CD30 para evaluar el bloqueo o la inhibición se determina en un ensayo SPR.

5 Como se muestra en el Ejemplo 8, el anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento tiene alta especificidad de unión para el CD30L y se une específicamente al CD30L entre 6232 objetivos analizados. En consecuencia, en una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento
10 de unión al antígeno de este se une específicamente al CD30L. En algunas modalidades, el ensayo ELISA, SPR, KinExA y/o de unión a la célula con células que expresan CD30L es como se describe y se demuestra en la Sección 5 (EJEMPLOS) (p. ej., **Figuras 5A, 5F y 5G**).

Como se demuestra adicionalmente en el presente documento, p. ej., en la Sección 5 (EJEMPLOS), el anticuerpo anti-CD30L proporcionado en el presente documento puede bloquear
15 o inhibir la señalización de CD30 mediada por CD30L en ensayo basados en células. Dichos ensayos en células incluyen ensayos sobre células dobles con liberación de citocina (p. ej., IL-8). En resumen y utilizando la liberación de IL-8 como un ejemplo de la liberación de citocina, cuando se cocultivan con células que expresan CD30L (p. ej., linfocitos B16 que expresan CD30L humano o HEK293 que expresan CD30L de macaco cangrejero) las células K299 CD30+ liberan
20 IL-8 tras la unión y la estimulación con las células que expresan CD30L con las que se cocultivaron (**Figura 5J**). El bloqueo de la interacción CD30L-CD30 puede reducir proporcionalmente la liberación de IL-8 y, de este modo, la cantidad de IL-8 liberado puede utilizarse como una lectura de la eficacia del bloqueo mediado por anticuerpos de las interacciones CD30L-CD30 entre las células cocultivadas.

25 En consecuencia, en una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este inhibe la secreción de interleucina-8 en un ensayo basado en células. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta
30 Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este inhibe la secreción de interleucina-6 en un ensayo basado en células. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este inhibe la secreción de interleucina-8 y de interleucina-6 en un ensayo basado en células. En una

modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este bloquea la secreción de interleucina-8 en un ensayo basado en células. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este bloquea la secreción de interleucina-6 en un ensayo basado en células. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este bloquea la secreción de interleucina-8 y de interleucina-6 en un ensayo basado en células. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), tal como los de este párrafo, el ensayo basado en células es un ensayo sobre células dobles que expresan CD30 y células que expresan CD30L.

La divulgación demostrada en la Sección 5 (EJEMPLOS) demuestra que el anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno se une a CD30L con una gran afinidad de unión y bloquea CD30L con gran eficacia. En consecuencia, en una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), tal como los de este párrafo, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este se une a CD30L con una constante de equilibrio de disociación (K_D) de no más de 60, no más de 65, no más de 70, no más de 75, no más de 80, no más de 85, no más de 90, no más de 95, no más de 100, no más de 105, no más de 110, no más de 115, no más de 120, no más de 125, no más de 130, no más de 135, no más de 140, no más de 145, no más de 150, no más de 155, no más de 160, no más de 165, no más de 170, no más de 175, no más de 180, no más de 185, no más de 190, no más de 195, no más de 200, no más de 250, no más de 300, no más de 350, no más de 400, no más de 450, no más de 500, no más de 550, no más de 600, no más de 650, no más de 700, no más de 750, no más de 800, no más de 850, no más de 900, no más de 950 o no más de 1000 pM. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), tal como los de este párrafo, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este se une a CD30L con una constante de equilibrio de disociación (K_D) de aproximadamente 60, aproximadamente 65, aproximadamente 70, aproximadamente 75, aproximadamente 80, aproximadamente 85, aproximadamente 90, aproximadamente 95, aproximadamente 100, aproximadamente 105, aproximadamente 110, aproximadamente 115,

aproximadamente 120, aproximadamente 125, aproximadamente 130, aproximadamente 135, aproximadamente 140, aproximadamente 145, aproximadamente 150, aproximadamente 155, aproximadamente 160, aproximadamente 165, aproximadamente 170, aproximadamente 175, aproximadamente 180, aproximadamente 185, aproximadamente 190, aproximadamente 195, aproximadamente 200, aproximadamente 250, aproximadamente 300, aproximadamente 350, aproximadamente 400, aproximadamente 450, aproximadamente 500, aproximadamente 550, aproximadamente 600, aproximadamente 650, aproximadamente 700, aproximadamente 750, aproximadamente 800, aproximadamente 850, aproximadamente 900, aproximadamente 950 o aproximadamente 1000 pM. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), tal como los de este párrafo, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a CD30L con una K_D de no más de 90,5 pM. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), tal como los de este párrafo, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a CD30L con una K_D de no más de 125 pM. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), tal como los de este párrafo, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a CD30L con una K_D de no más de 65,4 pM. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), tal como los de este párrafo, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a CD30L con una K_D de no más de 122 pM. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), tal como los de este párrafo, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a CD30L con una K_D de no más de 51,3 pM. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), tal como los de este párrafo, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a CD30L con una K_D de no más de 244 pM. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), tal como los de este párrafo, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a CD30L con una K_D de aproximadamente 90,5 pM. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), tal como los de este párrafo, el anticuerpo o

fragmento de unión al antígeno de este se une a CD30L con una K_D de aproximadamente 125 pM. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), tal como los de este párrafo, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a CD30L con una K_D de aproximadamente 64,5 pM. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), tal como los de este párrafo, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a CD30L con una K_D de aproximadamente 122 pM. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), tal como los de este párrafo, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a CD30L con una K_D de aproximadamente 51,3 pM. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), tal como los de este párrafo, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a CD30L con una K_D de aproximadamente 244 pM. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), tal como los de este párrafo, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a CD30L con una K_D de aproximadamente 65 a aproximadamente 125 pM. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), tales como los de este párrafo, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno de este se une a CD30L con una K_D de aproximadamente 50 pM a aproximadamente 140 pM, de aproximadamente 55 pM a aproximadamente 135 pM, de aproximadamente 60 pM a aproximadamente 130 pM, de aproximadamente 65 pM a aproximadamente 125 pM, de aproximadamente 70 pM a aproximadamente 120 pM, de aproximadamente 75 pM a aproximadamente 115 pM, de aproximadamente 80 pM a aproximadamente 110 pM, de aproximadamente 85 pM a aproximadamente 105 pM, de aproximadamente 90 pM a aproximadamente 100 pM o de aproximadamente 95 pM a aproximadamente 100 pM. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), tal como los de este párrafo, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a CD30L con una K_D de aproximadamente 51 a aproximadamente 244 pM. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), tal como los de este párrafo, el anticuerpo o el

- fragmento de unión al antígeno de este se une a CD30L con una K_D de aproximadamente 50 a aproximadamente 250 pM, de aproximadamente 51 a aproximadamente 244 pM, de aproximadamente 55 a aproximadamente 240 pM, de aproximadamente 60 a aproximadamente 235 pM, de aproximadamente 65 a aproximadamente 230 pM, de aproximadamente 70 a aproximadamente 225 pM, de aproximadamente 75 a aproximadamente 220 pM, de aproximadamente 80 a aproximadamente 215 pM, de aproximadamente 80 a aproximadamente 210 pM, de aproximadamente 85 a aproximadamente 205 pM, de aproximadamente 90 a aproximadamente 200 pM, de aproximadamente 95 a aproximadamente 195 pM, de aproximadamente 100 a aproximadamente 190 pM, de aproximadamente 105 a aproximadamente 185 pM, de aproximadamente 110 a aproximadamente 180 pM, de aproximadamente 115 a aproximadamente 175 pM, de aproximadamente 120 a aproximadamente 170 pM, de aproximadamente 125 a aproximadamente 165 pM, de aproximadamente 130 a aproximadamente 160 pM, de aproximadamente 135 a aproximadamente 155 pM o de aproximadamente 140 a aproximadamente 150 pM.
- Adicionalmente, en una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), tales como los de este párrafo, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a CD30L con una constante de tasa de asociación (k_{on}) de al menos $0,1 \times 10^6$, al menos $0,2 \times 10^6$, al menos $0,3 \times 10^6$, al menos $0,4 \times 10^6$, al menos $0,5 \times 10^6$, al menos $0,6 \times 10^6$, al menos $0,7 \times 10^6$, al menos $0,8 \times 10^6$, al menos $0,9 \times 10^6$, al menos $1,0 \times 10^6$, al menos $1,1 \times 10^6$, al menos $1,2 \times 10^6$, al menos $1,3 \times 10^6$, al menos $1,4 \times 10^6$, al menos $1,5 \times 10^6$, al menos $1,55 \times 10^6$, al menos $1,56 \times 10^6$, al menos $1,57 \times 10^6$, al menos $1,58 \times 10^6$, al menos $1,59 \times 10^6$, al menos $1,60 \times 10^6$, al menos $1,61 \times 10^6$, al menos $1,62 \times 10^6$, al menos $1,63 \times 10^6$, al menos $1,64 \times 10^6$, al menos $1,65 \times 10^6$, al menos $1,66 \times 10^6$, al menos $1,67 \times 10^6$, al menos $1,68 \times 10^6$, al menos $1,69 \times 10^6$, al menos $1,7 \times 10^6$, al menos $1,8 \times 10^6$, al menos $1,9 \times 10^6$, al menos $2,0 \times 10^6$, al menos $2,1 \times 10^6$, al menos $2,2 \times 10^6$, al menos $2,3 \times 10^6$, al menos $2,4 \times 10^6$, al menos $2,5 \times 10^6$, al menos $2,6 \times 10^6$, al menos $2,7 \times 10^6$, al menos $2,8 \times 10^6$, al menos $2,9 \times 10^6$, al menos $3,0 \times 10^6$ o al menos $3,1 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{S}^{-1}$. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), tales como los de este párrafo, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a CD30L con una constante de tasa de asociación (k_{on}) de aproximadamente $0,1 \times 10^6$, aproximadamente $0,2 \times 10^6$, aproximadamente $0,3 \times 10^6$, aproximadamente $0,4 \times 10^6$, aproximadamente $0,5 \times 10^6$, aproximadamente $0,6 \times 10^6$, aproximadamente $0,7 \times 10^6$, aproximadamente $0,8 \times 10^6$, aproximadamente $0,9 \times 10^6$,

aproximadamente $1,0 \times 10^6$, aproximadamente $1,1 \times 10^6$, aproximadamente $1,2 \times 10^6$,
aproximadamente $1,3 \times 10^6$, aproximadamente $1,4 \times 10^6$, aproximadamente $1,5 \times 10^6$,
aproximadamente $1,55 \times 10^6$, aproximadamente $1,56 \times 10^6$, aproximadamente $1,57 \times 10^6$,
aproximadamente $1,58 \times 10^6$, aproximadamente $1,59 \times 10^6$, aproximadamente $1,60 \times 10^6$,
5 aproximadamente $1,61 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{S}^{-1}$, aproximadamente $1,62 \times 10^6$, aproximadamente $1,63 \times 10^6$,
aproximadamente $1,64 \times 10^6$, aproximadamente $1,65 \times 10^6$, aproximadamente $1,66 \times 10^6$,
aproximadamente $1,67 \times 10^6$, aproximadamente $1,68 \times 10^6$, aproximadamente $1,69 \times 10^6$,
aproximadamente $1,7 \times 10^6$, aproximadamente $1,8 \times 10^6$, aproximadamente $1,9 \times 10^6$,
aproximadamente $2,0 \times 10^6$, aproximadamente $2,1 \times 10^6$, aproximadamente $2,2 \times 10^6$,
10 aproximadamente $2,3 \times 10^6$, aproximadamente $2,4 \times 10^6$, aproximadamente $2,5 \times 10^6$,
aproximadamente $2,6 \times 10^6$, aproximadamente $2,7 \times 10^6$, aproximadamente $2,8 \times 10^6$,
aproximadamente $2,9 \times 10^6$, aproximadamente $3,0 \times 10^6$ o aproximadamente $3,1 \times 10^6$. En una
modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el
presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), tales como los de
este párrafo, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a CD30L con una
15 constante de tasa de asociación (k_{on}) de aproximadamente $1,54 \times 10^6$ a aproximadamente
 $1,55 \times 10^6$, de aproximadamente $1,53 \times 10^6$ a aproximadamente $1,56 \times 10^6$, de aproximadamente
 $1,52 \times 10^6$ a aproximadamente $1,57 \times 10^6$, de aproximadamente $1,53 \times 10^6$ a aproximadamente
 $1,58 \times 10^6$, de aproximadamente $1,52 \times 10^6$ a aproximadamente $1,59 \times 10^6$, de aproximadamente
20 $1,51 \times 10^6$ a aproximadamente $1,60 \times 10^6$ o de aproximadamente $1,5 \times 10^6$ a aproximadamente
 $1,61 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{S}^{-1}$. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno
proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección
4.1), tales como los de este párrafo, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se
une a CD30L con una constante de tasa de asociación (k_{on}) de aproximadamente $2,5 \times 10^6$ a
25 aproximadamente $3,8 \times 10^6$, de aproximadamente $2,4 \times 10^6$ a aproximadamente $3,9 \times 10^6$, de
aproximadamente $2,45 \times 10^6$ a aproximadamente $3,89 \times 10^6$, de aproximadamente $2,6 \times 10^6$ a
aproximadamente $3,7 \times 10^6$, de aproximadamente $2,7 \times 10^6$ a aproximadamente $3,6 \times 10^6$, de
aproximadamente $2,8 \times 10^6$ a aproximadamente $3,5 \times 10^6$, de aproximadamente $2,9 \times 10^6$ a
aproximadamente $3,4 \times 10^6$, de aproximadamente $3,0 \times 10^6$ a aproximadamente $3,3 \times 10^6$ o de
30 aproximadamente $3,1 \times 10^6$ a aproximadamente $3,2 \times 10^6$, $\text{M}^{-1}\text{S}^{-1}$.

Además, en una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno
proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección
4.1), tales como los de este párrafo, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se
une a CD30L con una constante de tasa de asociación (k_{off}) de no más de $1,4 \times 10^{-4}$, no más de

- 1,41 × 10⁻⁴, no más de 1,5 × 10⁻⁴, no más de 1,6 × 10⁻⁴, no más de 1,7 × 10⁻⁴, no más de 1,8 × 10⁻⁴, no más de 1,9 × 10⁻⁴, no más de 2,0 × 10⁻⁴, no más de 2,1 × 10⁻⁴, no más de 2,2 × 10⁻⁴, no más de 2,3 × 10⁻⁴, no más de 2,4 × 10⁻⁴, no más de 2,5 × 10⁻⁴, no más de 2,6 × 10⁻⁴, no más de 2,7 × 10⁻⁴, no más de 2,8 × 10⁻⁴, no más de 2,9 × 10⁻⁴, no más de 3,0 × 10⁻⁴, no más de 3,1 × 10⁻⁴, no más de 3,2 × 10⁻⁴, no más de 3,3 × 10⁻⁴, no más de 3,4 × 10⁻⁴, no más de 3,5 × 10⁻⁴, no más de 3,6 × 10⁻⁴, no más de 3,7 × 10⁻⁴, no más de 3,78 × 10⁻⁴ o no más de 3,8 × 10⁻⁴ S⁻¹. En una modalidad del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno de este proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), tal como los de este párrafo, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a CD30L con una constante de tasa de disociación (k_{off}) de aproximadamente 1,4 × 10⁻⁴, aproximadamente 1,41 × 10⁻⁴, aproximadamente 1,5 × 10⁻⁴, aproximadamente 1,6 × 10⁻⁴, aproximadamente 1,7 × 10⁻⁴, aproximadamente 1,8 × 10⁻⁴, aproximadamente 1,9 × 10⁻⁴, aproximadamente 2,0 × 10⁻⁴, aproximadamente 2,1 × 10⁻⁴, aproximadamente 2,2 × 10⁻⁴, aproximadamente 2,3 × 10⁻⁴, aproximadamente 2,4 × 10⁻⁴, aproximadamente 2,5 × 10⁻⁴, aproximadamente 2,6 × 10⁻⁴, aproximadamente 2,7 × 10⁻⁴, aproximadamente 2,8 × 10⁻⁴, aproximadamente 2,9 × 10⁻⁴, aproximadamente 3,0 × 10⁻⁴, aproximadamente 3,1 × 10⁻⁴, aproximadamente 3,2 × 10⁻⁴, aproximadamente 3,3 × 10⁻⁴, aproximadamente 3,4 × 10⁻⁴, aproximadamente 3,5 × 10⁻⁴ S⁻¹, aproximadamente 3,6 × 10⁻⁴, aproximadamente 3,7 × 10⁻⁴, aproximadamente 3,78 × 10⁻⁴ o aproximadamente 3,8 × 10⁻⁴.
- La divulgación demuestra que el anticuerpo anti-CD30L proporcionado en el presente documento se une a un CD30L humano, a un CD30L de macaco cangrejero o a un CD30L humano y de macaco cangrejero. En algunas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a un CD30L humano.
- En algunas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a un CD30L de macaco cangrejero. En algunas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une a un CD30L humano y de macaco cangrejero. En algunas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une específicamente a un CD30L humano. En algunas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al

antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une específicamente a un CD30L de macaco cangrejero. En algunas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este se une específicamente a un CD30L humano y de macaco cangrejero.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que se une a CD30L, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100-139; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 179 (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 379; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 109; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 149; (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 189; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 309; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 349; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 389.

En determinadas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 104; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 144; (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 184; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300

a 304; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 344; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 384.

En determinadas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este

- 5 comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 105 a 109; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 145 a 149; (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 185 a 189; (d) una CDR-L1 que
10 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 305 a 309; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 345 a 349; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 385 a 389.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende

- 15 una cadena pesada de región variable de inmunoglobulina y una cadena ligera de región variable de inmunoglobulina, donde: (a) la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2; y/o (b) la cadena ligera de región variable de inmunoglobulina comprende
20 una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4.

En determinadas modalidades, la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2. En determinadas modalidades, la

- 25 cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2. En determinadas modalidades, la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene a lo sumo
30 aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2. En determinadas modalidades, la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2 a aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2, aproximadamente 90% de identidad

de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2 a aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2, aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2 a aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2, aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2 a aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2, aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2 a aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2 a aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2 a aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2, aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2 a aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2, aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2 a aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2, aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2, aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2 a aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2, aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2, o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2. En determinadas modalidades, la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2, aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2, aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de

las SEQ ID NO: 1 y 2, aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2, o aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2.

En determinadas modalidades, la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina

- 5 comprende una secuencia de aminoácidos que tiene aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4. En determinadas modalidades, la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una
- 10 cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4. En determinadas modalidades, la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene a lo sumo aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4. En determinadas modalidades, la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene aproximadamente 90%
- 15 de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4 a aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4, aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4 a aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4,
- 20 aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4 a aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4, aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4 a aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4, aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO:
- 25 3 y 4, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4 a aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4 a aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4 a aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las
- 30 SEQ ID NO: 3 y 4, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4, aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4 a aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera

- de las SEQ ID NO: 3 y 4, aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4 a aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4, aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4, aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4 a aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4, aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4, o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4. En determinadas modalidades, la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4, aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4, aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4, aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4, o aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4.
- En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 110 a 119; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 150 a 159 (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 190 a 199; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 310 a 319; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 350 a 359; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 390 a 399.
- En determinadas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 110 a 114; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 150 a 154 (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de

aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 190 a 194; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 310 a 314; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 350 a 354; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 390 a 394.

En determinadas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos

establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 115 a 119; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 155 a 159 (c)

una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 195 a 199; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 315 a 319; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 355 a 359; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de

aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 395 a 399.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende una cadena pesada de región variable de inmunoglobulina y una cadena ligera de región variable de inmunoglobulina, donde: (a) la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos

aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 5 y 6; y/o (b) la cadena ligera de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8.

En determinadas modalidades, la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina

comprende una secuencia de aminoácidos que tiene aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 5 y 6 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 5 y 6. En determinadas modalidades, la

cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una

cualquiera de las SEQ ID NO: 5 y 6. En determinadas modalidades, la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene a lo sumo aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 5 y 6. En determinadas modalidades, la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene aproximadamente 90% de identidad de

secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 5 y 6 a aproximadamente 95% de identidad
 de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 5 y 6, aproximadamente 90% de identidad
 de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 5 y 6 a aproximadamente 97% de
 identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 5 y 6, aproximadamente 90% de
 5 identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 5 y 6 a aproximadamente 98%
 de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 5 y 6, aproximadamente 90%
 de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 5 y 6 a aproximadamente
 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 5 y 6, aproximadamente
 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 5 y 6 a
 10 aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 5 y
 6, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 5 y
 6 a aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 5
 y 6, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 5
 y 6 a aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO:
 15 5 y 6, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO:
 5 y 6 a aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID
 NO: 5 y 6, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID
 NO: 5 y 6 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ
 ID NO: 5 y 6, aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ
 20 ID NO: 5 y 6 a aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las
 SEQ ID NO: 5 y 6, aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las
 SEQ ID NO: 5 y 6 a aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de
 las SEQ ID NO: 5 y 6, aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de
 las SEQ ID NO: 5 y 6 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera
 25 de las SEQ ID NO: 5 y 6, aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera
 de las SEQ ID NO: 5 y 6 a aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una
 cualquiera de las SEQ ID NO: 5 y 6, aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una
 cualquiera de las SEQ ID NO: 5 y 6 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con
 una cualquiera de las SEQ ID NO: 5 y 6, o aproximadamente 99% de identidad de secuencia
 30 con una cualquiera de las SEQ ID NO: 5 y 6 a aproximadamente 100% de identidad de
 secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 5 y 6. En determinadas modalidades, la
 cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de
 aminoácidos que tiene aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de
 las SEQ ID NO: 5 y 6, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de

las SEQ ID NO: 5 y 6, aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 5 y 6, aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 5 y 6, aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 5 y 6, o aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 5 y 6.

En determinadas modalidades, la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8. En determinadas modalidades, la

región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8. En determinadas modalidades, la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene a lo sumo aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID

NO: 7 y 8. En determinadas modalidades, la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8 a aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8, aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8 a

aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8, aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8 a aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8, aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8 a aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7

y 8, aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8 a aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID

NO: 7 y 8, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8 a aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8 a aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de

las SEQ ID NO: 7 y 8, aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8 a aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8, aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8 a aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8, aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8, aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8 a aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8, aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8, o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8. En determinadas modalidades, la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8, aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8, aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8, aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8, o aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 120 a 129; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 160 a 169 (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 200 a 209; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 320 a 329; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 360 a 369; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 400 a 409.

En determinadas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 120 a 124; (b) una CDR-H2 que comprende

la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 160 a 164 (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 200 a 204; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 320 a 324; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 360 a 364; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 400 a 404.

En determinadas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos

establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 125 a 129; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 165 a 169 (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 205 a 209; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 325 a 329; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 365 a 369; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 405 a 409.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende una cadena pesada de región variable de inmunoglobulina y una cadena ligera de región

variable de inmunoglobulina, donde: (a) la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10; y/o (b) la cadena ligera de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12.

En determinadas modalidades, la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10. En determinadas modalidades, la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10. En determinadas modalidades, la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene a lo sumo aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID

NO: 9 y 10. En determinadas modalidades, la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10 a aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10,

5 aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10 a aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10, aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10 a aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10, aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID

10 NO: 9 y 10 a aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10, aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10 a aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una

15 cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10 a aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10 a aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10, aproximadamente 95% de

20 identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10, aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10 a

aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10, aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10 a aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10, aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID

25 NO: 9 y 10 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10, aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10 a aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10, aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10, o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10. En determinadas modalidades, la cadena pesada

30

de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10, aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10, aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10, aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10, o aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10.

En determinadas modalidades, la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina

comprende una secuencia de aminoácidos que tiene aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12. En determinadas

modalidades, la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90% de identidad de

secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12. En determinadas modalidades, la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de

aminoácidos que tiene a lo sumo aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12. En determinadas modalidades, la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene

aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12 a aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12, aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID

NO: 11 y 12 a aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12, aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las

SEQ ID NO: 11 y 12 a aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12, aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12 a aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12, aproximadamente 90% de identidad de secuencia con

una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia

con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12 a aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12 a aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12, aproximadamente

95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12 a
aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y
12, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11
y 12 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID
5 NO: 11 y 12, aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ
ID NO: 11 y 12 a aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las
SEQ ID NO: 11 y 12, aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de
las SEQ ID NO: 11 y 12 a aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera
de las SEQ ID NO: 11 y 12, aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una
10 cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con
una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12, aproximadamente 98% de identidad de secuencia
con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12 a aproximadamente 99% de identidad de
secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12, aproximadamente 98% de identidad
de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12 a aproximadamente 100% de
15 identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12, o aproximadamente
99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12 a
aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y
12. En determinadas modalidades, la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina
comprende una secuencia de aminoácidos que tiene aproximadamente 90% de identidad de
20 secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12, aproximadamente 95% de identidad
de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12, aproximadamente 97% de
identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12, aproximadamente 98%
de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12, aproximadamente
99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12, o
25 aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y
12.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende:
(a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de
las SEQ ID NO: 130 a 139; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos
30 establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 170 a 179 (c) una CDR3 de la cadena pesada
(CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una
cualquiera de las SEQ ID NO: 210 a 219; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de
aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 330 a 339; (e) una CDR-L2 que
comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 370

a 379; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 410 a 419.

En determinadas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos

5 establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 130 a 134; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 170 a 174 (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 210 a 214; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 330
10 a 334; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 370 a 374; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 410 a 414.

En determinadas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este comprende lo siguiente: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos

15 establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 135 a 139; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 175 a 179 (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 215 a 219; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 335
20 a 339; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 375 a 379; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 415 a 419.

En algunas modalidades, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende una cadena pesada de región variable de inmunoglobulina y una cadena ligera de región

25 variable de inmunoglobulina, donde: (a) la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14; y/o (b) la cadena ligera de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98,
30 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16.

En determinadas modalidades, la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14. En determinadas

modalidades, la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14. En determinadas modalidades, la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene a lo sumo aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14. En determinadas modalidades, la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14 a aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14, aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14 a aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14, aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14 a aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14, aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14 a aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14, aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14 a aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14 a aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14, aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14, aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14 a aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14, aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14, aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14 a aproximadamente 99% de identidad de

- secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14, aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14, o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14 a
- 5 aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14. En determinadas modalidades, la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14, aproximadamente 97% de
- 10 identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14, aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14, aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14, o aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14.
- 15 En determinadas modalidades, la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16. En determinadas modalidades, la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina comprende una
- 20 secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16. En determinadas modalidades, la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene a lo sumo aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16. En determinadas modalidades, la región variable de la
- 25 cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16 a aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16, aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16 a aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ
- 30 ID NO: 15 y 16, aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16 a aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16, aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16 a aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16, aproximadamente 90% de identidad de secuencia con

una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16 a aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16 a aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16 a aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16, aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16 a aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16, aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16 a aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16, aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16, aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16 a aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16, aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16, o aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16 a aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16. En determinadas modalidades, la región variable de la cadena ligera de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene aproximadamente 90% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16, aproximadamente 95% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16, aproximadamente 97% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16, aproximadamente 98% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16, aproximadamente 99% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16, o aproximadamente 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16.

En algunas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección

4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es un anticuerpo recombinante o un fragmento de unión al antígeno de este.

En determinadas modalidades del anticuerpo anti-CD30L o fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección

5 4.1), el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este es un anticuerpo aislado o un fragmento de unión al antígeno de este.

En un aspecto adicional, en el presente documento, se proporciona un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que se une a un epítipo del CD30L humano reconocido por un anticuerpo anti-CD30L o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1, tal como los párrafos anteriores).

En otro aspecto, en el presente documento, se proporciona un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este que compite por la unión al CD30L humano con un anticuerpo anti-CD30L o un fragmento de unión al antígeno proporcionado en el presente documento, incluido en la Sección 2 y en esta Sección (Sección 4.1, tal como los párrafos anteriores).

4.2 Reversiones de la línea germinal

En algunos casos, las reversiones de la línea germinal (por ejemplo, retromutaciones de una secuencia de anticuerpos a la secuencia de la línea germinal) son útiles para mejorar la seguridad, las propiedades farmacodinámicas y/o farmacocinéticas de los anticuerpos anti-CD30L. Por ejemplo, en determinados casos, las mutaciones con reversión de la línea germinal reducen la inmunogenia de un anticuerpo anti-CD30L manteniendo la capacidad de unirse a CD30L con alta afinidad y especificidad.

Generalmente, un gen de anticuerpo de la línea germinal o segmento de gen de anticuerpo de la línea germinal se refiere a una secuencia que codifica una inmunoglobulina presente en el genoma de un organismo, donde el genoma no está o no ha sido sometido a procesos mutacionales tales como hipermutación somática (por ejemplo, no ha experimentado un proceso de maduración que conduzca a reorganizaciones y mutaciones genéticas que expresen inmunoglobulinas específicas). Por lo tanto, en algunos casos, el gen de la línea germinal de la cadena pesada se refiere a un gen o fragmento de gen de anticuerpo de la línea germinal que codifica una cadena pesada de inmunoglobulina, que incluye un gen V (variable), un gen D (diversidad) y un gen J (de unión), y en determinados casos, el gen C (constante). De manera similar, en algunos casos, el gen de la línea germinal de la cadena ligera se refiere a un gen o fragmento de gen de anticuerpo de la línea germinal que codifica una cadena ligera de

inmunoglobulina, que incluye un gen V (variable), un gen J (de unión) y, en algunos casos, el gen C (constante). En algunos casos, la secuencia de aminoácidos codificada por el gen de anticuerpo de la línea germinal o el fragmento de gen de anticuerpo de la línea germinal también se conoce como secuencia de la línea germinal. En determinados casos, una

5 retromutación de secuencia de aminoácidos a una secuencia de aminoácidos de la línea germinal se refiere a o identifica una mutación de aminoácidos (por ejemplo, en una secuencia de aminoácidos de anticuerpo madurado) al aminoácido del aminoácido de la línea germinal (por ejemplo, en la secuencia de anticuerpos de la línea germinal). En determinados casos, la

10 identificación de un gen de anticuerpo de la línea germinal o fragmentos de gen de anticuerpo de la línea germinal y sus correspondientes secuencias de la línea germinal puede obtenerse o consultarse en una base de datos profesional (por ejemplo, IMGT, UNSWlg, NCBI o VBASE2). En consecuencia, en algunas modalidades, el anti-CD30L comprende una o más

15 retromutaciones de secuencia de aminoácidos a una secuencia de aminoácidos de la línea germinal. En determinadas modalidades, el anticuerpo recombinante o fragmento de unión al antígeno de este comprende una región variable de la cadena pesada y/o región variable de la cadena ligera que comprende aproximadamente 1 retromutación a una secuencia de la línea germinal a aproximadamente 20 retromutaciones a una secuencia de la línea germinal. En determinadas modalidades, el anticuerpo recombinante o fragmento de unión al antígeno de este comprende una región variable de la cadena pesada y/o región variable de la cadena ligera

20 que comprende al menos aproximadamente 1 retromutación a una secuencia de la línea germinal. En determinadas modalidades, el anticuerpo recombinante o fragmento de unión al antígeno de este comprende una región variable de la cadena pesada y/o región variable de la cadena ligera que comprende a lo sumo aproximadamente 20 retromutaciones a una secuencia de la línea germinal. En determinadas modalidades, el anticuerpo recombinante o fragmento de

25 unión al antígeno de este comprende una región variable de la cadena pesada y/o región variable de la cadena ligera que comprende aproximadamente 1 retromutación a una secuencia de la línea germinal a aproximadamente 2 retromutaciones a una secuencia de la línea germinal, aproximadamente 1 retromutación a una secuencia de la línea germinal a aproximadamente 3 retromutaciones a una secuencia de la línea germinal, aproximadamente 1

30 retromutación a una secuencia de la línea germinal a aproximadamente 4 retromutaciones a una secuencia de la línea germinal, aproximadamente 1 retromutación a una secuencia de la línea germinal a aproximadamente 5 retromutaciones a una secuencia de la línea germinal, aproximadamente 1 retromutación a una secuencia de la línea germinal a aproximadamente 10 retromutaciones a una secuencia de la línea germinal, aproximadamente 1 retromutación a una

[illegible]

a una secuencia de la línea germinal a aproximadamente 20 retromutaciones a una secuencia de la línea germinal, o aproximadamente 15 retromutaciones a una secuencia de la línea germinal a aproximadamente 20 retromutaciones a una secuencia de la línea germinal. En determinadas modalidades, el anticuerpo recombinante o fragmento de unión al antígeno de este comprende una región variable de la cadena pesada y/o región variable de la cadena ligera que comprende aproximadamente 1 retromutación a una secuencia de la línea germinal, aproximadamente 2 retromutaciones a una secuencia de la línea germinal, aproximadamente 3 retromutaciones a una secuencia de la línea germinal, aproximadamente 4 retromutaciones a una secuencia de la línea germinal, aproximadamente 5 retromutaciones a una secuencia de la línea germinal, aproximadamente 10 mutaciones a una secuencia de la línea germinal, aproximadamente 15 mutaciones a una secuencia de la línea germinal, o aproximadamente 20 mutaciones a una secuencia de la línea germinal.

En algunas modalidades, un anticuerpo recombinante o fragmento de unión al antígeno de este que comprende una cadena pesada de la región variable de las inmunoglobulinas y una cadena ligera de la región variable de las inmunoglobulinas como se establece en las SEQ ID NO: 1 y 3 comprende mutaciones de una o más secuencias de aminoácido de regreso hasta una secuencia de aminoácidos de la línea germinal y, por lo tanto, se obtiene una línea germinal revertida o un anticuerpo anti-CD30L perteneciente a una línea germinal. En determinadas modalidades, la línea germinal revertida o el anticuerpo anti-CD30L perteneciente a una línea germinal comprende la secuencia de aminoácidos como se establece en las SEQ ID NO: 2 y 4 o una secuencia de aminoácidos al menos 90, 95, 95, 96, 97, 98 o 99 por ciento idéntica a la secuencia de aminoácidos como se establece en las SEQ ID NO: 2 y 4.

En algunas modalidades, un anticuerpo recombinante o fragmento de unión al antígeno de este que comprende una cadena pesada de la región variable de las inmunoglobulinas y una cadena ligera de la región variable de las inmunoglobulinas como se establece en las SEQ ID NO: 5 y 7 comprende mutaciones de una o más secuencias de aminoácido de regreso hasta una secuencia de aminoácidos de la línea germinal y, por lo tanto, se obtiene una línea germinal revertida o un anticuerpo anti-CD30L perteneciente a una línea germinal. En determinadas modalidades, la línea germinal revertida o el anticuerpo anti-CD30L perteneciente a una línea germinal comprende la secuencia de aminoácidos como se establece en las SEQ ID NO: 6 y 8 o una secuencia de aminoácidos al menos 90, 95, 95, 96, 97, 98 o 99 por ciento idéntica a la secuencia de aminoácidos como se establece en las SEQ ID NO: 6 y 8.

En algunas modalidades, un anticuerpo recombinante o fragmento de unión al antígeno de este que comprende una cadena pesada de la región variable de las inmunoglobulinas y una cadena

ligera de la región variable de las inmunoglobulinas como se establece en las SEQ ID NO: 9 y 11 comprende mutaciones de una o más secuencias de aminoácido de regreso hasta una secuencia de aminoácidos de la línea germinal y, por lo tanto, se obtiene una línea germinal revertida o un anticuerpo anti-CD30L perteneciente a una línea germinal. En determinadas modalidades, la línea germinal revertida o el anticuerpo anti-CD30L perteneciente a una línea germinal comprende la secuencia de aminoácidos como se establece en las SEQ ID NO: 10 y 12 o una secuencia de aminoácidos al menos 90, 95, 95, 96, 97, 98 o 99 por ciento idéntica a la secuencia de aminoácidos como se establece en las SEQ ID NO: 10 y 12.

En algunas modalidades, un anticuerpo recombinante o fragmento de unión al antígeno de este que comprende una cadena pesada de la región variable de las inmunoglobulinas y una cadena ligera de la región variable de las inmunoglobulinas como se establece en las SEQ ID NO: 13 y 15 comprende mutaciones de una o más secuencias de aminoácido de regreso hasta una secuencia de aminoácidos de la línea germinal y, por lo tanto, se obtiene una línea germinal revertida o un anticuerpo anti-CD30L perteneciente a una línea germinal. En determinadas modalidades, la línea germinal revertida o el anticuerpo anti-CD30L perteneciente a una línea germinal comprende la secuencia de aminoácidos como se establece en las SEQ ID NO: 14 y 16 o una secuencia de aminoácidos al menos 90, 95, 95, 96, 97, 98 o 99 por ciento idéntica a la secuencia de aminoácidos como se establece en las SEQ ID NO: 14 y 16.

4.3 Diseño de la cisteína

En algunas instancias, porciones de tiol expuestas (por ejemplo, solvente expuesto) (por ejemplo, la porción de tiol de un residuo de aminoácidos de cisteína) contribuyen a la agregación de proteínas. Por ejemplo, los enlaces de disulfuro entre una o más proteínas pueden formarse como un resultado de oxidación de tiol. En determinadas instancias, la mutación de los residuos de cisteína expuestos (por ejemplo, la mutación de uno o más residuos disolventes de cisteína expuestos) tienen la ventaja de reducir la agregación de proteínas y, por lo tanto, de aumentar la solubilidad de proteínas.

Por lo general, la solubilidad se refiere a la capacidad de una proteína de permanecer dispersa dentro de una solución acuosa (por ejemplo, la cantidad de una especie de proteínas monomérica en una solución). En determinadas instancias, la solubilidad de una proteína en una formulación acuosa depende de la distribución apropiada de residuos de aminoácidos y, por lo tanto, la solubilidad puede, en determinadas instancias, correlacionarse con la producción de proteínas correctamente plegadas o la producción de proteínas que retienen. La función específica (por ejemplo, un anticuerpo unido a un antígeno). Los métodos para detectar un

aumento o una disminución en solubilidad de una proteína (por ejemplo, un anticuerpo) se conocen en la técnica (por ejemplo, mediante el uso de las técnicas HPLC de rutina, técnicas de dispersión de la luz dinámica, etc.).

Por consiguiente, en algunas modalidades, uno o más residuos de aminoácidos de cisteína de los anticuerpos anti-CD30L se mutan a un residuo de aminoácidos sin cisteína (por ejemplo, serina). En determinadas modalidades, el anticuerpo recombinante o el fragmento de unión al antígeno de este comprende una región variable de cadena pesada y/o una región variable de cadena ligera que comprende 1 residuo de cisteína que se muta a un residuo sin cisteína a 5 residuos de cisteína que se muta a un residuo sin cisteína. En determinadas modalidades, el anticuerpo recombinante o un fragmento de unión al antígeno de este comprende una región variable de cadena pesada y/o una región variable de cadena ligera que comprende al menos 1 residuo de cisteína que se muta a un residuo sin cisteína. En determinadas modalidades, el anticuerpo recombinante o un fragmento de unión al antígeno de este comprende una región variable de cadena pesada y/o una región variable de cadena ligera que comprende como mucho 5 residuos de cisteína que se muta a un residuo sin cisteína. En determinadas modalidades, el anticuerpo recombinante o el fragmento de unión al antígeno de este comprende una región variable de cadena pesada y/o una región variable de cadena ligera que comprende 1 residuo de cisteína que se muta a un residuo sin cisteína a 2 residuos de cisteína mutados a un residuo sin cisteína, 1 residuo de cisteína que se muta a un residuo sin cisteína a 3 residuos de cisteína mutados a un residuo sin cisteína, 1 residuo de cisteína que se muta a un residuo sin cisteína a 4 residuos de cisteína mutados a un residuo sin cisteína, 1 residuo de cisteína que se muta a un residuo sin cisteína a 5 residuos de cisteína mutados a un residuo sin cisteína, 2 residuos de cisteína a un residuo sin cisteína a 3 residuos de cisteína mutados a un residuo sin cisteína, 2 residuos de cisteína mutados a un residuo sin cisteína a 4 residuos de cisteína mutados a un residuo sin cisteína, 2 residuos de cisteína mutados a un residuo sin cisteína a 5 residuos de cisteína mutados a un residuo sin cisteína, 3 residuos de cisteína mutados a un residuo sin cisteína a 4 residuos de cisteína mutados a un residuo sin cisteína, 3 residuos de cisteína mutados a un residuo sin cisteína a 5 residuos de cisteína mutados a un residuo sin cisteína o 4 residuos de cisteína mutados a un residuo sin cisteína a 5 residuos de cisteína mutados a un residuo sin cisteína. En determinadas modalidades, el anticuerpo recombinante o fragmento de unión a antígeno de este comprende una región variable de cadena pesada y/o región de cadena ligera que comprende 1 residuo de cisteína que se muta a un residuo sin cisteína, 2 residuos de cisteína que se muta a un residuo sin cisteína, 3 residuos de cisteína que se mutan a un residuo sin cisteína, 4 residuos de cisteína que se mutan a un

residuo sin cisteína o 5 residuos de cisteína que se mutan a un residuo sin cisteína. En algunas modalidades, uno o más residuos de aminoácidos de cisteína del anticuerpo anti-CD30L como se establece en las SEQ ID NO: 1 a 16 se mutan a un residuo de aminoácidos sin cisteína.

4.4 Regiones constantes de Fc

- 5 Por lo general, la región de fragmento cristizable (Fc) o el dominio de un anticuerpo (por ejemplo, un anticuerpo anti-CD30L) media las funciones efectoras secuencia abajo por medio de su interacción con receptores Fc en células inmunitarias (por ejemplo, células inmunitarias innatas) o con la proteína complementaria C1q, la molécula de reconocimiento del sistema complementario. Asimismo, la interacción con los receptores Fc pueden llevar a la citólisis de
- 10 las células efectoras a través de una variedad de mecanismos efectores inmunitarios, que incluyen la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) y la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP) y la activación del complemento mediado por anticuerpos pueden derivar en la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC). Además, tanto las interacciones entre el receptor Fc y la activación del complemento
- 15 pueden ejercer una amplia serie de funciones inmunomoduladoras. Por consiguiente, en determinadas instancias, las mutaciones dentro de la región Fc que reducen, inhiben, aplacan y/o anulan la función mediada por Fc (por ejemplo ADCC, ADCP, CDC, etc.) de los anticuerpos anti-CD30L tienen la ventaja de reducir la activación inmunitaria que da como resultado la unión de un anticuerpo anti-CD30L a CD30L. En algunas
- 20 modalidades, se puede introducir una o más modificaciones de aminoácidos en la región Fc de un anticuerpo anti-CD30L y, por lo tanto, generar una variante de región Fc. Una región Fc puede comprender una región C-terminal de una cadena pesada de inmunoglobulina que comprende una región bisagra, dominio CH2, dominio CH3 o cualquier combinación de estos. Como se utiliza en el presente documento, una región Fc incluye regiones Fc de secuencia
- 25 nativa y regiones Fc variantes. La variante de la región Fc puede comprender una secuencia de la región Fc humana (p. ej., una región Fc de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 humana) que comprende una modificación de aminoácidos (p. ej., una sustitución, adición o delección) en una o más posiciones de aminoácidos.
- En algunas modalidades, los anticuerpos anti-CD30L de esta divulgación son variantes que
- 30 poseen algunas pero no todas las funciones efectoras, lo que los convierte en candidatos deseables para aplicaciones en las que la semivida del anticuerpo *in vivo* es importante, aunque determinadas funciones efectoras (tales como el complemento y ADCC) son innecesarias o perjudiciales. Se pueden realizar ensayos de citotoxicidad *in vitro* y/o *in vivo* para confirmar la reducción/disminución de las actividades de la CDC y/o ADCC. Por ejemplo, pueden realizarse

ensayos de unión al receptor Fc (FcR) para asegurar que el anticuerpo carece de unión de FcγR (y, en consecuencia, probablemente carece de actividad de la ADCC), pero conserva la capacidad de unión de FcRn. En algunas modalidades, los anticuerpos se analizan para determinar la unión a receptores Fcγ y al complemento C1q mediante un ensayo según ELISA, una citometría de flujo, SPR o mediante otros métodos para interrogar las interacciones entre proteínas y la afinidad. En algunas modalidades, los anticuerpos pueden analizarse para determinar las funciones efectoras reducidas, su capacidad para activar líneas celulares apropiadas o células inmunitarias humanas primarias *in vitro*, por ejemplo, mediante la evaluación de su capacidad para inducir la expresión de los marcadores de activación, secreción de citocinas/quimiocinas, proliferación o citólisis celular (p. ej. el uso de células efectoras etiquetadas).

En algunas modalidades, los anticuerpos anti-CD30L de esta divulgación poseen una función efectora reducida en comparación con una IgG humana. Por lo general, la función efectora se refiere a un evento biológico que es el resultado de la interacción de una región Fc de un anticuerpo con un receptor o ligando Fc. En determinadas instancias, las funciones efectoras no limitantes incluyen la unión de C1q, la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), la unión del receptor Fc, la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC), la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP), la secreción de citocinas, captación de antígenos mediada por complejos inmunitarios mediante células presentadoras de antígenos, la regulación descendente de los receptores de la superficie celular (por ejemplo, el receptor de linfocitos B) y activación de linfocitos B. En algunas modalidades, la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) se refiere a una reacción mediada por células, en la que las células citotóxicas no específicas que expresan receptores Fc (p. ej., células citolíticas naturales, neutrófilos, macrófagos) reconocen el anticuerpo unido en una célula efectora, lo que posteriormente causa lisis de la célula efectora. En algunas modalidades, la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) se refiere a la lisis de células efectoras en presencia del complemento, donde la vía de acción del complemento se inicia mediante la unión de C1q al anticuerpo unido al objetivo.

Algunas regiones Fc carecen naturalmente de una función efectora y algunas regiones Fc pueden comprender mutaciones que reducen las funciones efectoras. Por ejemplo, IgG4 posee una baja actividad de la ADCC y CDC e IgG2 posee una baja actividad de la ADCC.

En algunas modalidades, los anticuerpos anti-CD30L comprenden regiones Fc caracterizadas por la ADCC que se reduce en al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos

aproximadamente 70% o más en comparación con un anticuerpo que comprende una región Fc no variante, tal como, un anticuerpo con la misma identidad de secuencia, pero para las sustituciones que disminuyen la ADCC. La divulgación proporciona anticuerpos que comprenden regiones Fc caracterizadas por exhibir la CDC que se reduce en al menos

5 aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70% o más en comparación con un anticuerpo que comprende una región Fc no variante, es decir, un anticuerpo con la misma identidad de secuencia, pero para las sustituciones que disminuyen la CDC. En determinadas modalidades, los anticuerpos de esta divulgación tienen una función efectora reducida en

10 comparación con la IgG1 humana.

Los ejemplos no limitantes de mutaciones Fc en IgG1 que pueden reducir la ADCC y/o CDC incluyen sustituciones en una o más de las posiciones: 231, 232, 234, 235, 236, 237, 238, 239, 264, 265, 267, 269, 270, 297, 299, 318, 320, 322, 325, 327, 328, 329, 330, y 331 en IgG1, donde el sistema de numeración de la región constante es el del índice de la EU según lo

15 establecido por Kabat. En determinadas modalidades, los anticuerpos de esta divulgación tienen una función efectora reducida en comparación con la IgG1 humana.

En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución N297A, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc

20 de IgG1 que comprende una sustitución N297Q, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución N297D, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución D265A, según el sistema de numeración de EU. En

25 determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución S228P, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución L235A, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc

30 de IgG1 que comprende una sustitución L237A, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución L234A, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución E233P, según el sistema de numeración de EU. En

determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución L234V, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una delección C236, según el sistema de numeración de EU.

5 determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución P238A, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución A327Q, según el sistema de numeración de EU.

10 determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución P329A, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución P329G, según el sistema de numeración de EU.

15 determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución L235E, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución P331S, según el sistema de numeración de EU.

determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución L234F, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc

20 de IgG1 que comprende una sustitución 235G, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución 235Q, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución 235R, según el sistema de numeración de EU.

25 determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución 235S, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución 236F, según el sistema de numeración de EU.

determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc

30 de IgG1 que comprende una sustitución 236R, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución 237E, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución 237K, según el sistema de numeración de EU. En

[illegible]

[illegible]

determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución 293S, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución 301W, según el sistema de numeración de EU. En

5 determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución 304E, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución 311E, según el sistema de numeración de EU. En

10 determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución 311G, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución 311S, según el sistema de numeración de EU. En

determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución 316F, según el sistema de numeración de EU. En

15 determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución 327T, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución 328V, según el sistema de numeración de EU. En

determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución 329Y, según el sistema de numeración de EU. En

20 determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución 330R, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución 339E, según el sistema de numeración de EU. En

25 determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución 339L, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución 343I, según el sistema de numeración de EU. En

determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución 343V, según el sistema de numeración de EU. En

30 determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución 373A, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución 373G, según el sistema de numeración de EU. En

[illegible]

- determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución 440D, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución 440E, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución 440F, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución 440M, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución de región Fc 440T, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende una sustitución 440V, según el sistema de numeración de EU.
- En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc seleccionada de las secuencias representativas divulgadas en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Mutaciones que anulan la función efectora

Mutación(es)	Efecto
E233P	Disminuye la unión a FcγRI, II, III
S228P, L235E SPLE en IgG4	Disminuye la unión a FcγRI
L235E	Disminuye la unión a FcγRs
L234A, L235A	Disminuye la unión a FcγRI, II, III
L234A, L235A, G237A	Disminuye la unión a FcγRI, II, III, C1q
L234A, L235A, P329G	Disminuye la unión a FcγRI, II, III, C1q
L234F, L235E, P331S	Disminuye la unión a FcγRI, II, III, C1q
L234A, L235E, G237A	Disminuye la unión a FcγRI, II, III, C1q
L234A, L235E, G237A, P331S	Disminuye la unión a FcγRI, II, III, C1q
L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S, P331S (IgG1σ)	Disminuye la unión a FcγRI, IIa, IIb, IIIa
L234A, L235A, P329A	Disminuye la unión a FcγRI, II, III, C1q
G236R, L328R	Disminuye la unión a FcγRI, II, III
G237A	Disminuye la unión a FcγRII
F241A	Disminuye la unión a C1q
V264A	Disminuye la unión a C1q
D265A	Disminuye la unión a FcγRI, II, III
D265A, N297A	Disminuye la unión a FcγRI, II, III, C1q
D265A, N297G	Disminuye la unión a FcγRI, II, III, C1q
D270A	Disminuye la unión a C1q
N297A, G, D, Q	Eliminación de la glicosilación ligada a N Disminuye la unión a FcγRI, II, III, C1q
P329A, G, R	Disminuye la unión a C1q
A330L	Disminuye la unión a C1q

P331A, S	Disminución de la unión de C1q
IgG2	Disminuye la unión a FcγRs
IgG4	Disminuye la unión a FcγRs; No activa el sistema del complemento
S228P	Prevenir el intercambio de grupos de IgG4 Fab
S228P, F234A, L235A (IgG4)	Disminuye la unión a FcγRI, IIa, IIIa
Subclase cruzada IgG2-IgG4 (IgG2/G4)	Disminuye la unión a FcγRI, II, III, C1q
Subclase cruzada IgG2-IgG3	Disminuye la unión a FcγRs; Disminuye la unión a C1q
H268Q, V309L, A330S, P331S (IgG2m4)	Disminuye la unión a FcγRI, II, III, C1q
V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S, P331S (IgG2σ)	Disminuye la unión a FcγRI, IIa, IIb, IIIa, C1q
Glucosilación alta en manosa	Disminuye la unión a C1q

En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende E233P, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, un anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG4 que

5 comprende S228P y L235E. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende L235E, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende L234A y L235A, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante

10 comprende una región Fc de IgG1 que comprende L234A, L235A y G237A, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende L234A, L235A, P329G, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende L234F, L235E y P331S, según el sistema de

15 numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende L234A, L235E y G237A, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende L234A, L235E, G237A y P331S, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, un anticuerpo anti-CD30L

20 recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S y P331S (IgG1), según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende L234A, L235A y P329A, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc

25 de IgG1 que comprende G236R y L328R, según el sistema de numeración de EU. En

anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende V264A, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-

recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende D265A y N297A, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD301

recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende D270A, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante

región Fc de IgG1 que comprende N297G, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región

comprende N297Q, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el antígeno anti-CD381 recombinante comprende una región 1 o de IgG1 que

CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG1 que comprende F329G, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L

comprende una región FC de IgG1 que comprende A330L, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una

de IgG1 que comprende P331S, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG2. E

determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una region Fc

de IgG4. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG4 que comprende S228P, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG4 que comprende S228P, F234A y L235A, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, un anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de subclase cruzada de IgG2-IgG4 (IgG2/G4). En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de subclase cruzada de IgG2 e IgG3. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG2 que comprende H268Q, V309L, A330S y P331S, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, un anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG2 que comprende V234A, G237A, P238S, H268A, V309L, A330S y P331S, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, un anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de glucosilación alta en manosa.

En determinadas modalidades, un anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG4 que comprende una sustitución S228P, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG4 que comprende una sustitución A330S, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, un anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG4 que comprende una sustitución P331S, según el sistema de numeración de EU.

En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG2 que comprende una sustitución A330S, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG2 que comprende una sustitución P331S, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG2 que comprende una sustitución 234A, según el sistema de numeración de EU. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L recombinante comprende una región Fc de IgG2 que comprende una sustitución 237A, según el sistema de numeración de EU.

En algunas modalidades, la evaluación de la actividad de la ADCC de un anticuerpo anti-CD30L comprende añadir el anticuerpo a las células efectoras en combinación con células del efector inmunitarias, las cuales pueden ser activadas por los complejos de anticuerpos y antígenos, lo que da como resultado la citólisis de la célula efectora. La citólisis puede detectarse mediante la liberación de una etiqueta (p. ej., sustratos radiactivos, colorantes fluorescentes o proteínas intracelulares naturales) de las células lisadas. Las células efectoras útiles para tales ensayos incluyen células mononucleares de sangre periférica (PBMC) y células citolíticas naturales (NK).

Se describen ejemplos específicos de ensayos de la ADCC in vitro en Wisecarver et al., 1985 79:277-282; Bruggemann et al., 1987, J Exp Med 166:1351-1361; Wilkinson et al., 2001, J Immunol Methods 258:183-191; Patel et al., 1995 J Immunol Methods 184:29-38.

Alternativamente, o de manera adicional, la actividad de la ADCC del anticuerpo de interés
5 puede evaluarse in vivo, p. ej., en un modelo animal tal como el descrito en Clynes et al., 1998, PNAS USA 95:652-656.

En algunas modalidades, los anticuerpos que comprenden una región Fc en el presente documento presentan disminución de las actividades de ADCC en comparación con un anticuerpo no modificado (p. ej., un anticuerpo con IgG1 humana). En algunas modalidades, los anticuerpos en el presente documento presentan actividades de ADCC que son al menos 2
10 veces o al menos 3 veces o al menos 5 veces o al menos 10 veces o al menos 50 veces o al menos 100 veces inferiores a las de un anticuerpo no modificado. En algunas modalidades, los anticuerpos en el presente documento presentan actividades de ADCC que disminuyen al menos un 10% o al menos un 20% o al menos un 30% o al menos un 40% o al menos un 50%
15 o al menos un 60% o al menos un 70% o al menos un 80% o al menos un 90% o al menos un 100% o al menos un 200% o al menos un 300% o al menos un 400% o al menos un 500% respecto de un anticuerpo no modificado. En determinadas modalidades, los anticuerpos en el presente documento no tienen actividad de ADCC detectable. En determinadas modalidades, la reducción y/o el aplacamiento de la actividad de ADCC se puede atribuir a los anticuerpos de
20 afinidad reducida de la invención presentada para ligandos y/o receptores de Fc.

En algunas modalidades, se puede llevar a cabo una evaluación de la activación del complemento, un ensayo de CDC, conforme se describe en Gazzano-Santoro et al., 1996, J. Immunol. Methods, 202:163. En algunas modalidades, los anticuerpos que comprenden regiones Fc descritas en el presente documento presentan afinidades disminuidas con C1q
25 respecto de un anticuerpo no modificado (p. ej., IgG1 humana). En algunas modalidades, los anticuerpos en el presente documento presentan afinidades para el receptor de C1q que son al menos 2 veces o al menos 3 veces o al menos 5 veces o al menos 7 veces o al menos 10 veces o al menos 20 veces o al menos 30 veces o al menos 40 veces o al menos 50 veces o al menos 60 veces o al menos 70 veces o al menos 80 veces o al menos 90 veces o al menos
30 100 veces o al menos 200 veces inferiores que un anticuerpo no modificado. En algunas modalidades, los anticuerpos en el presente documento presentan afinidades para C1q que son al menos un 90%, al menos un 80%, al menos un 70%, al menos un 60%, al menos un 50%, al menos un 40%, al menos un 30%, al menos un 20%, al menos un 10% o al menos un 5% inferiores que un anticuerpo no modificado.

En algunas modalidades, los anticuerpos que comprenden regiones Fc descritas en el presente documento presentan disminución de las actividades de CDC en comparación con un anticuerpo no modificado (p. ej., IgG1 humana). En algunas modalidades, los anticuerpos en el presente documento presentan actividades de CDC que son al menos 2 veces o al menos 3 veces o al menos 5 veces o al menos 10 veces o al menos 50 veces o al menos 100 veces inferiores a las de un anticuerpo no modificado. En algunas modalidades, los anticuerpos en el presente documento presentan actividades de CDC que disminuyen al menos un 10% o al menos un 20% o al menos un 30% o al menos un 40% o al menos un 50% o al menos un 60% o al menos un 70% o al menos un 80% o al menos un 90% o al menos un 100% o al menos un 200% o al menos un 300% o al menos un 400% o al menos un 500% respecto de un anticuerpo no modificado. En determinadas modalidades, los anticuerpos en el presente documento presentan actividades de CDC no detectables. En algunas modalidades, la reducción y/o el aplacamiento de la actividad de CDC se puede atribuir a los anticuerpos de afinidad reducida de la invención presentada para ligandos y/o receptores de Fc.

Por consiguiente, en el presente documento se dan a conocer además y se describen los anticuerpos anti-CD30L que comprenden una región Fc variante (p. ej., que alberga mutaciones) que reduce la respuesta citotóxica (p. ej., ADCC o CDC) provocada por un anticuerpo anti-CD30L. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-CD30L que se describe en el presente documento comprende una región Fc que comprende la SEQ ID NO: 500 o una secuencia al menos aproximadamente 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la SEQ ID NO: 501. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-CD30L que se describe en el presente documento comprende una región Fc que comprende la SEQ ID NO: 501 o una secuencia de al menos aproximadamente 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la SEQ ID NO: 501. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-CD30L que se describe en el presente documento comprende una región Fc que comprende la SEQ ID NO: 502 o una secuencia de al menos aproximadamente 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la SEQ ID NO: 502. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-CD30L que se describe en el presente documento comprende una región Fc que comprende la SEQ ID NO: 503 o una secuencia de al menos aproximadamente 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la SEQ ID NO: 503. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-CD30L que se describe en el presente documento comprende una región Fc que comprende la SEQ ID NO: 504 o una secuencia al menos aproximadamente 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la SEQ ID NO: 504. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-CD30L que se describe en el presente documento

comprende una región Fc que comprende la SEQ ID NO: 505 o una secuencia de al menos aproximadamente 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la SEQ ID NO: 505. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-CD30L que se describe en el presente documento comprende una región Fc que comprende la SEQ ID NO: 506 o una secuencia de al menos aproximadamente 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la SEQ ID NO: 506. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-CD30L que se describe en el presente documento comprende una región Fc que comprende la SEQ ID NO: 507 o una secuencia de al menos aproximadamente 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la SEQ ID NO: 507. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-CD30L que se describe en el presente documento comprende una región Fc que comprende la SEQ ID NO: 508 o una secuencia de al menos aproximadamente 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la SEQ ID NO: 508. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-CD30L que se describe en el presente documento comprende una región Fc que comprende la SEQ ID NO: 509 o una secuencia de al menos aproximadamente 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la SEQ ID NO: 509. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-CD30L que se describe en el presente documento comprende una región Fc que comprende la SEQ ID NO: 510 o una secuencia de al menos aproximadamente 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la SEQ ID NO: 510. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-CD30L que se describe en el presente documento comprende una región Fc que comprende la SEQ ID NO: 511 o una secuencia de al menos aproximadamente 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la SEQ ID NO: 511. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-CD30L que se describe en el presente documento comprende una región Fc que comprende la SEQ ID NO: 512 o una secuencia de al menos aproximadamente 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% o 99% idéntica a la SEQ ID NO: 512.

En determinadas modalidades, el anticuerpo recombinante o fragmento de unión a antígeno de este comprende una región Fc variante (por ejemplo, que alberga mutaciones) que reduce la respuesta citotóxica (por ejemplo, ADCC o CDC) provocada por un anticuerpo anti-CD30L y donde el anticuerpo anti-CD30L comprende (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 109; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 149; (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 189; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las

SEQ ID NO: 300 a 309; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 349; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 389. En determinadas modalidades, el anticuerpo recombinante o el fragmento de unión al

5 antígeno de este comprende una región Fc variante (por ejemplo, que alberga mutaciones) que reduce la respuesta citotóxica (por ejemplo, ADCC o CDC) provocada por un anticuerpo anti-CD30L y donde el anticuerpo anti-CD30L comprende una cadena pesada de la región variable de las inmunoglobulinas y una cadena ligera de la región variable de las inmunoglobulinas, donde: (a) la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia

10 de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2; y/o (b) la cadena ligera de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L comprende una

15 región Fc que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en una cualquiera de las SEQ ID NO: 500 a 512 o una secuencia al menos aproximadamente 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 o 99% idéntica a las SEQ ID NO: 500 a 512. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L comprende una región Fc que comprende una o más de las mutaciones como se establece en la **Tabla 1**.

20 En determinadas modalidades, el anticuerpo recombinante o fragmento de unión a antígeno de este comprende una región Fc variante (por ejemplo, que alberga mutaciones) que reduce la respuesta citotóxica (por ejemplo, ADCC o CDC) provocada por un anticuerpo anti-CD30L y donde el anticuerpo anti-CD30L comprende (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 110 a 119; (b) una CDR-H2 que

25 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 150 a 159 (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 190 a 199; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 310 a 319; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos

30 establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 350 a 359; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 390 a 399. En determinadas modalidades, el anticuerpo recombinante o el fragmento de unión al antígeno de este comprende una región Fc variante (por ejemplo, que alberga mutaciones) que reduce la respuesta citotóxica (por ejemplo, ADCC o CDC) provocada por un anticuerpo anti-

CD30L y donde el anticuerpo anti-CD30L comprende una cadena pesada de la región variable de las inmunoglobulinas y una cadena ligera de la región variable de las inmunoglobulinas, donde: (a) la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 5 y 6; y/o (b) la cadena ligera de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L comprende una región Fc que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en una cualquiera de las SEQ ID NO: 500 a 512 o una secuencia al menos aproximadamente 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 o 99% idéntica a las SEQ ID NO: 500 a 512. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L comprende una región Fc que comprende una o más de las mutaciones como se establece en la **Tabla 1**.

En determinadas modalidades, el anticuerpo recombinante o fragmento de unión a antígeno de este comprende una región Fc variante (por ejemplo, que alberga mutaciones) que reduce la respuesta citotóxica (por ejemplo, ADCC o CDC) provocada por un anticuerpo anti-CD30L y donde el anticuerpo anti-CD30L comprende (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 120 a 129; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 160 a 169 (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 200 a 209; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 320 a 329; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 360 a 369; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 400 a 409. En determinadas modalidades, el anticuerpo recombinante o el fragmento de unión al antígeno de este comprende una región Fc variante (por ejemplo, que alberga mutaciones) que reduce la respuesta citotóxica (por ejemplo, ADCC o CDC) provocada por un anticuerpo anti-CD30L y donde el anticuerpo anti-CD30L comprende una cadena pesada de la región variable de las inmunoglobulinas y una cadena ligera de la región variable de las inmunoglobulinas, donde: (a) la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10; y/o (b) la cadena ligera de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos

aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L comprende una región Fc que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en una cualquiera de las SEQ ID NO: 500 a 512 o una secuencia al menos aproximadamente 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 o 99% idéntica a las SEQ ID NO: 500 a 512. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L comprende una región Fc que comprende una o más de las mutaciones como se establece en la **Tabla 1**.

En determinadas modalidades, el anticuerpo recombinante o fragmento de unión a antígeno de este comprende una región Fc variante (por ejemplo, que alberga mutaciones) que reduce la respuesta citotóxica (por ejemplo, ADCC o CDC) provocada por un anticuerpo anti-CD30L y donde el anticuerpo anti-CD30L comprende (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 130 a 139; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 170 a 179 (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 210 a 219; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 330 a 339; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 370 a 379; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 410 a 419. En determinadas modalidades, el anticuerpo recombinante o el fragmento de unión al antígeno de este comprende una región Fc variante (por ejemplo, que alberga mutaciones) que reduce la respuesta citotóxica (por ejemplo, ADCC o CDC) provocada por un anticuerpo anti-CD30L y donde el anticuerpo anti-CD30L comprende una cadena pesada de la región variable de las inmunoglobulinas y una cadena ligera de la región variable de las inmunoglobulinas, donde: (a) la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14; y/o (b) la cadena ligera de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16. En determinadas modalidades, el anticuerpo anti-CD30L comprende una región Fc que comprende una secuencia de aminoácidos como se establece en una cualquiera de las SEQ ID NO: 500 a 512 o una secuencia al menos aproximadamente 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98 o 99% idéntica a las SEQ ID NO: 500 a 512. En determinadas

modalidades, el anticuerpo anti-CD30L comprende una región Fc que comprende una o más de las mutaciones como se establece en la **Tabla 1**.

4.5 Composiciones farmacéuticas

5 Las composiciones que comprenden los anticuerpos anti-CD30L recombinantes o los fragmentos de unión al antígeno de este de la presente divulgación se incluyen en una composición farmacéutica que comprende uno o más excipientes, vehículos y diluyentes farmacéuticamente aceptables. Tal como se usa en el presente documento, el término “transportador farmacéuticamente aceptable” incluye cualquiera o todos los disolventes, medios
10 de dispersión, recubrimientos, tensioactivos, antioxidantes, conservantes, (p. ej., agentes antibacterianos, agentes antifúngicos) agentes isotónicos, agentes retardadores de la absorción, sales, conservantes, fármacos estabilizadores, aglutinantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes endulzantes, agentes aromatizantes, colorantes y similares, así como combinaciones de estos, tal como los conocerían los expertos en la técnica
15 (véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18.º Ed. Mack Printing Company, 1990, pág. 1289-1329). Excepto en la medida en que cualquier transportador sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas. En determinadas modalidades, los anticuerpos de la divulgación actual se administran en forma suspendida en una solución estéril. En determinadas modalidades, la solución comprende
20 aproximadamente 0,9% de NaCl. En determinadas modalidades, la solución comprende aproximadamente 5,0% de dextrosa. En determinadas modalidades, la solución comprende además uno o más de: amortiguadores, por ejemplo, acetato, citrato, histidina, succinato, fosfato, bicarbonato e hidroximetilaminometano (Tris), tensioactivos, por ejemplo, polisorbato 80 (Tween 80), polisorbato 20 (Tween 20) y poloxámero 188; poliol/disacáridos/polisacáridos, por
25 ejemplo, glucosa, dextrosa, manosa, manitol, sorbitol, sacarosa, trehalosa y dextrano 40; aminoácidos, por ejemplo, glicina o arginina; antioxidantes, por ejemplo, ácido ascórbico, metionina o agentes quelantes, por ejemplo, EDTA o EGTA.

En determinadas modalidades, los anticuerpos anti-CD30L de la presente divulgación se envían/almacenan liofilizados y reconstituidos antes de la administración. En determinadas
30 modalidades, las formulaciones de los anticuerpos liofilizados comprenden un agente volumétrico, tal como manitol, sorbitol, sacarosa, trehalosa, dextrano 40 o combinaciones de estos. La formulación de liofilización puede estar contenida en un vial que comprende un vaso u otro material no reactivo adecuado. Los anticuerpos cuando se formulan, sean o no reconstituidos, pueden amortiguarse con un determinado pH, generalmente menor que 8,0. En

determinadas modalidades, el pH puede estar entre 4,5 y 7,5; 4,5 y 6,0; 4,5 y 5,5; 7,5 y 5,0 o 5,0 y 8,0.

También se describen en el presente documento equipos que comprenden uno o más de los anticuerpos anti-CD30L descritos en el presente documento en un envase adecuado y uno o
5 más componentes adicionales seleccionados de: instrucciones de uso; un diluyente, un excipiente, un transportador y un dispositivo para la administración.

4.6 Métodos de tratamiento

Los anticuerpos anti-CD30L recombinantes o los fragmentos de unión al antígeno de estos
10 descritos en el presente documento son útiles en varias modalidades para tratar o mejorar un trastorno autoinmunitario en un individuo. Por ejemplo, en algunas modalidades, los anticuerpos anti-CD30L recombinantes o los fragmentos de unión a los antígenos de estos son útiles en los métodos para tratar un trastorno autoinmunitario en un individuo, donde el método comprende la administración de los anticuerpos anti-CD30L recombinantes o fragmentos de unión a
15 antígenos de estos al individuo. Por consiguiente, los métodos proporcionados para tratar un trastorno autoinmunitario en un individuo donde el método comprende la administración de los anticuerpos anti-CD30L recombinantes o los fragmentos de unión al antígeno de estos al individuo y, por lo tanto el tratamiento y la mejora de un trastorno inmunitario. En determinadas modalidades, el trastorno autoinmunitario es la enteropatía inflamatoria (IBD). En determinadas
20 modalidades, la enteropatía inflamatoria (IBD) es la enfermedad de Crohn (CD), colitis ulcerosa (UC) y/o fibrosis. En determinadas instancias, la enteropatía inflamatoria (IBD) se refiere a una enfermedad crónica caracterizada por la inflamación del tubo gastrointestinal. La IBD comprende y/o incluye la colitis ulcerosa, al tiempo que afecta el intestino grueso y/o el recto; así como la enfermedad de Crohn, la cual puede afectar todo el sistema gastrointestinal o
25 localizarse en el intestino delgado (íleon) y regiones del intestino grueso.

Los términos “paciente”, “individuo” o “sujeto” se utilizan indistintamente y se refieren a cualquier animal, incluidos, a mero título enunciativo, seres humanos, primates no humanos, roedores y animales domésticos y de caza, que será el receptor del tratamiento particular. Los primates incluyen a los chimpancés, los macaco cangrejeros, los monos araña y los macacos, p. ej., los
30 macacos Rhesus. Los roedores incluyen ratones, ratas, marmotas, hurones, conejos y hámsters. Los animales domésticos y de caza incluyen vacas, caballos, cerdos, ciervos, bisontes, búfalos, especies felinas, p. ej., gato doméstico, especies caninas, p. ej., perro, zorro, lobo, especies de aves, p. ej., pollo, emú, avestruz y pescado, p. ej., trucha, bagre y salmón. En varias modalidades, un sujeto puede ser uno que ha sido anteriormente diagnosticado o

identificado como que sufre o tiene una afección que necesita tratamiento. En determinadas modalidades, el sujeto es un humano. En otras modalidades, el sujeto diagnosticado anteriormente o identificado como que padece o tiene una afección puede o no haberse sometido a tratamiento para una afección. En otras modalidades, un sujeto también puede ser uno que no haya sido diagnosticado anteriormente como portador de una afección (es decir, un sujeto que presenta uno o más factores de riesgo para una enfermedad). Un “individuo que necesita tratamiento” para una determinada afección puede ser un sujeto que tenga esa afección, al que se le haya diagnosticado esa afección o que corra el riesgo de contraerla. En algunas modalidades, el individuo es un “paciente” al que se le ha diagnosticado una enfermedad o afección descrita en el presente documento.

En determinadas modalidades, administrar los anticuerpos anti-CD30L recombinantes o los fragmentos de unión al antígeno de estos comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de los anticuerpos anti-CD30L recombinantes o los fragmentos de unión al antígeno de estos. En determinadas modalidades, el término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de un anticuerpo, polipéptido, polinucleótido, molécula pequeña orgánica u otro fármaco eficaz para “tratar” una enfermedad o trastorno en un sujeto o mamífero. En determinadas instancias, la cantidad terapéuticamente eficaz del fármaco reduce la gravedad de los síntomas de la enfermedad o el trastorno. En algunas modalidades, la enfermedad o trastorno comprende la enteropatía inflamatoria (IBD), la enfermedad de Crohn (CD) o la colitis ulcerosa (UC). En determinadas modalidades, la IBD, la CD y/o la UC son formas graves o médicamente refractarias de la IBD, la CD y/o la UC. Algunos ejemplos no limitantes de los síntomas de la IBD, la CD y/o la UC incluyen, a mero título enunciativo, diarrea, fiebre, fatiga, dolor abdominal, calambres abdominales, inflamación, ulceración, náuseas, vómitos, sangrado, sangre en las heces, disminución del apetito y pérdida de peso.

En determinadas instancias, los términos “tratar” o “tratamiento” como se usan en el presente documento se refieren tanto al tratamiento terapéutico como a las medidas preventivas o profilácticas (p. ej., la progresión de la enfermedad), donde el objetivo es prevenir o desacelerar (aliviar) la afección patológica dirigida. En algunas modalidades proporcionadas en el presente documento, los individuos que necesitan un tratamiento incluyen aquellos que ya padecen una enfermedad o afección, así como aquellos susceptibles a contraer la enfermedad o afección. En otras modalidades, la enfermedad o afección comprende una enfermedad inflamatoria o una afección autoinmunitaria.

Los anticuerpos anti-CD30L recombinantes o fragmentos de unión a antígeno de estos descritos en el presente documento también son útiles en diversas modalidades para inhibir, reducir y/o prevenir una respuesta inmunitaria inflamatoria o activación inmunitaria en un individuo, donde el método comprende administrar los anticuerpos anti-CD30L recombinantes o

5 fragmentos de unión a antígeno de estos. En determinados casos, la respuesta inmunitaria inflamatoria o la activación inmunitaria comprende la expresión, liberación y/o activación de moléculas de citocinas y vías de señalización. En determinados casos, citocinas es un término genérico para las proteínas liberadas por una población celular que actúan sobre otra célula como mediadores intercelulares. Ejemplos de tales citocinas son linfocinas, monocinas y

10 hormonas polipeptídicas tradicionales. Entre las citocinas se incluyen los factores de crecimiento transformante (TGF) tales como TGF- α y TGF- β ; factor de crecimiento I y II tipo insulina; eritropoyetina (EPO); factores osteoinductivos; interferones tales como interferón- α , - β y - γ ; factores estimulantes de colonias (CSF) tales como macrófagos-CSF (M-CSF); granulocitos-macrófagos-CSF (GM-CSF); y granulocitos-CSF (G-CSF); interleucinas (IL) tales

15 como IL-1, IL-1 α , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-17, IL-21, IL-22, IL-26; un factor de necrosis tumoral tal como TNF- α o TNF- β ; y otros factores polipeptídicos que incluyen LIF y ligando kit (KL). Los anticuerpos anti-CD30L son útiles para reducir la expresión/secreción de citocinas proinflamatorias tales como, por ejemplo, IL-1, IL-1 α , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-23, interferón- α , - β y - γ y GM-CSF. Sin estar ligado a la teoría, las

20 citocinas proinflamatorias son liberadas por subconjuntos de linfocitos T inflamatorios, tales como las células T_h1 o T_h17, que cumplen una función en muchas patologías mediadas por el sistema inmunitario, incluidas la enteropatía inflamatoria, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Por lo tanto, la reducción o bloqueo eficaz de estas citocinas o interleucinas proinflamatorias aborda una etiología clave de muchos trastornos autoinmunitarios e

25 inflamatorios. En otro caso, la respuesta inmunitaria inflamatoria o activación inmunitaria comprende la apoptosis de células afectadas por un trastorno autoinmunitario. En otro caso, la respuesta inmunitaria inflamatoria o activación inmunitaria comprende la presencia o activación de células inmunitarias (por ejemplo, macrófagos, linfocitos T, linfocitos T colaboradores, células asesinas naturales, etc.) en un tejido afectado por un trastorno autoinmunitario. En

30 determinadas modalidades, las células inmunitarias abarcan cualquier célula derivada de una célula madre hematopoyética que cumple una función en la respuesta inmunitaria. Las células inmunitarias incluyen, a mero título enunciativo, linfocitos, tales como linfocitos T y linfocitos B, células presentadoras de antígenos (APC), células dendríticas, monocitos, macrófagos, células citolíticas naturales (NK), mastocitos, basófilos, eosinófilos o neutrófilos, así como cualquier

progenitor de dichas células. En determinadas modalidades, la célula inmunitaria es un linfocito T. En determinadas modalidades, los linfocitos T incluyen todos los linfocitos dentro del linaje de linfocitos T, incluidos los timocitos, los linfocitos T inmaduros, los linfocitos T maduros y similares. Por lo tanto, los linfocitos T incluyen linfocitos T CD4⁺, linfocitos T CD8⁺, linfocitos T auxiliares (T_h) (por ejemplo, linfocitos T_h1, T_h2 y linfocitos T_h17) y linfocitos T reguladores (T_{reg}).

Por consiguiente, en el presente documento se proporcionan métodos para inhibir, reducir y/o prevenir una respuesta inmunitaria inflamatoria o una activación inmunitaria en un individuo. En algunas modalidades, la respuesta inmunitaria inflamatoria o activación inmunitaria se caracteriza por la presencia o activación de moléculas de señalización de citocinas, la presencia o activación de apoptosis celular y/o la presencia o activación de células inmunitarias. En determinadas modalidades, la presencia o activación de moléculas de señalización de citocinas, la presencia o activación de apoptosis celular y/o la presencia o activación de células inmunitarias es el resultado de un trastorno autoinmunitario. En determinadas modalidades, la presencia o activación de moléculas de señalización de citocinas, la presencia o activación de apoptosis celular y/o la presencia o activación de células inmunitarias se localiza en un tejido específico afectado por el trastorno autoinmunitario. En determinadas modalidades, la enfermedad o trastorno autoinmunitario comprende enteropatía inflamatoria (IBD), enfermedad de Crohn (CD) o colitis ulcerosa (UC). En determinadas modalidades, la IBD, la CD y/o la UC son formas graves o médicamente refractarias de la IBD, la CD y/o la UC.

Además, los anticuerpos anti-CD30L recombinantes o los fragmentos de unión a antígeno de estos descritos en el presente documento son útiles para inhibir y/o reducir la unión de una molécula de CD30L a una molécula de CD30. En algunas modalidades, los anticuerpos anti-CD30L recombinantes o fragmentos de unión a antígeno de estos descritos en el presente documento son útiles para prevenir una interacción que inhibe y/o reduce la unión de una molécula de CD30L a una molécula de CD30 en un individuo. En algunas modalidades, inhibir y/o reducir la unión de una molécula de CD30L a una molécula de CD30 previene, reduce o inhibe una respuesta inmunitaria inflamatoria y/o la activación de células inmunitarias, como se describe en el presente documento. Por consiguiente, se proporciona un método para inhibir y/o reducir la unión de una molécula de CD30L a una molécula de CD30, donde el método comprende administrar al individuo los anticuerpos anti-CD30L recombinantes o fragmentos de unión a antígeno de estos descritos en el presente documento. En determinadas modalidades, el individuo comprende un trastorno autoinmunitario. En determinadas modalidades, el trastorno autoinmunitario comprende enteropatía inflamatoria (IBD), enfermedad de Crohn (CD) o colitis

ulcerosa (UC). En determinadas modalidades, la IBD, la CD y/o la UC son formas graves o médicamente refractarias de la IBD, la CD y/o la UC.

4.7 Modalidades ejemplares

5 Como se describe en el presente documento, se proporcionan anticuerpos recombinantes y/o fragmentos de unión a antígeno de estos que se unen a CD30L, donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de estos comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 139 o 220 a 234; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en una cualquiera
10 de las SEQ ID NO: 140 a 179 o 235 a 249; (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 219 o 250 a 264; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 339 o 420 a 434; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en una cualquiera de las SEQ
15 ID NO: 340 a 379 o 435 a 449; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 419 o 450 a 464.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 109; (b) una CDR-H2 que comprende
20 la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 149; (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 189; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 309; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 349; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 389.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 100 a 104; (b) una CDR-H2 que comprende
30 la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 140 a 144; (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 180 a 184; (d) una CDR-L1 que

comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 300 a 304; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 340 a 344; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 380 a 384.

- 5 En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 105 a 109; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 145 a 149; (c)
- 10 una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 185 a 189; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 305 a 309; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 345 a 349; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de
- 15 aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 385 a 389.

- En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende una cadena pesada de región variable de inmunoglobulina y una cadena ligera de región variable de inmunoglobulina, donde: (a) la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia
- 20 de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 y 2; y/o (b) la cadena ligera de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 3 y 4.

- 25 En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 110 a 119; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 150 a 159 (c)
- 30 una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 190 a 199; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 310 a 319; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una

cualquiera de las SEQ ID NO: 350 a 359; y/o (e) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en una cualquiera de las SEQ ID NO: 390 a 399.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al

5 antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 110 a 114; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 150 a 154 (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 190 a 194; (d) una CDR-L1 que
10 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 310 a 314; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 350 a 354; y/o (e) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en una cualquiera de las SEQ ID NO: 390 a 394.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al

15 antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 115 a 119; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos expuesta en una cualquiera de las SEQ ID NO: 155 a 159 (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 195 a 199; (d) una CDR-L1 que
20 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 315 a 319; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 355 a 359; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 395 a 399.

25 En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende una cadena pesada de región variable de inmunoglobulina y una cadena ligera de región variable de inmunoglobulina, donde (a) la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad
30 de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 5 y 6; y/o (b) la cadena ligera de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 7 y 8.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 120 a 129; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 160 a 169 (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 200 a 209; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 320 a 329; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 360 a 369; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 400 a 409.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 120 a 124; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 160 a 164 (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 200 a 204; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 320 a 324; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 360 a 364; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 400 a 404.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 125 a 129; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 165 a 169 (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 205 a 209; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 325 a 329; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 365 a 369; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 405 a 409.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende una cadena pesada de región variable de inmunoglobulina y una cadena ligera de región variable de inmunoglobulina, donde: (a) la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 9 y 10; y/o (b) la cadena ligera de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 11 y 12.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 130 a 139; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 170 a 179 (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 210 a 219; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 330 a 339; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 370 a 379; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 410 a 419.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 130 a 134; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 170 a 174 (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 210 a 214; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 330 a 334; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 370 a 374; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 410 a 414.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos

establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 135 a 139; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 175 a 179 (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 215 a 219; (d) una CDR-L1 que
5 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 335 a 339; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 375 a 379; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 415 a 419.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de
10 este de cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende una cadena pesada de región variable de inmunoglobulina y una cadena ligera de región variable de inmunoglobulina, donde: (a) la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 13 y 14; y/o (b) la cadena ligera de región
15 variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 16.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al
20 antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 220 a 224; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 235 a 239 (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 250 a 254; (d) una CDR-L1 que
25 comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 420 a 424; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 435 a 439; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 450 a 454.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de
30 este de cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende una cadena pesada de región variable de inmunoglobulina y una cadena ligera de región variable de inmunoglobulina, donde: (a) la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de la SEQ ID NO: 17; y/o (b) la cadena ligera de región

variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 18.

5 En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 225 a 229; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 240 a 244 (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 255 a 259; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 425 a 429; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 440 a 444; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 455 a 459.

15 En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende una cadena pesada de región variable de inmunoglobulina y una cadena ligera de región variable de inmunoglobulina, donde: (a) la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de la SEQ ID NO: 19; y/o (b) la cadena ligera de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 20.

25 En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende: (a) una CDR-H1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 230 a 234; (b) una CDR-H2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 245 a 249 (c) una CDR3 de la cadena pesada (CDR-H3) de inmunoglobulina que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 260 a 264; (d) una CDR-L1 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 430 a 434; (e) una CDR-L2 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 445 a 449; y/o (f) una CDR-L3 que comprende la secuencia de aminoácidos establecida en una cualquiera de las SEQ ID NO: 460 a 464.

- En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende una cadena pesada de región variable de inmunoglobulina y una cadena ligera de región variable de inmunoglobulina, donde: (a) la cadena pesada de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de la SEQ ID NO: 21; y/o (b) la cadena ligera de región variable de inmunoglobulina comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos aproximadamente 90, 95, 97, 98, 99 o 100% de identidad de secuencia con una cualquiera de las SEQ ID NO: 15 y 22.
- En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende una región constante (p. ej., una región de fragmento cristizable (Fc)) que tiene función de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) reducida en comparación con IgG1 humana y/o citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) reducida en comparación con IgG1 humana.
- En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde la región constante comprende una secuencia de aminoácidos que tiene 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99, o 100% de identidad de secuencia con la secuencia de aminoácidos establecida por una cualquiera de las SEQ ID NO: 500 a 512. En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde la región constante comprende la secuencia de aminoácidos establecida por una cualquiera de las SEQ ID NO: 500 a 512.
- En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, que comprende una región constante que tiene una variante de secuencia de aminoácidos correspondientemente a (a) 297A, 297Q, 297G o 297D, (b) 279F, 279K o 279L, (c) 228P, (d) 235A, 235E, 235G, 235Q, 235R o 235S, (e) 237A, 237E, 237K, 237N o 237R, (f) 234A, 234V o 234F, (g) 233P, (h) 328A, (i) 327Q o 327T, (j) 329A, 329G, 329Y o 329R (k) 331S, (l) 236F o 236R, (m) 238A, 238E, 238G, 238H, 238I, 238V, 238W o 238Y, (n) 248A, (o) 254D, 254E, 254G, 254H, 254I, 254N, 254P, 254Q, 254T o 254V, (p) 255N, (q) 256H, 256K, 256R o 256V, (r) 264S, (s) 265H, 265K, 265S, 265Y o 265A, (t) 267G, 267H, 267I o 267K, (u) 268K, (v) 269N o 269Q, (w) 270A, 270G, 270M o 270N, (x) 271T, (y) 272N, (z) 292E, 292F, 292G o 292I, (aa) 293S, (bb) 301W, (cc) 304E, (dd) 311E, 311G o 311S, (ee) 316F, (ff) 328V, (gg) 330R, (hh) 339E o 339L, (ii) 343I o 343V, (jj) 373A, 373G o 373S, (kk) 376E, 376W o 376Y, (ll) 380D, (mm) 382D o 382P, (nn) 385P, (oo) 424H, 424M o

424V, (pp) 434I, (qq) 438G, (rr) 439E, 439H, o 439Q, (ss) 440A, 440D, 440E, 440F, 440M, 440T o 440V, (tt) E233P, (uu) L235E, (vv) L234A y L235A, (ww) L234A, L235A y G237A, (xx) L234A, L235A y P329G, (yy) L234F, L235E y P331S, (zz) L234A, L235E y G237A, (aaa), L234A, L235E, G237A y P331S (bbb) L234A, L235A, G237A, P238S, H268A, A330S y P331S, (ccc) L234A, L235A y P329A, (ddd) G236R y L328R, (eee) G237A, (fff) F241A, (ggg) V264A, (hhh) D265A, (iii) D265A y N297A, (jjj) D265A y N297G, (kkk) D270A, (lll) A330L, (mmm) P331A o P331S o (nnn) cualquier combinación de (a) – (mmm), según la numeración de la UE.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo recombinante o fragmento de unión al antígeno de este es un anticuerpo IgG. En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo IgG es IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4. En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo recombinante o fragmento de unión al antígeno de este es humano, quimérico, o humanizado.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo recombinante o fragmento de unión al antígeno de este es un Fab, F(ab)₂, un anticuerpo monodominio, o un fragmento variable monocatenario (scFv). En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo recombinante o fragmento de unión al antígeno de este es un anticuerpo biespecífico o multiespecífico.

En algunas modalidades, se da a conocer un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el anticuerpo recombinante o fragmento de unión al antígeno de este inhibe una interacción de unión entre CD30L y CD30.

En un aspecto, se dan a conocer además ácidos nucleicos que codifican el anticuerpo recombinante o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores. También se dan a conocer células que comprenden el anticuerpo recombinante o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores. En algunas modalidades, la célula es una célula eucariota. En algunas modalidades, la célula es una célula procariótica.

En un aspecto, se dan a conocer anticuerpos recombinantes o fragmentos de unión al antígeno de estos de cualquiera de las modalidades anteriores para uso en un método de inhibición de la unión de CD30L a CD30. Se dan a conocer además anticuerpos recombinantes o fragmentos

de unión al antígeno de estos de cualquiera de las modalidades anteriores para uso en un método para inhibir la activación de la señalización de CD30 en una célula. También se dan a conocer anticuerpos recombinantes o fragmentos de unión al antígeno de estos de cualquiera de las modalidades anteriores para uso en un método para inhibir la activación, expresión y/o secreción de una proteína citocina proinflamatoria.

En un aspecto, se dan a conocer anticuerpos recombinantes o fragmentos de unión al antígeno de estos de cualquiera de las modalidades anteriores para uso en el tratamiento de una enfermedad autoinmunitaria en un individuo que lo necesita. En algunas modalidades, la enfermedad autoinmunitaria es enteropatía inflamatoria. En algunas modalidades, la enteropatía inflamatoria comprende colitis ulcerosa (UC) o enfermedad de Crohn (CD).

En un aspecto, se dan a conocer métodos para tratar o mejorar una enfermedad autoinmunitaria en un individuo que los necesita; el método que comprende administrar al individuo el anticuerpo recombinante o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, con lo que se trata o mejora la enfermedad autoinmunitaria.

También se dan a conocer métodos para inhibir y/o reducir la unión de CD30L a CD30 en un individuo con un trastorno inflamatorio o autoinmunitario; el método que comprende administrar a un individuo afectado con el trastorno inflamatorio o autoinmunitario el anticuerpo recombinante o fragmento de unión al antígeno de este de las modalidades anteriores, con lo que se inhibe y/o reduce la unión de CD30L a CD30. Se dan a conocer además métodos para reducir e/o inhibir la inflamación en un individuo; el método que comprende administrar al individuo el anticuerpo recombinante o fragmento de unión al antígeno de este de cualquiera de las modalidades anteriores, con lo que se reduce e/o inhibe la inflamación.

En algunas modalidades, se dan a conocer métodos de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el individuo tiene una enfermedad autoinmunitaria. En algunas modalidades, se dan a conocer métodos de cualquiera de las modalidades anteriores, donde la enfermedad autoinmunitaria es enteropatía inflamatoria. En algunas modalidades, se dan a conocer métodos de cualquiera de las modalidades anteriores, donde la enteropatía inflamatoria comprende colitis ulcerosa (UC) o enfermedad de Crohn (CD).

En algunas modalidades, se dan a conocer métodos de cualquiera de las modalidades anteriores, donde reducir e/o inhibir la inflamación comprende reducir una cantidad de la expresión o secreción de citocinas proinflamatorias en el individuo o un tejido del individuo. En algunas modalidades, se dan a conocer métodos de cualquiera de las modalidades anteriores, donde la citocina proinflamatoria comprende interleucina 8 y/o interleucina 6. En algunas modalidades, se dan a conocer métodos de cualquiera de las modalidades anteriores, donde el

individuo tiene una enfermedad autoinmunitaria. En algunas modalidades, se dan a conocer métodos de cualquiera de las modalidades anteriores, donde la enfermedad autoinmunitaria es enteropatía inflamatoria. En algunas modalidades, se dan a conocer métodos de cualquiera de las modalidades anteriores, donde la enteropatía inflamatoria comprende colitis ulcerosa (UC) o enfermedad de Crohn (CD).

5. EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos son ilustrativos de las modalidades descritas en el presente documento y no deben interpretarse como limitantes del alcance de esta divulgación. En la medida en que se mencionen materiales específicos, es meramente con fines ilustrativos y no pretende ser limitativo. Un experto en la materia puede descubrir medios o reactivos equivalentes sin el ejercicio de la capacidad inventiva y sin salirse del alcance de esta divulgación.

Ejemplo 1: Generación e identificación de anticuerpos anti-CD30L

Se usaron ratones con locus de inmunoglobulina humanizado para la generación de anticuerpos. Se inocularon ratones con células que expresan CD30L humano (línea celular B16 transfectada para expresar CD30L humano), ADN que codifica CD30L humano y proteína CD30L humana recombinante. En determinados momentos después del inicio de las inmunizaciones, se cribó el suero de los ratones para determinar la reactividad a CD30L humano y CD30L de macaco cangrejero y se fusionaron células plasmáticas de ratones con títulos altos para generar hibridomas.

A continuación, los hibridomas se expandieron, cribaron y seleccionaron según su unión por citometría de flujo a células que expresan actividad de bloqueo CD30:CD30L, de CD30L humano y cyno cuando se expresa CD30L en células por citometría de flujo, unión por ELISA a proteína CD30L humana recombinante, unión por ELISA a la proteína CD30L recombinante de macaco cangrejero y capacidad de bloqueo de CD30:CD30L en un ensayo de unión por ELISA. La **Tabla 2**, la **Tabla 3** y la **Tabla 4** muestran los datos de los ensayos de cribado de hibridomas. Los anticuerpos anti-CD30L que se muestran en la **Tabla 2** y la **Tabla 3** se unen de manera eficaz a CD30L recombinante, células que expresan CD30L e inhiben la unión de CD30L a CD30. El clon 1 comprende las CDR como se establece en la SEQ ID NO: 100 a 104, 140 a 144, 180 a 184, 300 a 304, 340 a 344 y 380 a 384; El clon 2 comprende las CDR como se establece en la SEQ ID NO: 110 a 114, 150 a 154, 190 a 194, 310 a 314, 350 a 354 y 390 a 394; El clon 3 comprende las CDR como se establece en la SEQ ID NO: 120 a 124, 160 a 164, 200 a 204, 320 a 324, 360 a 364 y 400 a 404; y el Clon 4 comprende las CDR como se

- establece en la SEQ ID NO: 130 a 134, 170 a 174, 210 a 214, 330 a 334, 370 a 374 y 410 a 414; El clon 59 comprende las CDR como se establece en la SEQ ID NO: 220 a 224, 235 a 239, 250 a 254, 420 a 424, 435 a 439 y 450 a 454; El clon 60 comprende las CDR como se establece en la SEQ ID NO: 225 a 229, 240 a 244, 255 a 259, 425 a 429, 440 a 444 y 455 a 459; y el Clon 61 comprende las CDR como se establece en la SEQ ID NO: 230 a 234, 245 a 249, 260 a 264, 430 a 434, 445 a 449 y 460 a 464.

Tabla 2: Unión celular y cribado ELISA frente a CD30L

ID del clon	Unión celular (MFI)		Unión por Elisa (OD)		
	huCD30L (1/50 dil)	cyCD30L (1/50 dil)	huCD30L (1/50 dil)	huCD30L (1/500 dil)	huCD30L (1/5000 dil)
1	208	77,3	3,586	3,025	1,283
2	280	57,6	2,147	1,712	0,565
3	153	72,4	3,495	2,54	0,662
4	151	67,8	3,075	2,652	0,68
5	205	79,6	3,166	2,849	1,111
6	200	61,9	2,374	1,377	0,503
7	234	77,6	2,17	1,404	0,395
8	186	69,9	2,255	1,074	0,255
9	234	62,8	1,829	1,202	0,358
10	192	74,6	2,14	1,233	0,313
11	176	68,4	2,294	1,274	0,324
12	186	76,7	3,067	2,679	0,822
13	168	69,6	3,244	2,797	0,825
14	168	70,3	2,045	1,129	0,27
15	176	67,1	2,951	2,6	0,754
16	176	76	2,014	1,133	0,284
17	166	68,3	3,184	2,448	0,719
18	171	70,1	3,183	2,571	0,774
19	137	57,5	1,87	0,93	0,221
20	197	79,8	2,085	1,345	0,3
21	160	66,2	2,302	1,239	0,295
22	156	74,6	3,128	2,673	0,82
23	170	64,2	3,482	2,494	0,701
24	170	68,7	3,176	2,618	0,697
25	155	64,2	3,104	2,411	0,621
26	167	66	2,919	2,48	0,658
27	149	68,8	3,206	2,395	0,605
28	144	68	3,046	2,342	0,569
29	139	65,9	3,158	2,306	0,588
30	154	62,9	3,137	2,389	0,645
31	141	68,2	3,043	2,316	0,589

32	149	68,2	3,012	2,397	0,608
33	132	68,5	3,059	2,224	0,536
34	115	57	1,923	0,784	0,177
35	148	57,4	3,18	2,429	0,572
36	146	57,7	3,288	2,308	0,582
37	127	57,2	1,826	0,834	0,193
38	146	63,1	2,864	2,31	0,628
39	135	52,4	2,004	0,846	0,178
40	123	50,4	1,198	0,791	0,191
41	120	51,9	0,502	0,349	0,081
42	104	53,1	3,109	1,928	0,408
43	104	51,7	1,772	0,643	0,142
44	76,2	46,4	1,545	0,52	0,114
45	0,54	0,54	0,314	0,085	0,047
46	0,74	0,77	0,454	0,111	0,054
47	0,59	0,76	0,61	0,138	0,053
48	0,86	0,63	0,418	0,108	0,043
49	2,83	2,86	0,143	0,054	0,043
50	0,23	0,16	0,047	0,046	0,047
51	0,23	0,16	0,052	0,048	0,042
52	0,61	0,77	0,499	0,137	0,053
53	18,8	11,4	0,887	0,18	0,059
54	0,58	0,75	0,471	0,128	0,05
55	0,47	0,57	0,331	0,086	0,047
56	0,25	0,17	0,043	0,042	0,043
57	0,26	0,18	0,041	0,041	0,04
58	0,53	0,23	0,033	0,043	0,039

Tabla 3: Unión celular y cribado ELISA frente a CD30L

ID del clon	Unión celular Flujo HuCD30L (MFI)	Unión por ELISA ELISA HuCD30L (OD)
59	9785,31	0,06
60	1090,51	0,23
61	361,75	1,42

Tabla 4: Cribado ELISA frente a datos de bloqueo de CD30L y CD30:CD30L

ID del clon	Unión por Elisa (OD)			Neutralización Elisa CD30 (% inhibición)			
	cyCD30L (1/50 dil)	cyCD30L (1/500 dil)	cyCD30L (1/5000 dil)	huCD30L (undil)	huCD30L (1/10 dil)	huCD30L (1/100 dil)	huCD30L (1/1000 dil)
1	2,833	2,866	1,155	98%	98%	34%	0%
2	3,762	3,177	1,226	98%	98%	45%	1%

3	3,199	2,348	0,552	98%	95%	17%	3%
4	2,575	2,378	0,583	98%	96%	10%	0%
5	2,899	2,774	0,974	98%	98%	36%	7%
6	3,482	2,574	0,793	98%	98%	25%	0%
7	3,665	2,742	0,837	98%	98%	21%	0%
8	3,443	2,266	0,616	98%	98%	25%	0%
9	3,432	2,539	0,794	98%	98%	29%	0%
10	3,356	2,254	0,655	98%	98%	28%	0%
11	2,99	2,507	0,675	98%	97%	28%	0%
12	2,442	2,636	0,69	98%	97%	16%	0%
13	2,787	2,522	0,699	98%	97%	17%	3%
14	3,228	2,08	0,557	98%	97%	17%	0%
15	2,644	2,48	0,656	98%	97%	22%	7%
16	3,227	2,006	0,582	98%	97%	23%	6%
17	2,689	2,636	0,69	98%	97%	17%	0%
18	2,567	2,559	0,637	98%	96%	20%	4%
19	3,328	1,905	0,453	98%	96%	8%	0%
20	3,349	2,583	0,679	98%	98%	24%	6%
21	3,372	2,008	0,511	98%	96%	16%	1%
22	2,752	2,441	0,631	98%	96%	24%	10%
23	2,845	2,474	0,625	98%	96%	17%	3%
24	2,583	2,416	0,617	98%	96%	17%	6%
25	2,537	2,283	0,534	98%	95%	9%	0%
26	2,303	2,267	0,574	98%	95%	18%	5%
27	2,693	2,293	0,503	98%	94%	16%	4%
28	2,589	2,244	0,516	98%	96%	15%	2%
29	2,85	2,287	0,522	98%	92%	18%	8%
30	2,694	2,314	0,578	98%	96%	12%	0%
31	2,473	2,269	0,493	98%	88%	9%	1%
32	2,461	2,37	0,507	98%	89%	16%	1%
33	2,727	2,154	0,473	98%	91%	9%	4%
34	3,249	1,683	0,366	98%	93%	12%	2%
35	2,703	2,218	0,484	98%	92%	19%	5%
36	2,428	2,288	0,525	98%	94%	10%	0%
37	3,065	1,631	0,353	99%	86%	10%	4%
38	2,694	2,352	0,568	98%	92%	16%	5%
39	3,336	1,72	0,358	98%	93%	13%	1%
40	1,192	0,682	0,198	0%	0%	0%	0%
41	2,063	1,382	0,409	64%	52%	13%	18%
42	2,633	1,893	0,36	98%	76%	11%	6%
43	3,064	1,385	0,278	98%	76%	8%	0%
44	2,911	1,185	0,223	98%	66%	5%	0%
45	1,138	0,248	0,067	1%	0%	0%	0%
46	1,388	0,338	0,079	67%	57%	26%	5%
47	1,785	0,447	0,094	0%	0%	28%	0%
48	1,163	0,279	0,071	9%	5%	0%	0%
49	0,064	0,058	0,045	0%	0%	0%	2%
50	0,046	0,048	0,063	3%	4%	2%	0%
51	0,052	0,049	0,043	1%	0%	4%	1%

52	1,713	0,463	0,092	5%	0%	0%	0%
53	1,84	0,397	0,089	83%	7%	0%	3%
54	1,716	0,426	0,102	0%	22%	0%	0%
55	1,253	0,262	0,069	7%	3%	9%	14%
56	0,057	0,045	0,049	0%	0%	0%	0%
57	0,046	0,043	0,046	0%	0%	0%	1%
58	0,052	0,043	0,043	0%	0%	0%	0%

Ejemplo 2: Actividad funcional de los anticuerpos CD30L

Cuando se involucran con CD30L, expresadas en la superficie celular o en una forma soluble recombinante, las células CD30+ Karpas 299 (K299) (células del Dr. Abraham Karpas de la Universidad de Cambridge) liberan IL-8 en el sobrenadante. La interleucina 8 es una quimiocina producida por macrófagos y otros tipos de células, como las células epiteliales, y funciona activando una respuesta inflamatoria y/o inmunitaria. Por lo tanto, puede identificarse un anticuerpo monoclonal que se une a CD30L de tal manera que neutralice la interacción CD30-CD30L utilizando este ensayo funcional mediante la detección de la inhibición de la liberación de IL-8. Se desarrolló un ensayo de liberación de IL-8 de doble célula con las células K299 que expresan CD30 humano y B16-huCD30L o HEK-cyCD30L. Los clones 1 a 2 redujeron, inhibieron y/o previnieron eficazmente la liberación de IL-8. En este ensayo, los artículos de prueba de anticuerpos anti-CD30L mostraron mejoras marcadas (por ejemplo, IC₅₀ más bajo) sobre el artículo de prueba de control de anticuerpos anti-CD30L de Referencia 1 (Ref1, que comprende la cadena pesada de la SEQ ID NO: 768 y cadena ligera de la SEQ ID NO: 769), un anticuerpo que se une a CD30L y bloquea su interacción con CD30. La **Tabla 5** muestra los resultados del ensayo.

Tabla 5: Liberación de IL-8, ensayo de doble célula				
	Inhibición de la liberación de IL-8 en un ensayo de doble célula (células B16-huCD30L + células K299) IC ₅₀ (nM)		Inhibición de la liberación de IL-8 en un ensayo de doble célula (células HEK293-cyCD30L + células K299) IC ₅₀ (nM)	
Clon	IgG de ratón	IgG1 humana	IgG de ratón	IgG1 humana
Ref1		1,74		0,68
1	1,99	1,1	0,55	0,22
2	1,20	0,6	0,46	0,24

Ejemplo 3: Unión de anticuerpos anti-CD30L a CD30L expresado en células

Se determinó la unión del anticuerpo anti-CD30L a un objetivo de CD30L mediante citometría de flujo, utilizando linfocitos B16 transfectados para expresar CD30L humano (en comparación con B16 no transfectadas) y utilizando células HEK293 transfectadas para expresar CD30L de

macaco cangrejero (en comparación con HEK293 no transfectadas). En resumen, las líneas celulares se separaron con un reactivo con EDTA no enzimático, se incubaron en hielo con concentraciones crecientes de anticuerpos anti-CD30L (de 0,002 nM a 33,5 nM) en amortiguador de citometría de flujo y se lavaron para eliminar las moléculas no unidas. Los anticuerpos unidos a la superficie celular se detectaron utilizando una IgG anti-humana o una IgG anti-ratón marcadas con fluorescencia, dependiendo de la porción Fc de los anticuerpos. Después de la incubación con el anticuerpo secundario, las células se lavaron, se fijaron en una solución de paraformaldehído y se analizaron mediante citometría de flujo para detectar la unión del anticuerpo. Los resultados de este ensayo se muestran en la **Tabla 6**.

Tabla 6: Resumen de ensayos de unión y bloqueo a base de células				
Clon	Unión de anticuerpos a células B16-huCD30L EC ₅₀ (nM)		Bloqueo mediado por anticuerpos de la unión de huCD30 a células B16-huCD30L IC ₅₀ (nM)	
	IgG de ratón	IgG1 humana	IgG de ratón	IgG1 humana
Ref1		1,74		2,77
1	1,95	1,41	3,06	1,35
2	1,21	0,81	1,84	0,86

Para evaluar la potencia de los anticuerpos anti-CD30L divulgados para inhibir la unión entre CD30 y CD30L, se creó un ensayo con citometría de flujo utilizando células que expresan CD30L humano (B16-huCD30L) y células que expresan CD30L cyno (HEK-cyCD30L). En este ensayo, se detectó la unión de CD30-Fc soluble marcada con fluorescencia a CD30 en la superficie de las células mediante citometría de flujo. La preincubación de estas células con concentraciones crecientes de anticuerpos bloqueantes anti-CD30L inhibió la unión de CD30-Fc fluorescente a la superficie celular de una manera dependiente de la dosis. Los resultados de este ensayo se muestran en la **Tabla 6**. En ambos ensayos (unión y bloqueo), los artículos de prueba de anticuerpos anti-CD30L muestran mejoras (p. ej., valores más bajos de EC₅₀ y de IC₅₀) con respecto al anticuerpo anti-CD30L de Referencia 1 del artículo de prueba de control (Ref1, que comprende la cadena pesada de la SEQ ID NO: 768 y cadena ligera de la SEQ ID NO: 769), un anticuerpo que se une a CD30L y bloquea su interacción con CD30.

Ejemplo 4: Unión de anticuerpos anti-CD30L a células primarias humanas

Se aislaron células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de sangre entera recién recolectada de pacientes con colitis ulcerosa (UC) y enfermedad de Crohn (CD), mediante centrifugación en gradiente de densidad convencional. Para inducir la expresión de CD30L en los linfocitos primarios, las células aisladas se estimularon durante la noche con Phorbol 12-

miristato 13-acetato (PMA) e ionomicina. Al día siguiente, las células estimuladas, junto con las células no estimuladas mantenidas como control, se recolectaron, lavaron e incubaron en hielo con concentraciones crecientes de anticuerpos anti-CD30L marcados con fluorescencia o control de isotipo (de 0,001 nM a 60 nM). Después de lavar para eliminar los anticuerpos no unidos, las células se fijaron en una solución de paraformaldehído y se analizaron mediante citometría de flujo para cuantificar la unión de anticuerpos a la superficie celular. Los resultados típicos de este ensayo se muestran en la **Tabla 7**.

Tabla 7: Unión a linfocitos primarios de pacientes con UC y CD estimulados con PMA/ionomicina.				
Completo Clon	Paciente 1 (CD, #04-021) Unión a EC ₅₀ (nM)	Paciente 2 (UC, #03-041) Unión a EC ₅₀ (nM)	Paciente 3 (UC, #02-180) Unión a EC ₅₀ (nM)	Paciente 4 (CD, #01-051) Unión a EC ₅₀ (nM)
Ref1 (HC de la SEQ ID NO: 768 y LC de la SEQ ID NO: 769)	3,63	3,12	3,07	2,82
1	7,45	5,43	5,57	4,53
2	2,40	1,55	1,71	1,72

Ejemplo 5: Generación e identificación de anticuerpos anti-CD30L adicionales

Para identificar secuencias de anticuerpos adicionales, incluidas secuencias de CDR adicionales, que pueden unirse específicamente a CD30L, bloquear la interacción de CD30-CD30L y bloquear la señalización de CD30 mediada por CD30L, se realizaron múltiples campañas de anticuerpos adicionales de forma independiente. Se usaron tres cepas de ratón humanizadas y construidas de forma independiente diferentes (n.º 1, n.º 2 o n.º 3) para la generación de anticuerpos. Dos de las cepas de ratón (n.º 2 o n.º 3) se diseñaron para maximizar la diversidad de anticuerpos. Se inocularon todos los ratones con células que expresan CD30L humano (línea celular B16 transfectada para expresar CD30L humano), ADN que codifica CD30L humano y proteína CD30L humana recombinante. En determinados momentos después del inicio de las inmunizaciones, se seleccionó el suero de los ratones para determinar la reactividad a CD30L humano, CD30L de macaco cangrejero y CD30L de ratón. Los linfocitos B de ratones con títulos fuertes se importaron a un instrumento BEACON para la detección sistémica de linfocitos B individuales. La detección sistémica BEACON tuvo como objetivo identificar los anticuerpos bloqueadores de CD30L que

exhibieron reactividad cruzada de especies humanas y de macaco cangrejero y unión al objetivo en la célula.

Los linfocitos B de la detección sistémica BEACON se exportaron a placas de múltiples pocillos para la secuenciación de VH y VL y la producción de anticuerpos recombinantes. Se ensayó la unión de anticuerpos recombinantes purificados a CD30L humana recombinante, CD30L de macaco cangrejero y CD30L de ratón y a células que expresan CD30L humana y de macaco cangrejero (Tabla 8). Además, se probó la capacidad de cada anticuerpo para bloquear la unión de CD30L a CD30. Brevemente, se cargaron biosensores antihumanos individuales con IgG purificada (normalizada a 10 µg/mL) y se midió un valor de referencia para cada biosensor. Los biosensores se saturaron con biotina y con hulgG policlona y se midió un valor de referencia. A continuación, se permitió que los biosensores cargados se unieran a CD30L y se midió la tasa de asociación para la unión. Los biosensores se trasladaron a pocillos tampón para medir la tasa de disociación. Los biosensores se recargaron con CD30L y se trasladaron a pocillos con CD30. La asociación de CD30 da como resultado un aumento en las unidades relativas sobre el fondo (0,15) y es indicativa de un clon de anticuerpo no bloqueante.

Tabla 8. Los anticuerpos recombinantes purificados se unen a CD30L y compiten con CD30

ID del clon	Cepa de ratón	ELISA rhCD30 L (+)	ELISA rcyCD30 L (+)	ELISA rmCD30 L (+)	FLOW hCD30L B16 (+)	FLOW parental (-)	Bloqueo de rhCD30 L : rhCD30
62	#1	0,555	0,332	0,047	4826784	11596	0,0557
86	#1	1,435	0,748	0,045	4493586	11572	0,0631
87	#1	0,051	0,057	0,045	10958	10992	Sin unión
88	#1	0,283	0,109	0,045	1052602	10999	0,0547
89	#1	0,449	0,146	0,058	1984901	11095	0,0532
90	#1	1,641	0,798	0,046	5997151	11468	0,068
63	#1	1,871	0,724	0,046	6070933	11113	0,0592
91	#1	0,268	0,104	0,044	1051940	10786	0,0547
92	#1	0,251	0,057	0,045	47034	10869	0,0642
93	#1	0,144	0,066	0,045	234134	11002	Sin unión
94	#1	0,982	0,245	0,059	4535943	11254	0,0551
95	#1	0,866	0,262	0,045	1503954	11012	0,053
96	#1	0,048	0,057	0,046	12183	11785	Sin unión
97	#1	0,05	0,055	0,055	13077	11219	Sin unión

64	#1	2,041	0,951	0,049	5667300	11683	0,0633
98	#1	0,049	0,056	0,048	35192	11365	Sin unión
99	#1	0,048	0,055	0,049	11119	11472	Sin unión
65	#1	1,966	1,378	0,047	6913949	11367	0,0522
100	#1	0,049	0,055	0,048	10750	11549	Sin unión
66	#1	2,047	0,056	0,045	19034	11297	0,2575
101	#1	0,052	0,055	0,046	10757	11622	Sin unión
67	#1	2,352	0,089	0,046	197523	11267	0,2053
68	#2 or #3	1,707	0,867	0,044	5578433	10925	0,055
102	#2 or #3	0,412	0,231	0,045	2417049	11384	0,0697
69	#2 or #3	0,353	0,138	0,047	4929180	11328	0,2273
103	#2 or #3	0,05	0,058	0,049	11442	10952	Sin unión
70	#2 or #3	1,514	0,709	0,046	6946359	12003	0,0687
104	#2 or #3	0,238	0,065	0,047	774533	11524	0,0394
71	#2 or #3	1,733	0,855	0,046	5382299	11676	0,0529
72	#2 or #3	0,813	0,262	0,046	5242171	11521	0,0696
73	#2 or #3	0,634	0,169	0,045	4377595	11469	0,0646
74	#2 or #3	1,561	0,634	0,047	6843276	12458	0,0807
105	#2 or #3	0,048	0,058	0,048	10970	11632	Sin unión
106	#2 or #3	0,051	0,056	0,046	11924	11608	Sin unión
107	#2 or #3	0,049	0,057	0,05	10499	11162	Sin unión
108	#2 or #3	0,048	0,081	0,051	13882	15347	Sin unión
75	#2 or #3	1,177	0,349	0,044	5907158	11251	0,0739
76	#1	1,665	0,494	0,045	5656499	11271	0,0684
77	#1	1,74	0,96	0,05	5186725	11680	0,0926
78	#1	1,545	0,972	0,049	6565681	11228	0,0959
79	#1	1,464	0,538	0,05	6388847	11415	0,0718
109	#1	1,762	0,703	0,055	6506456	10919	0,0749

80	#1	0,941	0,475	0,048	8301813	12058	0,0635
110	#1	1,952	0,999	0,051	6507107	11209	0,1115
81	#1	1,596	1,412	0,052	7156876	11429	0,2136
82	#1	1,408	0,982	0,048	8422953	11194	0,071
83	#1	1,855	1,214	0,049	6828103	11641	0,0855
84	#1	1,643	0,732	0,052	6810066	12542	0,0638
85	#1	1,03	0,283	0,067	5284859	12331	0,08

Se seleccionó un subconjunto de clones de anticuerpos (clones 62 a 85) con unión sólida a CD30L y actividad de bloqueo de CD30 para una producción a mayor escala según los datos de unión y bloqueo, así como las consideraciones de secuencia de VH y VL. Las afinidades al CD30L humano se determinaron usando un instrumento Carterra (**Tabla 9**). La actividad de bloqueo recombinante de los clones también se evaluó en un formato ELISA, en el que se añadió CD30L a la placa, seguido de CD30 y una respuesta a la dosis de los clones de anticuerpos. La IC50 de los clones determinados en dicho ensayo ELISA se muestra en la **Tabla 9**. Los clones también se probaron en un ensayo funcional. Brevemente, cuando se acoplan a CD30L, expresadas en la superficie celular o en una forma soluble recombinante, las células CD30+ Karpas 299 (K299) liberan IL-8 en el sobrenadante. La interleucina 8 es una quimiocina producida por macrófagos y otros tipos de células, como las células epiteliales, y funciona activando una respuesta inflamatoria y/o inmunitaria. Por lo tanto, puede identificarse un anticuerpo monoclonal que se una a CD30L de tal manera que neutralice la interacción CD30-CD30L utilizando este ensayo funcional mediante la detección de la inhibición de la liberación de IL-8. Se creó un ensayo de liberación de IL-8 de doble célula con las células K299 que expresan endógenamente CD30 humano y B16-huCD30L ("ensayo de doble célula"). La capacidad de cada clon probado para inhibir o bloquear la señalización de CD30 mediada por CD30L se muestra en la **Tabla 9**, en la que "++" indica bloqueo completo de la liberación de IL-8 en el ensayo de doble célula, "+" indica inhibición de IL-8 en el ensayo de doble célula, y "-" indica que no hay inhibición de la liberación de IL-8 en el ensayo de doble célula a pesar de inhibir o bloquear la unión de CD30-CD30L recombinante. **La Figura 1A-1E** muestra una respuesta a la dosis de anticuerpos CD30L en el ensayo de liberación de IL-8 de doble célula, el ensayo de flujo de huCD30L B16 y ELISA de unión/bloqueo que fueron la base de la **Tabla 9**.

Tabla 9. Caracterización de anticuerpos anti-CD30L seleccionados

ID del clon	KD (Carterra)	ELISA de bloqueo recombinante (IC50 nM)	Ensayo de doble célula
-------------	---------------	---	------------------------

62	8,77E-09	5,936	–
63	1,85E-09	3,178	+
64	1,57E-09	3,174	+
65	1,52E-09	3,66	+
66	4,23E-10	12,25	–
67	1,15E-09	12,02	–
68	1,59E-08	3,658	–
69	4,83E-09	3,195	NC
70	2,83E-10	4,192	–
71	2,07E-08	3,576	–
72	4,72E-09	4,045	–
73	7,41E-09	4,791	–
74	3,58E-10	3,712	–
75	3,19E-09	3,394	–
76	5,57E-10	1,669	–
77	4,16E-10	2,716	–
78	3,13E-10	11,76	–
79	8,57E-10	2,023	NC
80	3,54E-09	2,739	++
81	1,37E-07	2,763	NC
82	5,59E-10	3,508	+
83	1,94E-10	3,742	–
84	3,23E-10	4,604	–
85	1,22E-08	6,375	–

Tomando los Ejemplos anteriores (Ejemplos 1 a 5) juntos, se han inmunizado al menos tres cepas de ratones humanizados diferentes, se han realizado varias campañas de anticuerpos independientes en diferentes momentos y se han generado y probado al menos 110 anticuerpos.

- 5 De los 110 clones de anticuerpos anti-CD30L probados, la gran mayoría de los 110 clones se unieron a CD30L y la gran mayoría de los 110 clones bloquearon la unión a la proteína recombinante CD30-CD30L (véanse las **Tablas 2 a 9**). Entre los 110 clones, siete clones (clones 1, 2, 63 a 65, 80 y 82) bloquearon o inhibieron la señalización de CD30 mediada por CD30L, p. ej. liberación de IL-8 mediada por CD30L (véanse las **Tablas 5, 6 y 9**).

10 **Ejemplo 6: Determinantes estructurales de la unión a CD30L y el bloqueo/inhibición de la señalización de CD30 mediada por CD30L**

Como se muestra anteriormente, se generaron 110 clones a través de varias campañas de anticuerpos con al menos tres cepas de ratón diferentes, la gran mayoría de las cuales

demostraron una unión sólida a CD30L recombinante y CD30L de superficie celular y bloquearon/inhibieron la unión de CD30-CD30L recombinante. A pesar de la gran cantidad de clones de diversas campañas y antecedentes, 7 anti-CD30L (clones 1, 2, 63 a 65, 80 y 82) bloquearon/inhibieron la interacción de la proteína de recombinación CD30-CD30L y

5 bloquearon/inhibieron funcionalmente la señalización de CD30 mediada por CD30L en un ensayo de doble célula. Por lo tanto, se determinaron las características estructurales (incluida la estructura primaria, por ejemplo, la secuencia de aminoácidos) de los 7 clones que les confieren la capacidad de unión y bloqueo funcional. Los clones se secuenciaron y las secuencias CDR de los 7 clones se identificaron según el esquema de numeración Kabat, Chothia, AbM, Contact,

10 IMGT y Aho. Cada una de las 6 CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3) se alineó para determinar la secuencia y las características de secuencia comunes a todas ellas, que pueden ser las determinantes de su capacidad común para bloquear/inhibir la interacción de la proteína de recombinación CD30-CD30L y bloquear/inhibir funcionalmente la señalización de CD30 mediada por CD30L en un ensayo de doble célula. Como se muestra en las **Tablas 10 a**

15 **16**, a pesar de provenir de diferentes ratones y diferentes campañas de anticuerpos, las secuencias CDR correspondientes de los 7 clones se alinearon bien con residuos idénticos en ciertas posiciones y conservaron variaciones en otras, lo que sugiere que estas características de la secuencia conservada confieren su capacidad común para bloquear/inhibir la interacción de la proteína de recombinación CD30-CD30L y bloquear/inhibir funcionalmente la señalización de

20 CD30 mediada por CD30L en un ensayo de doble célula.

En consecuencia, las secuencias de consenso para cada una de las 6 CDR (CDR-H1, CDR-H2, CDR-H3, CDR-L1, CDR-L2 y CDR-L3) se establecieron según los clones como se muestra en las **Tablas 10 a 16** para capturar las características de la secuencia común, que pueden ser los determinantes de su capacidad común para bloquear/inhibir la interacción de la proteína de

25 recombinación CD30-CD30L y bloquear/inhibir funcionalmente la señalización de CD30 mediada por CD30L en un ensayo de doble célula. En cada una de las **Tablas 10 a 16**, la secuencia consenso_1 muestra las características de secuencia comunes de los clones 1, 2 y 80, que bloquearon completamente la interacción de la proteína de recombinación CD30-CD30L y la señalización de CD30 mediada por CD30L en un ensayo de doble célula; la secuencia

30 consenso_2 muestra las características de secuencia comunes de los clones 1, 2, 63 a 65, 80 y 82, que bloquean/inhiben la interacción de la proteína de recombinación CD30-CD30L y bloquean/inhiben funcionalmente la señalización de CD30 mediada por CD30L en un ensayo de doble célula.

Tabla 10 Secuencias de alineamiento y consenso de los clones 1, 2, 63 a 65, 80 y 82 según la numeración de Kabat (donde corresponde, se insertó un espacio en las secuencias de CDR para demostrar el alineamiento; en la tabla, "++" indica el bloqueo completo de Liberación de IL-8 en el ensayo de doble célula, "+" indica inhibición de la liberación de IL-8 en el ensayo de doble célula como se muestra en la Figura 1)

ID del clon/Consenso	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	Bloqueo funcional
1 (germinado)	GYYS WS (SEQ ID NO: 107)	YI FYSGYTKYNPS LKS (SEQ ID NO: 147)	DR W D F DY (SEQ ID NO: 187)	RASQGIR NNLG (SEQ ID NO: 307)	AESS LQS (SEQ ID NO: 347)	LQDFN YPYT (SEQ ID NO: 387)	++
2 (germinado)	DYAMH (SEQ ID NO: 117)	GIS WRSGNIGYADS VKG (SEQ ID NO: 157)	DKGIGFNW NYEGF DY (SEQ ID NO: 197)	RASQGIS NHLA (SEQ ID NO: 317)	AASS LQS (SEQ ID NO: 357)	QQYVT YPLT (SEQ ID NO: 397)	++
80	SYDMH (SEQ ID NO: 482)	SIGI GGDTYYPGSVK G (SEQ ID NO: 520)	GEWDLW Y FMDV (SEQ ID NO: 545)	RASQGIS SWLA (SEQ ID NO: 570)	AASS LQS (SEQ ID NO: 595)	QQANS FPLT (SEQ ID NO: 620)	++
63	SYSMN (SEQ ID NO: 467)	YSIS SSSSTIYDADSV KG (SEQ ID NO: 492)	EAYPGYYY N YMDV (SEQ ID NO: 530)	RASQGIS SRLA (SEQ ID NO: 555)	KASNL LES (SEQ ID NO: 580)	QQYNS YSRT (SEQ ID NO: 605)	+
64	NYAMT (SEQ ID NO: 472)	AIS GFGGSTYYADS VKG (SEQ ID NO: 497)	D HDYYA F DY (SEQ ID NO: 535)	RASQGIS SYLN (SEQ ID NO: 560)	AVSSL LQS (SEQ ID NO: 585)	QQSYS TPYT (SEQ ID NO: 610)	+
65	NYAMT (SEQ ID NO: 477)	AIS GYGGSTYYAAS VKG (SEQ ID NO: 515)	D HDYYA F DY (SEQ ID NO: 540)	RASQSIN SYLN (SEQ ID NO: 565)	SASS LQS (SEQ ID NO: 590)	QQSYS TPYT (SEQ ID NO: 615)	+
82	NAWMS (SEQ ID NO: 525)	RIKSKTYGGTTD YAAPVKG (SEQ ID NO: 525)	DPWNYVN YNY FMDV	RASQDIR NYLA	AAST LQS (SEQ ID NO: 615)	QNYFS VPLT (SEQ ID NO: 620)	+

	Q ID NO: 487)		(SEQ ID NO: 550)	(SEQ ID NO: 575)	ID NO: 600)	NO: 625)	
Consenso _1 según Kabat	X1- Y- X2- X3- X4, dond e X1 es G, D, o S; X2 es Y, A, o D; X3 es W o M; y X4 es S o H (SE Q ID NO: 712)	X1-I-X2-X3-X4- X5-G-X6-X7-X8- Y-X9-X10-S-X11- K-X12, donde X1 es Y, G, o S; X2 es S, G, o ninguno; X3 es F, W, o I; X4 es Y, R, o ninguno; X5 es G o S; X6 es Y, N, o D; X7 es T o I; X8 es K, G, o Y; X9 es N, A, o P; y X10 es P, D, o G; X11 es L o V; y X12 es S o G (SEQ ID NO: 724)	X1-X2-X3- X4-X5-X6- X7-W-X8- X9-X10- X11-F-X12- D-X13, donde X1 es D o ninguno; X2 es R, K, o G; X3 es G, E, o ninguno; X4 es I, W, o ninguno; X5 es G, D, o ninguno; X6 es F, L, o ninguno; X7 es N, L, o ninguno; X8 es N, Y, o ninguno; X9 es Y, o ninguno; X10 es D, E, o ninguno; X11 es G o ninguno; X12 es M o ninguno; Y X13 es Y o V (SEQ ID NO: 736)	R-A-S-Q- G-I-X1- X2-X3-L- X4, donde X1 es R o S; X2 es N o S; X3 es N, H o W; y X4 es G o A (SEQ ID NO: 744)	A-X1- S-S-L- Q-S, donde X1 es A o E (SEQ ID NO: 752)	X1-Q- X2-X3- X4-X5- P-X6-T, donde X1 es L o Q; X2 es D, Y, o A; X3 es F, V, o N; X4 es N, T, o S; X5 es Y o F; X6 es Y o L (SEQ ID NO: 760)	
Consenso _2 según Kabat	X1- X2- X3- X4- X5, dond e X1 es G, D, N, o S; X2 es Y o A; X3	X1-I-X2-X3- X4-X5-X6-X7-X8- X9-X10-X11-X12- X13-X14-K-X15, donde X1 es Y, G, S, A o R; X2 es S, G, o ninguno; X3 es F, W, I, S, G o T; X4 es Y, R, S, F, o ninguno; X5 es G o S; X6 es G o S; X7 es Y, N, D, T o S; X8 es T o I;	X1-X2-X3- X4-X5-X6- X7-X8-X9- X10-X11- X12-X13- X14-D-X15, donde X1 es D o ninguno; X2 es R, K, G, P, o ninguno; X3 es G, E, W, o ninguno;	R-A-S-Q- X1-I-X2- X3-X4-L- X5, donde X1 es G, S, o D; X2 es R, S, o N; X3 es N o S; X4 es N, H, W, R, o Y; y X5 es G, A, o N	X1- X2-S- X3-L- X4-S, donde X1 es A, K, o S; X2 es A, E, o V; X3 es S, N, o T; y	X1-Q- X2-X3- X4-X5- X6-X7- T, donde X1 es L o Q; X2 es D, Y, A, o S; X3 es F, V, N, o Y; X4 es N, T, o S; X5 es	

	es Y, A, S, W, o D; X4 es W o M; y X5 es N, T, S o H (SEQ ID NO: 713)	X9 es K, G, Y, o D; X10 es Y o D; X11 es N, A, o P; y X12 es P, D, G, o A; X13 es S o P; X14 es L o V; y X15 es S o G (SEQ ID NO: 725)	X4 es I, W, A, N, o ninguno; X5 es G, D, Y, o ninguno; X6 es F, L, P, H, V, o ninguno; X7 es N, L, G, D, o ninguno; X8 es W o Y; X9 es N, Y, o ninguno; X10 es Y, A, o ninguno; X11 es D, E, N, o ninguno; X12 es G o ninguno; X13 es F o Y; X14 es M o ninguno; y X15 es Y o V (SEQ ID NO: 737)	(SEQ ID NO: 745)	X4 es Q o E (SEQ ID NO: 753)	Y, F, T, o V; X6 es P o S; X7 es Y, L o R (SEQ ID NO: 761)	
--	---	--	--	------------------	------------------------------	--	--

Tabla 11 Secuencias de alineamiento y consenso de los Clones 1, 2, 63 a 65, 80 y 82 según la numeración de Chothia (cuando corresponda, se insertó un espacio en las secuencias de CDR para demostrar el alineamiento; en la tabla, "++" indica bloqueo completo de liberación de IL-8 en el ensayo de doble célula, "+" indica inhibición de la liberación de IL-8 en el ensayo de doble célula como se muestra en la Figura 1)

ID del clon/Consenso	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	Bloqueo funcional
1 (germinado)	GGSGY (SEQ ID NO: 105)	FYSGY (SEQ ID NO: 145)	DR W D F DY (SEQ ID NO: 185)	RASQGIR NNLG (SEQ ID NO: 305)	AESSL QS (SEQ ID NO: 345)	LQDFNY PYT (SEQ ID NO: 385)	++
2 (germinado)	GFNF DDY (SEQ ID NO: 115)	S WRSGN (SEQ ID NO: 155)	DKGIGFNWN YEGF DY (SEQ ID NO: 195)	RASQGIS NHLA (SEQ ID NO: 315)	AASSL QS (SEQ ID NO: 355)	QQYVTY PLT (SEQ ID NO: 395)	++

80	GFTFS SY (SEQ ID NO: 480)	G I GGD (SEQ ID NO: 518)	GEWDLWY FMDV (SEQ ID NO: 543)	RASQGISS WLA (SEQ ID NO: 568)	AASSL QS (SEQ ID NO: 593)	QQANSF PLT (SEQ ID NO: 618)	++
63	GFMF SSY (SEQ ID NO: 465)	S SSSST (SEQ ID NO: 490)	EAYPGYYN YMDV (SEQ ID NO: 528)	RASQSISS RLA (SEQ ID NO: 553)	KASNL ES (SEQ ID NO: 578)	QQYNSY SRT (SEQ ID NO: 603)	+
64	GFTFS NY (SEQ ID NO: 470)	S GFGGS (SEQ ID NO: 495)	D HDYYA F DY (SEQ ID NO: 533)	RASQSISS YLN (SEQ ID NO: 558)	AVSSL QS (SEQ ID NO: 583)	QQSYST PYT (SEQ ID NO: 608)	+
65	GFTFS NY (SEQ ID NO: 475)	S GYGGS (SEQ ID NO: 513)	D HDYYA F DY (SEQ ID NO: 538)	RASQSINS YLN (SEQ ID NO: 563)	SASSL QS (SEQ ID NO: 588)	QQSYST PYT (SEQ ID NO: 613)	+
82	GITFS NA (SEQ ID NO: 485)	KSKTY GGT (SEQ ID NO: 523)	DPWNYVNY NY FMDV (SEQ ID NO: 548)	RASQDIR NYLA (SEQ ID NO: 573)	AASTL QS (SEQ ID NO: 598)	QNYFSV PLT (SEQ ID NO: 623)	+
Consenso_ 1 según Chothia	G-X1- X2-X3- X4-X5- Y, donde X1 es G o F; X2 es S, N o T; X3 es l o F; X4 es S o D; y X5 es G, D o S (SEQ ID NO: 714)	X1-X2- X3-X4- G-X5, donde X1 es S, G o ninguno; X2 es F, W o l; X3 es Y, R o ninguno; X4 es S o G; y X5 es Y, N o D (SEQ ID NO: 726)	X1-X2-X3-X4- X5-X6-X7-W- X8-X9-X10- X11-F-X12-D- X13, donde X1 es D o ninguno; X2 es R, K, o G; X3 es G, E, o ninguno; X4 es l, W, o ninguno; X5 es G, D, o ninguno; X6 es F, L, o ninguno; X7 es N, L, o ninguno; X8 es N, Y, o ninguno; X9 es Y, o ninguno; X10 es D, E, o ninguno; X11 es G o ninguno; X12	R-A-S-Q- G-I-X1-X2- X3-L-X4, donde X1 es R o S; X2 es N o S; X3 es N, H o W; y X4 es G o A (SEQ ID NO: 744)	A-X1- S-S-L- Q-S, donde X1 es A o E (SEQ ID NO: 752)	X1-Q-X2- X3-X4- X5-P-X6- T, donde X1 es L o Q; X2 es D, Y, o A; X3 es F, V, o N; X4 es N, T, o S; X5 es Y o F; X6 es Y o L (SEQ ID NO: 760)	

			es M o ninguno; Y X13 es Y o V (SEQ ID NO: 736)				
Consenso_2 según Chothia	G-X1- X2-X3- X4-X5- X6, donde X1 es G, F o I; X2 es S, N, T o M; X3 es I o F; X4 es S o D; X5 es G, D, S o N; y X6 es Y o A (SEQ ID NO: 715)	X1-X2- X3-X4- X5-X6, donde X1 es S, G o ninguno; X2 es F, W, G, S, I o T; X3 es Y, R, S, F o ninguno; X4 es S o G; X5 es G o S; y X6 es Y, N, D, T o S (SEQ ID NO: 727)	X1-X2-X3-X4- X5-X6-X7-X8- X9-X10-X11- X12-X13- X14-D-X15, donde X1 es D o ninguno; X2 es R, K, G, P, o ninguno; X3 es G, E, W, o ninguno; X4 es I, W, A, N, o ninguno; X5 es G, D, Y, o ninguno; X6 es F, L, P, H, V, o ninguno; X7 es N, L, G, D, o ninguno; X8 es W o Y; X9 es N, Y, o ninguno; X10 es Y, A, o ninguno; X11 es D, E, N, o ninguno; X12 es G o ninguno; X13 es F o Y; X14 es M o ninguno; y X15 es Y o V (SEQ ID NO: 737)	R-A-S-Q- X1-I-X2- X3-X4-L- X5, donde X1 es G, S, o D; X2 es R, S, o N; X3 es N o S; X4 es N, H, W, R, o Y; y X5 es G, A, o N (SEQ ID NO: 745)	X1-X2- S-X3- L-X4- S, donde X1 es A, K, o S; X2 es A, E, o V; X3 es S, N, o T; y X4 es Q o E (SEQ ID NO: 753)	X1-Q-X2- X3-X4- X5-X6- X7-T, donde X1 es L o Q; X2 es D, Y, A, o S; X3 es F, V, N, o Y; X4 es N, T, o S; X5 es Y, F, T, o V; X6 es P o S; X7 es Y, L o R (SEQ ID NO: 761)	

Tabla 12 Secuencias de consenso y alineamiento de los clones 1, 2, 63 a 65, 80 y 82 según la numeración de AbM (cuando corresponda, se insertó un espacio en las secuencias de CDR para demostrar el alineamiento; en la tabla, “++” indica el bloqueo completo de IL-8 en el ensayo de doble célula, “+” indica la inhibición de la liberación de IL-8 en el ensayo de doble célula como se muestra en la Figura 1)

ID del clon/Consenso	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	Bloqueo funcional
1 (germinado)	GGISGYYWS (SEQ ID NO: 106)	YI FYSGYTK (SEQ ID NO: 146)	DR W D F DY (SEQ ID NO: 186)	RASQGIR NNLG (SEQ ID NO: 306)	AESS LQS (SEQ ID NO: 346)	LQDFNY PYT (SEQ ID NO: 386)	++
2 (germinado)	GFNFDD YAMH (SEQ ID NO: 116)	GI S WRSGNIG (SEQ ID NO: 156)	DKGIGFNW NYEGF DY (SEQ ID NO: 196)	RASQGIS NHLA (SEQ ID NO: 316)	AASS LQS (SEQ ID NO: 356)	QQYVT YPLT (SEQ ID NO: 396)	++
80	GFTFSS YDMH (SEQ ID NO: 481)	SI G I GGDTY (SEQ ID NO: 519)	GEWDLLW Y FMDV (SEQ ID NO: 544)	RASQGIS SWLA (SEQ ID NO: 569)	AASS LQS (SEQ ID NO: 594)	QQANS FPLT (SEQ ID NO: 619)	++
63	GFMFSS YSMN (SEQ ID NO: 466)	YI S SSSSTIY (SEQ ID NO: 491)	EAYPGYYY N YMDV (SEQ ID NO: 529)	RASQGIS SRLA (SEQ ID NO: 554)	KASN LES (SEQ ID NO: 579)	QQYNS YSRT (SEQ ID NO: 604)	+
64	GFTFSN YAMT (SEQ ID NO: 471)	AI S GFGGSTY (SEQ ID NO: 496)	D HDYYA F DY (SEQ ID NO: 534)	RASQGIS SYLN (SEQ ID NO: 559)	AVSS LQS (SEQ ID NO: 584)	QQSYS TPYT (SEQ ID NO: 609)	+
65	GFTFSN YAMT (SEQ ID NO: 476)	AI S GYGGSTY (SEQ ID NO: 514)	D HDYYA F DY (SEQ ID NO: 539)	RASQSIN SYLN (SEQ ID NO: 564)	SASS LQS (SEQ ID NO: 589)	QQSYS TPYT (SEQ ID NO: 614)	+
82	GITFSNA WMS (SEQ ID NO: 486)	RIKSKTY GGTTD (SEQ ID NO: 524)	DPWNYVNY NY FMDV (SEQ ID NO: 549)	RASQDIR NYLA (SEQ ID NO: 574)	AAST LQS (SEQ ID NO: 599)	QNYFS VPLT (SEQ ID NO: 624)	+

Consenso _1 según AbM	G-X1-X2- X3-X4- X5-Y-X6- X7-X8, donde X1 es G o F; X2 es S, N o T; X3 es I o F; X4 es S o D; X5 es G, D o S; X6 es Y, A o D; X7 es W o M; y X8 es S o H (SEQ ID NO: 716)	X1-I-X2- X3-X4-X5- G-X6-X7- X8, donde X1 es Y, G o S; X2 es S, G o ninguno; X3 es F, W o I; X4 es Y, R o ninguno; X5 es G o S; X6 es Y, N o D; X7 es T o I; X8 es K, G o Y (SEQ ID NO: 728)	X1-X2-X3- X4-X5-X6- X7-W-X8- X9-X10-X11- F-X12-D- X13, donde X1 es D o ninguno; X2 es R, K, o G; X3 es G, E, o ninguno; X4 es I, W, o ninguno; X5 es G, D, o ninguno; X6 es F, L, o ninguno; X7 es N, L, o ninguno; X8 es N, Y, o ninguno; X9 es Y, o ninguno; X10 es D, E, o ninguno; X11 es G o ninguno; X12 es M o ninguno; Y X13 es Y o V (SEQ ID NO: 736)	R-A-S-Q- G-I-X1- X2-X3-L- X4, donde X1 es R o S; X2 es N o S; X3 es N, H o W; y X4 es G o A (SEQ ID NO: 744)	A-X1- S-S-L- Q-S, donde X1 es A o E (SEQ ID NO: 752)	X1-Q- X2-X3- X4-X5- P-X6-T, donde X1 es L o Q; X2 es D, Y, o A; X3 es F, V, o N; X4 es N, T, o S; X5 es Y o F; X6 es Y o L (SEQ ID NO: 760)	
Consenso _2 según AbM	G-X1-X2- X3-X4- X5-X6- X7-X8- X9, donde X1 es G, F o I; X2 es S, N, T o M; X3 es I o F; X4 es S o D; X5 es G, D, S o N; X6 es Y o A; X7 es Y, A, D, S o W; X8 es W o M; y X9	X1-I-X2- X3-X4-X5- X6-X7-X8- X9, donde X1 es Y, G, S, A o R; X2 es S, G o ninguno; X3 es F, W, I, S, G o T; X4 es Y, R, S, F o ninguno; X5 es G o S; X6 es G o S; X7 es Y, N, D, T o S; X8 es	X1-X2-X3- X4-X5-X6- X7-X8-X9- X10-X11- X12-X13- X14-D-X15, donde X1 es D o ninguno; X2 es R, K, G, P, o ninguno; X3 es G, E, W, o ninguno; X4 es I, W, A, N, o ninguno; X5 es G, D, Y, o ninguno; X6 es F, L, P,	R-A-S-Q- X1-I-X2- X3-X4-L- X5, donde X1 es G, S, o D; X2 es R, S, o N; X3 es N o S; X4 es N, H, W, R, o Y; y X5 es G, A, o N (SEQ ID NO: 745)	X1- X2-S- X3-L- X4-S, donde X1 es A, K, o S; X2 es A, E, o V; X3 es S, N, o T; y X4 es Q o E (SEQ ID NO: 753)	X1-Q- X2-X3- X4-X5- X6-X7-T, donde X1 es L o Q; X2 es D, Y, A, o S; X3 es F, V, N, o Y; X4 es N, T, o S; X5 es Y, F, T, o V; X6 es P o S; X7 es Y, L o R	

	es S, H, N o T (SEQ ID NO: 717)	T o I; X9 es K, G, Y o D (SEQ ID NO: 729)	H, V, o ninguno; X7 es N, L, G, D, o ninguno; X8 es W o Y; X9 es N, Y, o ninguno; X10 es Y, A, o ninguno; X11 es D, E, N, o ninguno; X12 es G o ninguno; X13 es F o Y; X14 es M o ninguno; y X15 es Y o V (SEQ ID NO: 737)			(SEQ ID NO: 761)	
--	--	---	--	--	--	---------------------	--

Tabla 13 Secuencias de consenso y alineamiento de los clones 1, 2, 63 a 65, 80 y 82 según la numeración de los contactos (cuando corresponda, se insertó un espacio en las secuencias de CDR para demostrar el alineamiento; en la tabla, “++” indica el bloqueo completo de IL-8 en el ensayo de doble célula, “+” indica la inhibición de la liberación de IL-8 en el ensayo de doble célula como se muestra en la Figura 1)

ID del clon/Consenso	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	Bloqueo funcional
1 (germinado)	SGYY WS (SEQ ID NO: 108)	WIGYI FYSGYTK (SEQ ID NO: 148)	ARDR W D F D (SEQ ID NO: 188)	RNNL GWY (SEQ ID NO: 308)	LLIYAES SLQ (SEQ ID NO: 348)	LQDFN YPY (SEQ ID NO: 388)	++
2 (germinado)	DDYA MH (SEQ ID NO: 118)	WVSGI S WRSGNIG (SEQ ID NO: 158)	AKDKGIGFN WNYEGF D (SEQ ID NO: 198)	SNHL AWF (SEQ ID NO: 318)	SLIYAA SSLQ (SEQ ID NO: 358)	QQYVT YPL (SEQ ID NO: 398)	++
80	SSYD MH (SEQ ID)	WVSSI G I GGDTY (SEQ ID NO: 521)	AR GEWDLWY FMD (SEQ ID NO: 546)	SSWL AWY (SEQ ID NO: 571)	LLIYAAS SLQ (SEQ ID NO: 596)	QQANS FPL (SEQ ID NO: 621)	++

	NO: 483)						
63	SSYS MN (SEQ ID NO: 468)	WVSYI S SSSSTIY (SEQ ID NO: 493)	TR EAYPGYYN YMD (SEQ ID NO: 531)	SSRLA WY (SEQ ID NO: 556)	LLIYKAS NLE (SEQ ID NO: 581)	QQYNS YSR (SEQ ID NO: 606)	+
64	SNYA MT (SEQ ID NO: 473)	WVSAI S GFGGSTY (SEQ ID NO: 498)	AKD HDYYA F D (SEQ ID NO: 536)	SSYLN WY (SEQ ID NO: 561)	LLIYAVS SLQ (SEQ ID NO: 586)	QQSYS TPY (SEQ ID NO: 611)	+
65	SNYA MT (SEQ ID NO: 478)	WVSAI S GYGGSTY (SEQ ID NO: 516)	AKD HDYYA F D (SEQ ID NO: 541)	NSYL NWY (SEQ ID NO: 566)	LLIYSAS SLQ (SEQ ID NO: 591)	QQSYS TPY (SEQ ID NO: 616)	+
82	SNA WMS (SEQ ID NO: 488)	WVGRIKSKT YGGTTD (SEQ ID NO: 526)	TTDPWNYVN YNY FMD (SEQ ID NO: 551)	RNYL AWY (SEQ ID NO: 576)	LLVYAA STLQ (SEQ ID NO: 601)	QNYFS VPL (SEQ ID NO: 626)	+
Consenso _1 según contacto	X1- X2-Y- X3- X4- X5, donde X1 es S o D; X2 es G, D o S; X3 es Y, A o D; X4 es W o M; y X5 es S o H (SEQ ID NO: 718)	W-X1-X2- X3-I-X4-X5- X6-X7-G-X8- X9-X10, donde X1 es I o V; X2 es G o S; X3 es Y, G o S; X4 es S, G o ninguno; X5 es F, W o I; X6 es Y, R o ninguno; X7 es G o S; X8 es Y, N o D; X9 es T o I; X 10 es K, G o Y (SEQ ID NO: 730)	A-X1-X2-X3- X4-X5-X6-X7- X8-W-X9-X10- X11-X12-F- X13-D, donde X1 es K o R; X2 es D o ninguno; X3 es R, K o G; X4 es G, E o ninguno; X5 es I, W o ninguno; X6 es G, D o ninguno; X7 es F, L o ninguno; X8 es N, L o ninguno; X9 es N, Y o ninguno; X10 es Y, o ninguno; X11 es D, E o ninguno; X12	X1-X2- X3-L- X4-W- X5, donde X1 es R o S; X2 es N o S; X3 es N, H o W; X4 es G o A; y X5 es Y o F (SEQ ID NO: 746)	X1-L-I-Y- A-X2-S- S-L-Q, donde X1 es L o S; y X2 es A o E (SEQ ID NO: 754)	X1-Q- X2-X3- X4-X5- P-X6, donde X1 es L o Q; X2 es D, Y, o A; X3 es F, V, o N; X4 es N, T, o S; X5 es Y o F; X6 es Y o L (SEQ ID NO: 762)	

			es G o ninguno; y X13 es M o ninguno (SEQ ID NO: 738)				
Consenso _2 según contacto	X1- X2- X3- X4- X5- X6, donde X1 es S o D; X2 es G, D, N o S; X3 es Y o A; X4 es Y, A, S, W o D; X5 es W o M; y X6 es N, T, S o H (SEQ ID NO: 719)	W-X1-X2-X3- I-X4-X5-X6- X7-X8-X9- X10-X11, donde X1 es I o V; X2 es G o S; X3 es Y, G, S, A o R; X4 es S, G o ninguno; X5 es F, W, I, S, G o T; X6 es Y, R, S, F o ninguno; X7 es G o S; X8 es G o S; X9 es Y, N, D, T o S; X10 es T o I; X 10 es K, G, Y o D (SEQ ID NO: 731)	X1-X2-X3-X4- X5-X6-X7-X8- X9-X10-X11- X12-X13-X14- X15-X16-D, donde X1 es A o T; X2 es K, R o T; X3 es D o ninguno; X4 es R, K, G, P o ninguno; X5 es G, E, W o ninguno; X6 es I, W, A, N o ninguno; X7 es G, D, Y o ninguno; X8 es F, L, P, H, V o ninguno; X9 es N, L, G, D o ninguno; X10 es W o Y; X11 es N, Y o ninguno; X12 es Y, A o ninguno; X13 es D, E, N o ninguno; X14 es G o ninguno; X15 es F o Y; y X16 es M o ninguno (SEQ ID NO: 739)	X1-X2- X3-L- X4-W- X5, donde X1 es R, S o N; X2 es N o S; X3 es N, H, W, R o Y; X4 es G, A o N; y X5 Y o F (SEQ ID NO: 747)	X1-L-X2- Y-X3-X4- S-X5-L- X6, donde X1 es L o S; X2 es I o V; X3 es A, K o S; X4 es A, E o V; X5 es S, N o T; y X6 es Q o E (SEQ ID NO: 755)	X1-Q- X2-X3- X4-X5- X6-X7, donde X1 es L o Q; X2 es D, Y, A, o S; X3 es F, V, N, o Y; X4 es N, T, o S; X5 es Y, F, T, o V; X6 es P o S; X7 es Y, L o R (SEQ ID NO: 763)	

Tabla 14 Secuencias de consenso y alineamiento de los clones 1, 2, 63 a 65, 80 y 82 según la numeración de IMGT (cuando corresponda, se insertó un espacio en las secuencias de CDR para demostrar el alineamiento; en la tabla, “++” indica el bloqueo completo de IL-8 en el ensayo de doble célula, “+” indica la inhibición de la liberación de IL-8 en el ensayo de doble célula como se muestra en la Figura 1)

ID del clon/Consenso	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	Bloqueo funcional
1 (germinado)	GGISGYY (SEQ ID NO: 109)	I FYSGYT (SEQ ID NO: 149)	ARDR W D F DY (SEQ ID NO: 189)	QGIRNN (SEQ ID NO: 309)	AE (SEQ ID NO: 349)	LQDFNY PYT (SEQ ID NO: 389)	++
2 (germinado)	GFNFDDYA (SEQ ID NO: 119)	I S WRSGNI (SEQ ID NO: 159)	AKDKGIGFNWN YEGF DY (SEQ ID NO: 199)	QGISNH (SEQ ID NO: 319)	AA (SEQ ID NO: 359)	QQYVTY PLT (SEQ ID NO: 399)	++
80	GFTFSSYD (SEQ ID NO: 484)	I G I GGDY (SEQ ID NO: 522)	AR GEWDLLWY FMDV (SEQ ID NO: 547)	QGIS SW (SEQ ID NO: 572)	AA (SEQ ID NO: 597)	QQANSF PLT (SEQ ID NO: 622)	++
63	GFMFSYS (SEQ ID NO: 469)	I S SSSSTI (SEQ ID NO: 494)	TR EAYPGYYN YMDV (SEQ ID NO: 532)	QSSSR (SEQ ID NO: 557)	KA (SEQ ID NO: 582)	QQYNSY SRT (SEQ ID NO: 607)	+
64	GFTFSN YA (SEQ ID NO: 474)	I S GFGGST (SEQ ID NO: 499)	AKD HDYYA F DY (SEQ ID NO: 537)	QSSSY (SEQ ID NO: 562)	AV (SEQ ID NO: 587)	QQSYST PYT (SEQ ID NO: 612)	+
65	GFTFSN YA (SEQ ID NO: 479)	I S GYGGST (SEQ ID NO: 517)	AKD HDYYA F DY (SEQ ID NO: 542)	QSINSY (SEQ ID NO: 567)	SA (SEQ ID NO: 592)	QQSYST PYT (SEQ ID NO: 617)	+
82	GITFSNAW (SEQ ID NO: 489)	IKSKTYG GTT (SEQ ID NO: 527)	TTDPWNYVNY NY FMDV (SEQ ID NO: 552)	QDIRNY (SEQ ID NO: 577)	AA (SEQ ID NO: 602)	QNYFSV PLT (SEQ ID NO: 627)	+

Consenso_1 según IMGT	G-X1-X2-X3-X4-X5-Y-X6, donde X1 es G o F; X2 es S, N o T; X3 es I o F; X4 es S o D; X5 es G, D o S; y X6 es Y, A o D (SEQ ID NO: 720)	I-X1-X2-X3-X4-G-X5-X6, donde X1 es S, G o ninguno; X2 es F, W o I; X3 es Y, R o ninguno; X4 es G o S; X5 es Y, N o D; y X6 es T o I (SEQ ID NO: 732)	A-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-W-X9-X10-X11-X12-F-X13-D-X14, donde X1 es K o R; X2 es D o ninguno; X3 es R, K o G; X4 es G, E o ninguno; X5 es I, W o ninguno; X6 es G, D o ninguno; X7 es F, L o ninguno; X8 es N, L o ninguno; X9 es N, Y o ninguno; X10 es Y, o ninguno; X11 es D, E o ninguno; X12 es G o ninguno; X13 es M o ninguno; y X14 es Y o V (SEQ ID NO: 740)	Q-G-I-X1-X2-X3, donde X1 es R o S; X2 es N o S; y X3 es N, H o W (SEQ ID NO: 748)	A-X1, donde X1 es A o E (SEQ ID NO: 756)	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6-T, donde X1 es L o Q; X2 es D, Y, o A; X3 es F, V, o N; X4 es N, T, o S; X5 es Y o F; X6 es Y o L (SEQ ID NO: 760)	
Consenso_2 según IMGT	G-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7, donde X1 es G, F o I; X2 es S, N, T o M; X3 es I o F; X4 es S o D; X5 es G, D, S o N; X6 es Y o A; y X7 es Y, A, D, S o W (SEQ ID NO: 721)	I-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7, donde X1 es S, G o ninguno; X2 es F, W, I, S, G o T; X3 es Y, R, S, F o ninguno; X4 es G o S; X5 es G o S; X6 es Y, N, D, T o S; y X7 es T o I (SEQ ID NO: 733)	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-D-X17, donde X1 es A o T; X2 es K, R o T; X3 es D o ninguno; X4 es R, K, G, P o ninguno; X5 es G, E, W o ninguno; X6 es I, W, A, N o ninguno; X7 es G, D, Y o ninguno; X8 es F, L, P, H, V o ninguno; X9 es N, L, G, D o ninguno; X10 es W o Y; X11 es N, Y o ninguno; X12 es Y, A o ninguno; X13 es	Q-X1-I-X2-X3-X4, donde X1 es G, S o D; X2 es R, S o N; X3 es N o S; y X4 es N, H, W, R o Y (SEQ ID NO: 749)	X1-X2, donde X1 es A, K o S; y X2 es A, E o V (SEQ ID NO: 757)	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7-T, donde X1 es L o Q; X2 es D, Y, A, o S; X3 es F, V, N, o Y; X4 es N, T, o S; X5 es Y, F, T, o V; X6 es P o S; X7 es Y, L o R (SEQ ID NO: 761)	

			D, E, N o ninguno; X14 es G o ninguno; X15 es F o Y; X16 es M o ninguno; y X17 es Y o V (SEQ ID NO: 741)				
--	--	--	--	--	--	--	--

Tabla 15 Secuencias de consenso y alineamiento de los clones 1, 2, 63 a 65, 80 y 82 según la numeración de Aho (cuando corresponda, se insertó un espacio en las secuencias de CDR para demostrar el alineamiento; en la tabla, “++” indica el bloqueo completo de IL-8 en el ensayo de doble célula, “+” indica la inhibición de la liberación de IL-8 en el ensayo de doble célula como se muestra en la Figura 1)

ID del clon/Consenso	CDR-H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR-L2	CDR-L3	Bloqueo funcional
1 (germinado)	VSGGSI SGYY (SEQ ID NO: 628)	I FYSGYTKYNPSL KSR (SEQ ID NO: 642)	DR W D F D (SEQ ID NO: 656)	ASQGI RNN (SEQ ID NO: 670)	AESSLQS GVPSR (SEQ ID NO: 684)	DFN YPY (SEQ ID NO: 698)	++
2 (germinado)	ASGFNF DDYA (SEQ ID NO: 629)	I S WRSGNIGYADS VKGR (SEQ ID NO: 643)	DKGIGFNW NYEGF D (SEQ ID NO: 657)	ASQGI SNH (SEQ ID NO: 671)	AASSLQS GVPSR (SEQ ID NO: 685)	YVTY PL (SEQ ID NO: 699)	++
80	VSGFTF SSYD (SEQ ID NO: 630)	I G I GGDTYYPGSVK GR (SEQ ID NO: 644)	GEWDLLW Y FMD (SEQ ID NO: 658)	ASQGI SSW (SEQ ID NO: 672)	AASSLQS GVPSR (SEQ ID NO: 686)	ANS FPL (SEQ ID NO: 700)	++
63	ASGFMF SSYS (SEQ ID NO: 631)	I S SSSSTIYDADSV KGR (SEQ ID NO: 645)	EAYPGYYY N YMD (SEQ ID NO: 659)	ASQSI SSR (SEQ ID NO: 673)	KASNLES GVPSR (SEQ ID NO: 687)	YNS YSR (SEQ ID NO: 701)	+

64	ASGFTF SNYA (SEQ ID NO: 632)	I S GFGGSTYYADS VKGR (SEQ ID NO: 646)	D HDYYA F D (SEQ ID NO: 660)	ASQSI SSY (SEQ ID NO: 674)	AVSSLQS GVPSR (SEQ ID NO: 688)	SYST PY (SEQ ID NO: 702)	+
65	ASGFTF SNYA (SEQ ID NO: 633)	I S GYGGSTYYAAS VKGR (SEQ ID NO: 647)	D HDYYA F D (SEQ ID NO: 661)	ASQSI NSY (SEQ ID NO: 675)	SASSLQS GVPSR (SEQ ID NO: 689)	SYST PY (SEQ ID NO: 703)	+
82	VSGITFS NAW (SEQ ID NO: 634)	IKSKTYGGTTDY AAPVKGR (SEQ ID NO: 648)	DPWNYVNY NY FMD (SEQ ID NO: 662)	ASQDI RNY (SEQ ID NO: 676)	AASTLQS GVPSR (SEQ ID NO: 690)	YFSV PL (SEQ ID NO: 704)	+
Consenso _1 según Aho	X1-S-G- X2-X3- X4-X5- X6-Y-X7, donde X1 es V o A; X2 es G o F; X3 es S, N o T; X4 es I o F; X5 es S o D; X6 es G, D o S; y X7 es Y, A o D (SEQ ID NO: 722)	I-X1-X2-X3-X4-G- X5-X6-X7-Y-X8- X9-S-X10-K-X11- R, donde X1 es S, G o ninguno; X2 es F, W o I; X3 es Y, R o ninguno; X4 es G o S; X5 es Y, N o D; X6 es T o I; X7 es K, G o Y; X8 es N, A o P; X9 es P, D o G; X10 es Lor V; y X11 es G o S (SEQ ID NO: 734)	X1-X2-X3- X4-X5-X6- X7-W-X8- X9-X10-X11- F-X12-D, donde X1 es D o ninguno; X2 es R, K o G; X3 es G, E o ninguno; X4 es I, W o ninguno; X5 es G, D o ninguno; X6 es F, L o ninguno; X7 es N, L o ninguno; X8 es N, Y o ninguno; X9 es Y, o ninguno; X10 es D, E o ninguno; X11 es G o ninguno; y X12 es M o ninguno (SEQ ID NO: 742)	A-S-Q- G-I-X1- X2-X3, donde X1 es R o S; X2 es N o S; y X3 es N, H o W (SEQ ID NO: 750)	A-X1-S-S- L-Q-S-G-V- P-S-R, donde X1 es A o E (SEQ ID NO: 758)	X1- X2- X3- X4-P- X5, dond e X1 es D, Y o A; X2 es F, V o N; X3 es N, T o S; X4 es Y o F; X5 es Y o L (SEQ ID NO: 764)	

Consenso _2 según Aho	X1-S-G- X2-X3- X4-X5- X6-X7- X8, donde X1 es V o A; X2 es G, F o I; X3 es S, N, T o M; X4 es I o F; X5 es S o D; X6 es G, D, S o N; X7 es Y o A; y X8 es Y, A, D, S o W (SEQ ID NO: 723)	I-X1-X2-X3-X4- X5-X6-X7-X8-X9- X10-X11-X12- X13-K-X14-R, donde X1 es S, G o ninguno; X2 es F, W, I, S, G o T; X3 es Y, R, S, F o ninguno; X4 es G o S; X5 es G o S; X6 es Y, N, D, T o S; X7 es T o I; X8 es K, G, Y o D; X9 es Y o D; X10 es N, A o P; X11 es P, D, G o A; X12 es S o P; X13 es L o V; y X14 es G o S (SEQ ID NO: 735)	X1-X2-X3- X4-X5-X6- X7-X8-X9- X10-X11- X12-X13- X14-D, donde X1 es D o ninguno; X2 es R, K, G, P o ninguno; X3 es G, E, W o ninguno; X4 es I, W, A, N o ninguno; X5 es G, D, Y o ninguno; X6 es F, L, P, H, V o ninguno; X7 es N, L, G, D o ninguno; X8 es W o Y; X9 es N, Y o ninguno; X10 es Y, A o ninguno; X11 es D, E, N o ninguno; X12 es G o ninguno; X13 es F o Y; y X14 es M o ninguno (SEQ ID NO: 743)	A-S-Q- X1-I- X2-X3- X4, donde X1 es G, S o D; X2 es R, S o N; X3 es N o S; y X4 es N, H, W, R o Y (SEQ ID NO: 751)	X1-X2-S- X3-L-X4-S- G-V-P-S-R, donde X1 es A, K, o S; X2 es A, E, o V; X3 es S, N, o T; y X4 es Q o E (SEQ ID NO: 759)	X1- X2- X3- X4- X5- X6, dond e X1 es D, Y, A o S; X2 es F, V, N o Y; X3 es N, T o S; X4 es Y, F, T o V; X5 es P o S; X6 es Y, L o R (SEQ ID NO: 765)	
-----------------------------	---	--	---	---	---	---	--

Tabla 16 Secuencias de alineamiento y consenso de los clones 1, 2, 63 a 65, 80 y 82 según los estudios de reticulación descritos en el ejemplo 7 y el esquema de numeración de Kabat y contacto (cuando corresponda, se insertó un espacio en las secuencias de CDR para demostrar el alineamiento; en la tabla “++” indica el bloqueo completo de la liberación de IL-8 en el ensayo de doble célula, “+” indica la inhibición de la liberación de IL-8 en el ensayo de doble célula como se muestra en la Figura 1)

ID del clon/Consens o	CDR -H1	CDR-H2	CDR-H3	CDR-L1	CDR- L2	CDR-L3	Bloqu eo funci onal
-----------------------------	------------	--------	--------	--------	------------	--------	------------------------------

1 (germinado)	GYW WS (SEQ ID NO: 635)	WIGYI FYSGYTK (SEQ ID NO: 649)	DR W D F DY (SEQ ID NO: 663)	RASQGIR NNLG (SEQ ID NO: 677)	AESS LQS (SEQ ID NO: 691)	LQDFN YPYT (SEQ ID NO: 705)	++
2 (germinado)	DYAMH (SEQ ID NO: 636)	WVSGI S WRSGNIG (SEQ ID NO: 650)	DKGIGFNW NYEGF DY (SEQ ID NO: 664)	RASQGIS NHLA (SEQ ID NO: 678)	AASS LQS (SEQ ID NO: 692)	QQYVIT YPLT (SEQ ID NO: 706)	++
80	SYDMH (SEQ ID NO: 637)	WVSSI G I GGDTY (SEQ ID NO: 651)	GEWDLLW Y FMDV (SEQ ID NO: 665)	RASQGIS SWLA (SEQ ID NO: 679)	AASS LQS (SEQ ID NO: 693)	QQANS FPLT (SEQ ID NO: 707)	++
63	SYS MN (SEQ ID NO: 638)	WVSYI S SSSSTIY (SEQ ID NO: 652)	EAYPGYYY N YMDV (SEQ ID NO: 666)	RASQGIS SRLA (SEQ ID NO: 680)	KAS NLS (SEQ ID NO: 694)	QQYNS YSRT (SEQ ID NO: 708)	+
64	NYAMT (SEQ ID NO: 639)	WVSAI S GFGGSTY (SEQ ID NO: 653)	D HDYYA F DY (SEQ ID NO: 667)	RASQGIS SYLN (SEQ ID NO: 681)	AVSS LQS (SEQ ID NO: 695)	QQSYS TPYT (SEQ ID NO: 709)	+
65	NYAMT (SEQ ID NO: 640)	WVSAI S GYGGSTY (SEQ ID NO: 654)	D HDYYA F DY (SEQ ID NO: 668)	RASQSIN SYLN (SEQ ID NO: 682)	SASS LQS (SEQ ID NO: 696)	QQSYS TPYT (SEQ ID NO: 710)	+
82	NAW MS (SEQ ID NO: 641)	WVGRIKST YGGTTD (SEQ ID NO: 655)	DPWNYVN YNY FMDV (SEQ ID NO: 669)	RASQDIR NYLA (SEQ ID NO: 683)	AAS TQS (SEQ ID NO: 697)	QNYFS VPLT (SEQ ID NO: 711)	+
Consenso_1 según reticulación	X1-Y-X2-X3-X4, donde X1 es G, D, o	W-X1-X2-X3-I-X4-X5-X6-X7-G-X8-X9-X10, donde X1 es I o V; X2 es G o S; X3 es Y, G o S; X4 es S, G o ninguno; X5	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-W-X8-X9-X10-X11-F-X12-D-X13, donde X1 es D o ninguno; X2 es R, K,	R-A-S-Q-G-I-X1-X2-X3-L-X4, donde X1 es R o S; X2 es N o S; X3 es N, H o W; y X4	A-X1-S-S-L-Q-S, donde X1 es A o E (SEQ ID	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6-T, donde X1 es L o Q; X2 es D, Y, o A; X3	

	S; X2 es Y, A, o D; X3 es W o M; y X4 es S o H (SEQ ID NO: 712)	es F, W o I; X6 es Y, R o ninguno; X7 es G o S; X8 es Y, N o D; X9 es T o I; X10 es K, G o Y (SEQ ID NO: 730)	o G; X3 es G, E, o ninguno; X4 es I, W, o ninguno; X5 es G, D, o ninguno; X6 es F, L, o ninguno; X7 es N, L, o ninguno; X8 es N, Y, o ninguno; X9 es Y, o ninguno; X10 es D, E, o ninguno; X11 es G o ninguno; X12 es M o ninguno; Y X13 es Y o V (SEQ ID NO: 736)	es G o A (SEQ ID NO: 744)	NO: 752)	es F, V, o N; X4 es N, T, o S; X5 es Y o F; X6 es Y o L (SEQ ID NO: 760)	
Consenso_2 según reticulación	X1-X2-X3-X4-X5, donde X1 es G, D, N, o S; X2 es Y o A; X3 es Y, A, S, W, o D; X4 es W o M; y X5 es N, T, S o H (SEQ ID NO: 712)	W-X1-X2-X3-I-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11, donde X1 es I o V; X2 es G o S; X3 es Y, G, S, A o R; X4 es S, G o ninguno; X5 es F, W, I, S, G o T; X6 es Y, R, S, F o ninguno; X7 es G o S; X8 es G o S; X9 es Y, N, D, T o S; X10 es T o I; X10 es K, G, Y o D (SEQ ID NO: 731)	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-D-X15, donde X1 es D o ninguno; X2 es R, K, G, P, o ninguno; X3 es G, E, W, o ninguno; X4 es I, W, A, N, o ninguno; X5 es G, D, Y, o ninguno; X6 es F, L, P, H, V, o ninguno; X7 es N, L, G, D, o ninguno; X8 es W o Y; X9 es N, Y, o ninguno;	R-A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4-L-X5, donde X1 es G, S, o D; X2 es R, S, o N; X3 es N o S; X4 es N, H, W, R, o Y; y X5 es G, A, o N (SEQ ID NO: 745)	X1-X2-S-X3-L-X4-S, donde X1 es A, K, o S; X2 es A, E, o V; X3 es S, N, o T; y X4 es Q o E (SEQ ID NO: 753)	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7-T, donde X1 es L o Q; X2 es D, Y, A, o S; X3 es F, V, N, o Y; X4 es N, T, o S; X5 es Y, F, T, o V; X6 es P o S; X7 es Y, L o R (SEQ ID NO: 761)	

	NO: 713)		X10 es Y, A, o ninguno; X11 es D, E, N, o ninguno; X12 es G o ninguno; X13 es F o Y; X14 es M o ninguno; y X15 es Y o V (SEQ ID NO: 737)				
--	-------------	--	--	--	--	--	--

Ejemplo 7: Mapeo del epítopo de unión en CD30L de los anticuerpos anti-CD30L y la secuencia y los determinantes estructurales para dicho epítopo de unión

Mapear el epítopo de unión en CD30L de los clones que bloquean/inhiben la interacción de la proteína de recombinación CD30-CD30L y bloquean/inhiben funcionalmente la señalización de CD30 mediada por CD30L en un ensayo de doble célula, reticulación, digestión enzimática y estudios de espectrometría de masas de péptidos en el complejo anticuerpo-CD30L. Dado que los 7 clones demostraron similitud de secuencia y características de estructura primaria (secuencia) comunes, en el estudio se usó un clon representativo, el clon 2 de línea germinal, que comprende VH establecido en la SEQ ID NO: 6, VL establecida en SEQ ID NO: 8 y región constante de IgG1 establecida en la SEQ ID NO: 504. Se usó el dominio extracelular del CD30L ("ECD") que comprende la SEQ ID NO: 34. Antes de comenzar el mapeo de epítopos, se realizó un análisis MALDI de alta masa para verificar la integridad y la cantidad de agregación de cada muestra, incluido el clon 2 de línea germinal y el dominio extracelular CD30L que comprende la SEQ ID NO: 34 utilizado para la formación del complejo (datos no mostrados).

El anticuerpo anti-CD30L del clon 2 de línea germinal y el ECD se mezclaron e incubaron para permitir la formación del complejo y luego se reticularon para convertir las interacciones no covalentes en un enlace covalente para la detección. El estudio de reticulación permite así el análisis directo de la interacción no covalente por espectrometría de masas MALDI de alta masa.

Al mezclar una muestra de proteína que contiene interacciones no covalentes con una mezcla de reticulación especialmente desarrollada (Bich, C et al., Anal. Chem., 2010, 82 (1), pág. 172–179), el complejo no covalente puede detectarse específicamente con alta sensibilidad. La unión covalente generada permite que las especies que interactúan sobrevivan al proceso de preparación de la muestra y la ionización MALDI. Un sistema especial de detección de alta masa permite caracterizar la interacción en el intervalo de alta masa.

Cada mezcla preparada para el control (anticuerpo solo o ECD de CD30L solo) y para el complejo anticuerpo-CD30L (clon 2 de línea germinal y complejo ECD de CD30L) se sometió a reticulación utilizando el equipo de análisis DSS MALDI MS. Las soluciones de proteína (9 µL) se mezclaron con 1 µL de reactivo estabilizador DSS (2 mg/mL) y se incubaron a temperatura ambiente.

Después del tiempo de incubación (180 minutos) se prepararon las muestras para el análisis MALDI para todas las muestras. Las muestras se analizaron mediante MALDI MS de alta masa inmediatamente después de la cristalización con matriz de ácido sinapínico (10 mg/mL) en acetonitrilo/agua (1:1, v/v), 0,1% de TFA (equipo DSS MALDI). En muestras de control, se detectaron picos de MALDI TOF correspondientes a valores calculados teóricamente solo para

anticuerpos o solo ECD de CD30L (datos no mostrados). Después de la reticulación, se detectaron los picos de MALDI TOF correspondientes al complejo anticuerpo-CD30L (clon 2 de línea germinal y complejo ECD de CD30L), lo que demuestra la formación adecuada del complejo anticuerpo-CD30L (datos no mostrados).

- 5 Antes de los estudios de mapeo de epítomos, se determinó la huella dactilar de la masa peptídica de ECD de CD30L. Para caracterizar el ECD de CD30L, la muestra se sometió a proteólisis de tripsina, quimotripsina, Asp-N, elastasa y termolisina seguida de análisis nLC-Q-Exactive MS/MS. Brevemente, se prepararon dos tubos de 10 µL de ECD de CD30L (15,34 µM). Uno de los dos se mezcló con 1 µL de DSS d0/d12 (2 mg/mL; DMF) antes de los 180 minutos de incubación a
- 10 temperatura ambiente. El otro tubo no se mezcló con el agente de reticulación (control). Ambos tubos se mantuvieron 180 minutos a temperatura ambiente. Después de la incubación, la reacción de reticulación se detuvo agregando 1 µL de bicarbonato de amonio (concentración final de 20 mM) antes de una incubación adicional de 60 minutos a temperatura ambiente. Luego, ambos tubos se secaron usando speedvac antes de la resuspensión de urea 8M (10 µL). Después de
- 15 mezclar, se añadió DTT (1 µL, 500 mM) a ambos tubos. A continuación, la mezcla se incubó 60 minutos a 37 °C. Después de la incubación, se añadió yodoacetamida (1 µL, 1M) a cada tubo antes de una incubación adicional de 60 minutos a temperatura ambiente, en una habitación oscura. Después de la incubación, se añadieron a ambos tubos 100 µL del tampón proteolítico. El tampón de tripsina contiene Ambic 50 mM, pH 8,5, acetonitrilo al 5%; el tampón de
- 20 quimotripsina contiene Tris HCl 100 mM, CaCl₂ 10 mM pH 7,8; el tampón ASP-N contiene tampón fosfato 50 mM pH 7,8; el tampón de elastasa contiene Tris HCl 50 mM pH 8,0 y el tampón de termolisina contiene Tris HCl 50 mM, CaCl₂ 0,5 mM pH 9,0. Para la proteólisis de tripsina, se mezclaron 100 µL del ECD de CD30L reducido/alquilado con 1 µL de tripsina (Promega) en la proporción 1/100. La mezcla proteolítica se incubó durante la noche a 37 °C. Para la proteólisis
- 25 de quimotripsina, se mezclaron 100 µL del ECD de CD30L reducido/alquilado con 0,5 µL de quimotripsina (Promega) en la proporción 1/200. La mezcla proteolítica se incubó durante la noche a 25 °C. Para la proteólisis de ASP-N, se mezclaron 100 µL del ECD de CD30L reducido/alquilado con 0,5 µL de ASP-N (Promega) en la proporción 1/200. La mezcla proteolítica se incubó durante la noche a 37 °C. Para la proteólisis de elastasa, se mezclaron 100 µL del
- 30 ECD CD30L reducido/alquilado con 1 µL de elastasa (Promega) en la proporción 1/100. La mezcla proteolítica se incubó durante la noche a 37 °C. Para la proteólisis con termolisina, se mezclaron 100 µL del TNFSF8 reducido/alquilado con 2 µL de termolisina (Promega) en una relación 1/50. La mezcla proteolítica se incubó durante la noche a 70 °C. Después de la digestión, se añadió a la solución ácido fórmico al 1% final.

Después de la proteólisis, se cargó 1 µL de la solución peptídica generada por la proteólisis en un sistema de cromatografía nanolíquida (Ultimate 3000-RSLC) y luego se realizó el análisis Q-Exactive MS. Según los resultados obtenidos a partir de tales análisis de MS, el mapeo superpuesto de los péptidos generados a partir de la proteólisis de tripsina, quimotripsina, ASP-N, elastasa y/o termolisina como se determina y se muestra en la Figura 2. Combinando los péptidos de proteólisis de tripsina, quimotripsina, ASP-N, elastasa y termolisina, se cubre el 94,76% de la secuencia ECD de CD30L (SEQ ID NO: 34).

Para determinar el epítipo en CD30L mediante unión anti-CD30L con alta resolución, los complejos proteicos de ECD de CD30L (SEQ ID NO: 34) y anti-CD30L (clon 2 de línea germinal) se incubaron con reticuladores deuterados y se sometieron a escisión multienzimática con las enzimas y los procedimientos conforme se describe anteriormente para determinar la huella de masa peptídica de ECD de CD30L. Después del enriquecimiento de los péptidos reticulados, las muestras se analizaron mediante espectrometría de masas de alta resolución (nLC-Q-Exactive MS) y los datos generados se analizaron utilizando el software XQuest 2,0 y Stavrox 3,6.

Después de la proteólisis de tripsina, quimotripsina, ASP-N, elastasa y termolisina del complejo entre ECD de CD30L y anti-CD30L con d0d12 deuterado, el análisis nLC-orbitrap MS/MS detectó nueve péptidos reticulados entre ECD de CD30L (SEQ ID NO: 34) y anti-CD30L (clon 2 de línea germinal). Las secuencias y posiciones de los enlaces cruzados se presentan en la **Tabla 17**.

Tabla 17: Péptidos reticulados detectados entre ECD de CD30L (SEQ ID NO: 34) y anti-CD30L (clon 2 de línea germinal)

Secuencia	Enzima	Secuencia en anti-CD30L	Secuencia en ECD de CD30L (SEQ ID NO: 34)	Tipo XL	Posición de reticulación en anti-CD30L	Posición de reticulación en ECD de CD30L (SEQ ID NO: 34)	Identificado en Stavro X
ATYYCQQYVTP-QRTDSIPNSPDNVPLK GGNCSIDL-a10-b16	Termolisina	84-95 (SEQ ID NO: 8)	1-24	interproteína xl	93 (SEQ ID NO: 8)	16	Sí
GLEWVSGISWR-GGNCSIDLILK-a6-b5	Tripsina	44-54 (SEQ ID NO: 6)	17-29	interproteína xl	49 (SEQ ID NO: 6)	21	Sí
SLIYAASSLQSGVPSR-GGNCSIDLILK-a7-b5	Tripsina	46-61 (SEQ ID NO: 8)	17-29	interproteína xl	52 (SEQ ID NO: 8)	21	Sí
IGFNWNYEG-LKGGNCSIDLILK-a7-b7	Termolisina	102-110 (SEQ ID NO: 6)	15-26	interproteína xl	108 (SEQ ID NO: 6)	21	Sí
SLRLSCAASGFNFDDY AMHWVR-RAPFK-a19-b1	Tripsina	17-38 (SEQ ID NO: 6)	30-34	interproteína xl	35 (SEQ ID NO: 6)	30	Sí
FDYWG-KHLNKTCLS-a3-b5	Elastasa	111-115 (SEQ ID NO: 6)	44-52	interproteína xl	113 (SEQ ID NO: 6)	48	Sí
LQSGVPSR-AKHLNKTCLS-a3-b6	Termolisina	54-61 (SEQ ID NO: 8)	43-50	interproteína xl	56 (SEQ ID NO: 8)	48	Sí
ISWRSGNIGYADS-VRYQDGNLV-a5-b2	Termolisina	51-63 (SEQ ID NO: 6)	62-70	interproteína xl	55 (SEQ ID NO: 6)	63	Sí
ISWRSGNIG YADS-VRYQDGNLV-a5-b3	Termolisina	51-63 (SEQ ID NO: 6)	62-70	interproteína xl	55 (SEQ ID NO: 6)	64	Sí

Por lo tanto, los estudios con reticulación química, espectrometría de masas MALDI de alta masa y espectrometría de masas nLC-Orbitrap caracterizaron la interfaz molecular entre CD30L y un anti-CD30L representativo que bloqueaba/inhibía la interacción de la proteína de recombinación CD30-CD30L y bloqueaba/inhibía funcionalmente la señalización de CD30 mediada por CD30L en un ensayo de doble célula. Los análisis demuestran que el epítipo en CD30L para dicho anti-CD30L representativo (clon 2 de línea germinal) incluye los aminoácidos K16, S21, R30, K48, R63 y/o Y64 de la SEQ ID NO: 34, como se muestra en la **Tabla 17** anterior y en la **Tabla 18** a continuación.

Tabla 18: Epítipo en CD30L y los residuos de contacto correspondientes en CDR del anti-CD30L representativo

VH H35 (CDRH1)	R30 (R92)
VH S49 (FR-CDRH2)	S21 (S83)
VH S55 (CDRH2)	R63, Y64 (R125, Y126)
VH Y108 (CDRH3)	S21 (S83)
VH Y113 (CDRH3)	K48 (K110)
VL S52 (CDRL2)	S21 (S83)
VL S56 (CDRL2)	K48 (K110)
VL T93 (CDRL3)	K16 (K78)

Habiendo establecido el epítipo en CD30L para un anti-CD30L representativo (clon 2 de línea germinal) que bloqueaba/inhibía la interacción de la proteína de recombinación CD30-CD30L y bloqueaba/inhibía funcionalmente la señalización de CD30 mediada por CD30L en un ensayo de doble célula, las características estructurales y de secuencia correspondientes que confieren la propiedad funcional para dicho anti-CD30L representativo. Como se muestra en la **Tabla 17** y en la **Tabla 18**, ocho residuos de aminoácidos de 5 de las 6 CDR del clon 2 de línea germinal entraron en contacto estable significativo con el epítipo en CD30L, como se demuestra por la reticulación de los residuos muy próximos en el complejo entre CD30 y anti-CD30L. Los residuos correspondientes que interactúan con el epítipo y las interacciones correspondientes se mapearon identificando los péptidos reticulados en la Tabla 17 y los pares de interacción se

enumeraron en cada fila de la Tabla 18. **La Figura 3** resumió además el epítipo reticulado en el contexto de la secuencia ECD de CD30L (SEQ ID NO: 34). **La Figura 4A-4J** proporcionó la estructura tridimensional del epítipo en CD30L como se identificó.

Sobre la base de los residuos que interactúan con CD30L detectados de las secuencias de CDR anti-CD30L, las CDR del anti-CD30L representativo (clon 2 de línea germinal) que confieren la funcionalidad de unión y bloqueo de CD30L se determinaron aún más mediante la combinación de CDR del esquema de numeración de Kabat y el Contacto esquema de numeración, como se muestra en la **Tabla 16** (denominado según estudios de reticulación o según reticulaciones). Dichas CDR basadas en reticulación abarcan todos los residuos que interactúan con CD30L detectados en los estudios de reticulación. Las CDR basadas en reticulación, los residuos que interactúan con CD30L identificados y las secuencias de CDR consenso proporcionadas en el presente documento (p. ej., la **Tabla 16**), cuando se combina con el hecho de que las CDR demostraron una alineación resistente y una similitud significativa en los 7 de los 110 clones de múltiples campañas de anticuerpos independientes, proporciona la secuencia y las características estructurales para los anticuerpos que se unen al epítipo y/o para los anticuerpos que tienen la funcionalidad de vinculación y bloqueo de CD30L proporcionada en el presente documento.

Ejemplo 8: Especificidad de los anticuerpos anti-CD30L.

Antes de que se pueda evaluar la unión de los anticuerpos anti-CD30L a objetivos distintos de CD30L (unión fuera del objetivo), se estableció y validó un sistema de ensayo para investigar dicha unión fuera del objetivo. Brevemente, se probaron 4 anticuerpos representativos, incluido el anticuerpo anti-CD30L clon 1, clon 1 de línea germinal, clon 2 y clon 2 de línea germinal, todos los cuales comprenden además regiones constantes de IgG1 (SEQ ID NO: 502). Los 4 anticuerpos mostraron concentraciones bajas a medias de unión de fondo a células HEK293 no transfectadas cuando se probaron a 2, 5 y 20 µg/mL, mientras que el clon 2 de línea germinal mostró concentraciones bajas de unión de fondo a células HEK293 no transfectadas cuando se probaron a 2, 5 y 20 µg/mL. La unión a TNFSF8 sobreexpresado (CD30L), el objetivo principal, se observó con igual intensidad en las 3 concentraciones (2, 5 y 20 µg/mL) probadas. Sobre la base de estos datos, se evaluó una mayor unión fuera del objetivo a la concentración de 5 µg/mL para minimizar el fondo.

Habiendo establecido y validado el ensayo, los 4 anticuerpos (clon 1, clon 1 de línea germinal, clon 2 y clon 2 de línea germinal) a 5 µg/mL se examinaron para unirse contra células HEK293 humanas fijadas, expresando individualmente 5861 proteínas de membrana plasmática humana de longitud completa y proteínas humanas secretadas unidas a la superficie celular más otros

- 371 heterodímeros humanos. Para el cribado fuera del objetivo, 5861 vectores de expresión, que codifican ZsGreen1 y una proteína de membrana plasmática humana de longitud completa o una proteína humana secretada a la superficie celular, se dispusieron individualmente por duplicado en 18 portaobjetos de micromatrices (“conjuntos de portaobjetos”). Además, los vectores que
- 5 codifican otros 371 heterodímeros humanos se dispusieron conjuntamente en otro portaobjetos de micromatriz. Este estudio con una colección de 6232 (5861+371) objetivos distintos de CD30L no reveló unión específica a 6213 objetivos de la colección, y solo 19 aciertos preliminares de la colección en total para una mayor investigación, entre los que se encuentra CD30L (acierto n.º 3 de los 19 aciertos).
- 10 Para confirmar los hallazgos preliminares, se volvió a expresar cada acierto de la colección, junto con 2 receptores de control, y se volvió a analizar con 5 µg/mL de cada anticuerpo de prueba individualmente o con tratamientos de control. Brevemente, los vectores que codifican cada uno de los 19 aciertos identificados en el cribado de la colección, además de los vectores que codifican CD20 y EGFR, se organizaron y expresaron en células HEK293 en portaobjetos nuevos.
- 15 Este estudio de conformación se realizó tanto en células fijas como en células vivas. El procedimiento y los análisis se llevaron a cabo como se describe para la selección inicial, excepto que se trataron portaobjetos idénticos, ya sea después de la fijación de células o en ausencia de fijación de células, con 5 µg/mL de cada anticuerpo de prueba individualmente, 1 µg/mL de biosimilar de Rituximab (control positivo), o ninguna molécula de prueba (AF647 anti-hlgG Fc
- 20 secundario solamente) (n=2 portaobjetos por tratamiento para el análisis de células fijas y n=1 portaobjetos por tratamiento para el análisis de células vivas). La unión a las células que expresan el objetivo y las células no transfectadas se evaluó nuevamente mediante imágenes de fluorescencia.
- En el cribado de confirmación, los 19 aciertos de la colección (uno de los cuales es CD30L) y los
- 25 2 receptores de control (CD20 y EGFR) se sobreexpresaron en las células HEK293. Como era de esperar, el biosimilar de Rituximab mostró una interacción de intensidad media/fuerte con CD20 sobreexpresado, validando las condiciones de incubación y el sistema de detección.
- La unión de cada uno de los anticuerpos anti-CD30L probados a CDH13 (acierto n.º 16 de los 19 aciertos) fue muy débil (confianza muy baja) en el cribado de la colección. La falta de
- 30 reproducibilidad en el cribado de confirmación indica que no se trató de una interacción real.
- Doce de los 19 aciertos de la colección (n.º 4 a n.º 15 de los 19 aciertos, que son IGHG3, SLC22A23, CXCL12, IGF2, EDN2, IGF1, PAPPA, IGHG4, IGHG1, IGHG2, FCGR3A FCER1G y FCGR3A CD247, respectivamente) estaban vinculados por al menos 1 de los tratamientos de control (biosimilar de Rituximab y/o ninguna molécula de prueba primaria). Por lo tanto, estos se

clasifican como no específicos e incluyen receptores gamma Fc (aciertos n.º 14 y 15, FCGR3A FCER1G y FCGR3A CD247 respectivamente) que presumiblemente están mediados por el dominio Fc e IGHG3 (acierto # 4) que se sabe que se une directamente por el anticuerpo de detección secundario. El acierto n.º 3 es TNFSF8 (CD30L), el objetivo principal de los anticuerpos probados.

Las intensidades de la señal para los 5 de los 19 aciertos adicionales de la colección (aciertos n.º 1, 2, 19, 20 y 21, que son FCGR1A, SLC38A4, GPR87, EPHA7, CACNA2D4) en el cribado de confirmación se clasificaron como muy débiles (con la excepción de que la unión del clon 1 y el clon 1 de línea germinal a EPHA7 en células 293 vivas se clasificó como débil) y, en 1 caso, solo se observó en 1 de los 2 portaobjetos duplicados. Para tales aciertos, las señales se encuentran tan cerca de las concentraciones de fondo que hay poca o ninguna confianza en que sean reales y/o específicas. Por lo tanto, no se atribuyó importancia a tales aciertos.

Por el contrario, los 4 anticuerpos anti-CD30L representativos analizados en este Ejemplo, incluido el anticuerpo anti-CD30L clon 1, clon 1 de línea germinal, clon 2 y clon 2 de línea germinal, todos mostraron interacciones específicas de fuerte intensidad con TNFSF8 (CD30L), su objetivo principal, tanto en micromatrices de células fijas como vivas.

Estos datos demuestran una alta especificidad de los 4 anticuerpos anti-CD30L representativos probados en este ejemplo, incluido el anticuerpo anti-CD30L clon 1, clon 1 de línea germinal, clon 2 y clon 2 de línea germinal para su objetivo principal, TNFSF8 (CD30L).

Ejemplo 9: Estudios de unión adicionales y comparación con anticuerpos anti-CD30L de referencia.

Los anticuerpos de clon anti-CD30L representativos (clon 1, clon 1 de línea germinal, clon 2 y clon 2 de línea germinal) también se caracterizaron por su afinidad de unión al CD30L de macaco cangrejero y humano y por su capacidad para neutralizar la interacción de CD30L a CD30. La unión de los clones anti-CD30L representativos a CD30L recombinante de macaco cangrejero y humano se ha demostrado mediante ensayos de unión ELISA con CD30L de humano o macaco cangrejero purificado y mediante la unión a linfocitos B16 o HEK293 que expresan CD30L en citometría de flujo, con expresión de CD30L de humano o macaco cangrejero en células HEK293 o B16. En los ensayos de unión de linfocitos B16 o HEK293 (ensayos de unión celular como se muestra en la **Figura 5A**), se demostró que todos los clones anti-CD30L representativos se unen fuertemente a CD30L con afinidad nanomolar o subnanomolar (**Tabla 19**). Las curvas de bloqueo y unión representativas para el clon 2 de línea germinal de dichos ensayos de unión celular se muestran en las **Figuras 5B a 5E**. En los ensayos de unión ELISA con CD30L de humano o macaco cangrejero purificado (la configuración de ELISA se muestra en las **Figuras 5F y 5G**), se

demostró que todos los clones anti-CD30L representativos se unen fuertemente a CD30L con afinidad picomolar por CD30L de humano recombinante y afinidad nanomolar por CD30L de macaco cangrejero (**Tabla 20**). Las curvas de unión y bloqueo representativas del ELISA para el clon 2 de línea germinal se muestran en las **Figuras 5H y 5I**. Cuando se compara directamente con el anti-CD30L de referencia 1 (ref1) (que comprende HC de la SEQ ID NO: 768 y la LC de la SEQ ID NO: 769), los 4 clones anti-CD representativos tenían mejor IC_{50} , hasta 2,74 veces mejor IC_{50} (clon 2 de línea germinal) contra CD30L de humano y hasta 2,13 veces mejor IC_{50} (clon 2 de línea germinal) contra CD30L de macaco cangrejero, en el que los clones anti-CD30L representativos bloquearon la unión de CD30-Fc recombinante a CD30L de humano o macaco cangrejero expresado en células HEK293 o B16, (**Tabla 19**). Además, estos 4 clones anti-CD30L representativos se analizaron en un ensayo de doble célula de liberación de IL-8, para CD30L de macaco cangrejero que involucra la línea celular K299 CD30+ cocultivada con HEK293-CD30L de macaco cangrejero y para CD30L de humano que involucra la línea celular K299 CD30+ cocultivada con células B16-CD30L humanas. En dicho ensayo de doble célula de liberación de IL-8, K299 CD30+ libera IL-8 tras la ligadura y la estimulación por las células que expresan CD30L cocultivadas (**Figura 5J**). El bloqueo de la interacción CD30L-CD30 puede reducir proporcionalmente la liberación de IL-8 y, por lo tanto, la cantidad de IL-8 liberada puede usarse como una lectura de la eficacia del bloqueo mediado por anticuerpos de las interacciones CD30L-CD30 entre las células cocultivadas (**Figura 5J**). Los 4 clones anti-CD30L representativos neutralizaron potente y eficazmente la interacción célula-célula mediada por la unión de CD30 y CD30L y bloquearon la liberación de IL-8, con IC_{50} en el intervalo subsubnanomolar (clon 2 y clon 2 de línea germinal) o nanomolar (clon 1 y clon 1 de línea germinal) (**Tabla 21**). Las curvas de liberación de IL-8 representativas del ensayo de doble célula para el clon 2 de línea germinal se muestran en las **Figuras 5K y 5L**. Cuando se compara directamente con el anti-CD30L de referencia 1 (ref1) (que comprende HC de la SEQ ID NO: 768 y la LC de la SEQ ID NO: 769), los 4 clones anti-CD30L representativos tenían mejor IC_{50} , hasta 2,0 veces mejor IC_{50} (clon 2) contra CD30L de humano y hasta 2,6 veces mejor IC_{50} (clon 2) contra CD30L de macaco cangrejero, en el que los clones anti-CD30L representativos bloquearon funcionalmente la liberación de IL-8 en el ensayo de doble célula (**Tabla 21**).

Tabla 19. Resumen de (1) la EC_{50} vinculante de los clones anti-CD30L representativos a CD30L de humano o macaco cangrejero expresado en células HEK293 o B16 como se indica y (2) el IC_{50} en el que los clones anti-CD30L representativos bloquearon la unión de CD30-Fc recombinante a CD30L de humano o macaco cangrejero expresado en células HEK293 o B16 como se indica.

	CD30L humana		CD30L de macaco cangrejero	
Clones	Unión a B16-rhCD30L EC ₅₀ (nM)	Bloqueo mediado por Ab de CD30-Fc a células B16-huCD30L IC ₅₀ (nM)	Unión a HEK293-cyCD30L EC ₅₀ (nM)	Bloqueo mediado por Ab de CD30-Fc a células HEK293-cyCD30L IC ₅₀ (nM)
Ref1	1,12	1,84	0,56	0,73
CLONE_1	1,11	1,06	0,67	0,51
CLONE_1_germlined	1,12	1,05	0,58	0,54
CLONE_2	0,74	0,79	0,30	0,34
CLONE_2_germlined	0,64	0,67	0,33	0,34

Tabla 20. Resumen de (1) la EC₅₀ vinculante de los clones anti-CD30L representativos a CD30L de humano o macaco cangrejero purificado en un ensayo ELISA y (2) el IC₅₀ en el que los clones anti-CD30L representativos bloquearon la unión de CD30-Fc recombinante a CD30L de humano o macaco cangrejero purificado en un ensayo ELISA.

	CD30L humana		CD30L de macaco cangrejero	
Clones	Unión a rhCD30L EC ₅₀ (nM)	Bloqueo mediado por Ab de CD30-Fc a huCD30L IC ₅₀ (nM)	Unión a rcyCD30L EC ₅₀ (nM)	Bloqueo mediado por Ab de CD30-Fc a rcyCD30L IC ₅₀ (nM)
CLONE_1	0,05	2,14	0,07	1,58
CLONE_1_germlined	0,05	1,85	0,07	1,71
CLONE_2	0,04	1,35	0,05	1,28
CLONE_2_germlined	0,03	1,92	0,05	1,53

Tabla 21. Resumen del IC₅₀ en el que los clones anti-CD30L representativos bloquearon la liberación de IL-8 en un ensayo de doble célula.

Clones	Inhibición de la liberación de IL-8 en un ensayo de doble célula (células B16-huCD30L + células K299) IC ₅₀ (nM)	Inhibición de la liberación de IL-8 en un ensayo de doble célula (células HEK293-cyCD30L + células K299) IC ₅₀ (nM)
Ref1	1,61	0,79
CLONE_1	1,43	0,39
CLONE_1_germlined	1,29	0,43
CLONE_2	0,81	0,31
CLONE_2_germlined	0,89	0,41

Para definir y comparar con mayor precisión las afinidades de unión (constante de equilibrio de disociación, K_D), la constante de tasa de asociación (constante de asociación, k_{on}) y la constante de velocidad de disociación (constante de disociación, k_{off}), se realizó el ensayo de exclusión cinética (KinExA). KinExA mide la afinidad de unión en equilibrio y la cinética entre moléculas de unión no modificadas en solución. Para el análisis de afinidad, la constante de disociación de equilibrio, K_D , se determina experimentalmente y refleja la fuerza de la interacción de unión. La tasa de asociación, k_{on} , también se determina experimentalmente, mientras que la tasa de disociación, k_{off} , se calcula según la ecuación: $k_{off} = K_D \times k_{on}$.

Un análisis de K_D requiere la inmovilización de un compañero de interacción en una fase sólida que luego se utiliza como sonda para capturar al otro compañero de interacción, el compañero de unión constante (Fab). Para cada experimento, se titula el antígeno CD30L en un fondo del Fab y se deja que alcance el equilibrio. Luego, las soluciones se exponen brevemente a la fase sólida y se captura una porción de Fab libre. Luego, el Fab capturado se marca con una molécula secundaria fluorescente. El corto tiempo de contacto con la fase sólida es menor que el tiempo necesario para la disociación del complejo preformado en solución, por lo que se excluye cinéticamente la competencia entre la solución y la pareja de unión valorada en fase sólida.

Las señales generadas a partir del Fab capturado, que son directamente proporcionales a la concentración de Fab libre en las muestras equilibradas, se utilizan para determinar el valor K_D .

El software KinExA Pro realiza un análisis de mínimos cuadrados en los datos medidos para ajustar la solución óptima para el K_D y la actividad del Fab a una curva representativa de una interacción bimolecular reversible 1:1.

Utilizando el instrumento KinExA 3200, se midieron la afinidad y la cinética del Fab de un anti-CD30L representativo, clon 2 de línea germinal, al CD30L de humano. La K_D , k_{on} , y k_{off} se mostraron en la **Tabla 22**.

Tabla 22: Unión de Fab del clon 2 de línea germinal a CD30L de humano.

K_D	90,5 pM
Intervalo de confianza del 95%	65,4 a 125 pM
Constante de asociación (k_{on}) ($M^{-1}s^{-1}$)	$1,55 \times 10^6$
Intervalo de confianza del 95% ($M^{-1}s^{-1}$)	$1,50 \times 10^6$ a $1,61 \times 10^6$
Tasa de disociación (k_{off}) (s^{-1})	$1,41 \times 10^{-4}$

Utilizando un instrumento KinExA 3200, se midieron la afinidad y la cinética del Fab de un anti-CD30L representativo, clon 2 de línea germinal, a CD30L de macaco cangrejero. La K_D , k_{on} , y k_{off} se mostraron en la **Tabla 23**.

Tabla 23: Unión de Fab del clon 2 de línea germinal a CD30L de macaco cangrejero.

K_D	122 pM
Intervalo de confianza del 95%	51,3 a 244 pM
Constante de asociación (k_{on}) ($M^{-1}s^{-1}$)	$3,1 \times 10^6$
Intervalo de confianza del 95% ($M^{-1}s^{-1}$)	$2,45 \times 10^6$ a $3,89 \times 10^6$
Tasa de disociación (k_{off}) (s^{-1})	$3,78 \times 10^{-4}$

5 Como comparación directa, utilizando un instrumento KinExA 3200, se midieron la afinidad y la cinética del Fab del anti-CD30L de referencia 1 (ref1) (que comprende VH de la SEQ ID NO:766 y VL de la SEQ ID NO: 767), a CD30L de humano. La K_D , k_{on} y k_{off} para este anti-CD30L de referencia 1 se mostraron en la **Tabla 24**.

10 **Tabla 24:** Unión de Fab del anti-CD30L de referencia 1 a CD30L de humano.

K_D	377 pM
Intervalo de confianza del 95%	289 a 489 pM
Constante de asociación (k_{on}) ($M^{-1}s^{-1}$)	$9,37 \times 10^5$
Intervalo de confianza del 95% ($M^{-1}s^{-1}$)	$7,56 \times 10^5$ a $1,09 \times 10^6$
Tasa de disociación (k_{off}) (s^{-1})	$3,53 \times 10^{-4}$

15 Por lo tanto, el anti-CD30L representativo que se proporciona en el presente documento, el clon 2 de línea germinal, tiene afinidad picomolar por CD30L de humano y de macaco cangrejero y tiene una K_D 4,2 veces mayor que el anti-CD30L de referencia 1 en una comparación directa con el anti-CD30L de referencia 1.

Ejemplo 10. Estudio del efecto de Anti-CD30L en las respuestas de anticuerpos dependientes de linfocitos T de macacos cangrejeros *in vivo*

20 Esta divulgación proporciona estudios sobre el efecto de anti-CD30L en respuestas de anticuerpos dependientes de linfocitos T en un modelo de inmunidad humoral en primates no humanos.

Brevemente, la hemocianina de lapa californiana (KLH) es un antígeno modelo que se usa frecuentemente en estudios mecánicos de inmunidad celular y humoral. La consistente disponibilidad de herramientas y reactivos bien caracterizados para estudiar las respuestas de anticuerpos específicos de KLH de primates murinos y no humanos lo convierte en un modelo

clave en la caracterización preclínica de fármacos, la validación de objetivos y los estudios del mecanismo de acción inmunitaria. Se asignaron 18 macacos cangrejeros (*Macaca fascicularis*) machos de entre 3 y 6 años de edad y entre 3,5 y 6,0 kg de peso corporal a los grupos de tratamiento según la **Tabla 24**. Los monos se inmunizaron por vía intramuscular (I.M.) con 10 mg de KLH en PBS en 1 mL, con la mitad del volumen inyectado en cada cuádriceps el día 0. El grupo 2 probó el tratamiento con CTLA4-Ig, un control positivo publicado para prevenir las respuestas de anticuerpos dependientes de linfocitos T (TDAR) en comparación con los animales tratados con vehículo (PBS) en el grupo 1. Los grupos 3 y 4 probaron el efecto del bloqueo de CD30L durante la respuesta anti-KLH primaria con 0,3 y 3 mg/kg de un anti-CD30L representativo, clon 2 de línea germinal que comprende VH de la SEQ ID NO: 6, VL de la SEQ ID NO: 8, y la región constante IgG1 establecida en la SEQ ID NO:504.

Tabla 24: Diseño de estudio para el efecto de anti-CD30L en respuestas de anticuerpos dependientes de linfocitos T de macacos cangrejeros *in vivo*

Grupo	Inyección KLH	Artículo de prueba	N	Vía	Conc. mg/ml	Dosificación		Esquema terapéutico
						mg/kg	ml/kg	
1	Y	Vehículo	3	Bolo intravenoso o lento	N/C	N/C	2	-2 días antes de la inmunización primaria una vez a la semana a partir del día 7 durante 3 semanas (4 dosis totales, D-2, D7, D14, D21)
2	Y	CTLA4-Ig	3	S.C.	5	10	2	-2 días antes de la inmunización primaria 2 veces por semana 3 semanas (8 dosis totales, D-2, D1, D4, D7, D11, D14, D18, D21)
3	Y	Clon 2 de línea germinal (anti-CD30L)	3	Bolo intravenoso o lento	1,5	3	2	-2 días antes de la inmunización primaria una vez a la semana a partir del día 7 durante 3 semanas (4 dosis totales, D-2, D7, D14, D21)
4	Y	Clon 2 de línea germinal (anti-CD30L)	3	Bolo intravenoso o lento	0,15	0,3	2	-2 días antes de la inmunización primaria una vez a la semana a partir del día 7 durante 3 semanas (4 dosis totales, D-2, D7, D14, D21)

Las muestras de suero se aislaron de la sangre extraída de la vena cefálica o femoral los días -7, 4, 9, 14 y 28. La sangre se mantuvo a temperatura ambiente durante 30 minutos y se centrifugó para aislar el suero antes de almacenarlo a -80°C hasta su uso. El suero se analizó para IgM e IgG específicas de KLH.

- 5 Los niveles de IgM específica de KLH en el suero de los animales tratados con vehículo alcanzaron su punto máximo el día 9 y luego disminuyeron rápidamente hasta el día 28 después de la inmunización (**Figura 6A**). El tratamiento con CTLA4-Ig retrasó el pico de IgM anti-KLH, pero tuvo un efecto variable en la magnitud del pico, con una tendencia a disminuir los niveles generales de IgM anti-KLH (medidos por el área bajo la curva [AUC], **Figura 6B**). El bloqueo de
- 10 CD30L por el clon 2 de línea germinal anti-CD30L no alteró el momento de las concentraciones máximas de IgM anti-KLH, pero redujo la magnitud del pico en 3/3 de los animales tratados con 0,3 mg/kg y en mayor grado en 2/3 3 mg/kg animales tratados (**Figura 6B**). Las concentraciones generales de IgM anti-KLH medidas por AUC mostraron una tendencia comparable hacia la reducción en monos tratados con anti-CD30L en comparación con monos tratados con CTLA4-Ig,
- 15 que, conforme se describe anteriormente, es un control positivo publicado para prevenir respuestas de anticuerpos dependientes de linfocitos T (TDAR) (**Figura 6B**).

- Las concentraciones de IgG específicas de KLH en el suero de los animales tratados con vehículo alcanzaron su punto máximo el día 14 y se mantuvieron hasta el día 28 después de la inmunización (**Figura 6C**). Similar a su efecto sobre la IgM anti-KLH, el tratamiento con CTLA4-
- 20 Ig retrasó el pico de IgG anti-KLH y redujo la magnitud del pico, lo que resultó en una reducción de las concentraciones generales de IgG anti-KLH medidas por AUC (**Figura 6D**). El bloqueo de CD30L por el clon 2 de línea germinal anti-CD30L tuvo algún efecto sobre el momento de la respuesta IgG anti-KLH primaria a 0,3 mg/kg o 3 mg/kg, y pareció reducir tanto el pico como las concentraciones generales (AUC) de IgG anti-KLH en 2 de los 3 animales tratados con 3 mg/kg
- 25 (**Figura 6C y 6D**).

- Aunque en el presente documento se han mostrado y descrito modalidades preferentes de la presente invención, será obvio para los expertos en la técnica que dichas modalidades se proporcionan únicamente a título de ejemplo. Los expertos en la técnica notarán numerosas variaciones, cambios y sustituciones, sin apartarse de la invención. Se debe comprender que
- 30 las distintas alternativas para las modalidades de la invención descritas en el presente documento se pueden emplear a la hora de poner en práctica la invención. La intención es que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención y que los métodos y las estructuras que están dentro del alcance de estas reivindicaciones, junto con sus equivalentes, estén cubiertas.

6. LISTADO DE SECUENCIAS

Tabla 25: Listado de secuencias

SEQ ID	SECUENCIA	Descripción 1	Descripción 2	Descripción 3
1	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTV SGGSISGYYSWIRQPPVKGLEWI GYIFYSGYTKYNPSLKSRTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR DRWDFDYWGQALVTVSS	CLONE_1_VH _parental		
2	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTV SGGSISGYYSWIRQPPVKGLEWI GYIFYSGYTKYNPSLKSRTISVDT SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR DRWDFDYWGQGLVTVSS	CLONE_1_VH _germlined		
3	AIQMTQSPSYLSASVGDRVTIACR ASQGIRNNLGWYQQKPGKAPKLLI YAESSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPY TFGQGTKLEIK	CLONE_1_VL _parental		
4	AIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCR ASQGIRNNLGWYQQKPGKAPKLLI YAESSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCLQDFNYPY TFGQGTKLEIK	CLONE_1_VL _germlined		
5	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCA ASGFNFDYAMHWVRQAPGKGLE WVSGISWRSNIGYAGSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLRPEDSALY YCAKDKGIGFNWNYEGFDYWGQ GTLVTVSS	CLONE_2_VH _parental		
6	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCA ASGFNFDYAMHWVRQAPGKGLE WVSGISWRSNIGYADSVKGRFTI SRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTALY YCAKDKGIGFNWNYEGFDYWGQ GTLVTVSS	CLONE_2_VH _germlined		
7	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCR ASQGISNHLAWFQQKPGKAPKSLI YAASSLQSGVPSKFSGSGSGTDF LTISLQPEDFATYYCQQYVTYPLT FGGGTKVEIK	CLONE_2_VL _parental		
8	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCR ASQGISNHLAWFQQKPGKAPKSLI YAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQYVTYPL TFGGGTKVEIK	CLONE_2_VL _germlined		

9	QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTV SGGSISGYYWSWIRQPPVKGLEWI GYIFYSGYTKYNPSLKSRVTISVD SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR DRWDFDYWGQALVTVSS	CLONE_3_VH _parental		
10	QVQLQESGPGGLVKPSETLSLTCTV SGGSISGYYWSWIRQPPVKGLEWI GYIFYSGYTKYNPSLKSRVTISVD SKNQFSLKLSSVTAADTAVYYCAR DRWDFDYWGQGLVTVSS	CLONE_3_VH _germlined		
11	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASFSR SSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQ SPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAADVGVYYCMQ ALQTPRTFGQGTKVEIK	CLONE_3_VL _parental		
12	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRS SQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQS PQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQA LQTPRTFGQGTKVEIK	CLONE_3_VL _germlined		
13	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCA ASGFPFSSYGMHWVRQAPGKGLE WVTFIWFDFGNNKDYADSVKGRFS VSRDNSKNTLYLQMNSLRADDTAV YYCARNGVYYGSGAYVDYWGQG TLVTVSS	CLONE_4_VH _parental		
14	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCA ASGFPFSSYGMHWVRQAPGKGLE WVTFIWFDFGNNKDYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCARNGVYYGSGAYVDYWGQGT LVTVSS	CLONE_4_VH _germlined		
15	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASFSR SSQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQ SPQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSG SGTDFTLKISRVEAADVGVYYCMQ ALQTPRTFGQGTKVEIK	CLONE_4_VL _parental		
16	DIVMTQSPLSLPVTPGEPASISCRS SQSLLHSNGYNYLDWYLQKPGQS PQLLIYLGSNRASGVPDRFSGSGS GTDFTLKISRVEAEDVGVYYCMQA LQTPRTFGQGTKVEIK	CLONE_4_VL _germlined		
17	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCA ASGFTFSIYGMHWVRQAPGKGLE WVAVIWIYDGSNKYYVDSVKGRFTI SRDNSKNSLYLQMNSLRAEDTAVY YCAREGNLFDYWGQGLVTVSS	CLONE_59_V H		

18	DIQMTQSPSTLSASVGDRVTITCR ASQSISSWLAWYQQKPGKAPKLLI YKASSLESGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLKPDDFATYYCQQYKSYTTF GQGTKLEIK	CLONE_59_V L		
19	QVHLVESGGGVVQPGRSLRLSCA ASGFAFNIYGMHWVRQAPGKGLE WVAVISYDGSNKKVYADSVKGRFSI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKSGGITMVRGVFDYWGQGT LTVSS	CLONE_60_V H		
20	DIQMTQSPSSLPASVGDRVTITCR ASQGIRNDLGWYQQKPGKAPKRLI HAASSLHSGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPEDFATYYCLQHNRYPI TFGQGTREIK	CLONE_60_V L		
21	QITLKESGPTLVKPTQTLTLCTFS GFSLSSTSGVGVGWIRQPPGKALE WLALIYWDDKRYSPSLKSRLTITK DTSKNQVVLTMNMDPVDATYY CAHRRTTTTVTIYYYYMDVWGKGT T	CLONE_61_V H		
22	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCR ASQSVSSNLAWYQQKPGQAPRLI YGASTRATGIPARFSGSGSGTEFT LTISSLQSEDFAVYYCQQYNNWPF TFGPGTKVDIK	CLONE_61_V L		
23	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFMFSSYSMNWVRQAPGKGLE WVSYSISSSSTIYDADSVKGRFTIS RDDAKNSLYLQMNSLRDEDTAVY YCTREAYPGYNYMDVWGKGT T	CLONE_63_V H		
24	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCR ASQSISSRLAWYQQKPGKAPNLLI YKASNLESGVPSRFSGSGSGTEFT LTISSLQPDFFATYYCQQYNSYSR TFGQGTKEIK	CLONE_63_V L		
25	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA ASGFTFSNYAMTWVRQAPGKGLE WVSAISGFGGSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCAKDHDYAFDYWGQGT LTVSS	CLONE_64_V H		
26	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCR ASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLI YAVSSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPY TFGQGTKEIK	CLONE_64_V L		

27	EVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCA ASGFTFSNYAMTWVRQAPGKGLE WVSAISGYGGSTYYAASVKGRFTI SRDNSKNTLFLQMNSLRAEDTAVY YCAKDHDYYAFDYWGQGTLVPVS S	CLONE_65_V H		
28	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCR ASQSINSYLNWYQQKPGKAPKLLI YSASSLQSGVPSRFSGSGSGTDF TLTISSLQPEDFATYYCQQSYSTPY TFGGGTKLEIK	CLONE_65_V L		
29	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCE VSGFTFSSYDMHWVRQVTGTGLE WVSSIGIGGDTYYPGSVKGRFTIS RENAKNSLYLQMNSLRGGDTGVY YCARGEWDLLWYFMDVWGKGT VTVSS	CLONE_80_V H		
30	DIQMTQSPSSLSASIGDRVTITCRA SQGISSWLAWYQQKPGKAPKLLIY AASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTL TISSLQPEDFATYYCQQANSFPLTF GGGTKVEIK	CLONE_80_V L		
31	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCA VSGITFSNAWMSWVRQAPGKGLE WVGRIKSKTYGGTTDYAAPVKGRF IISRDDSKDTLYLQMNSLKTEDTAIY YCTTDPWNYVNYNFMDVWGKG TTVTVSS	CLONE_82_V H		
32	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCR ASQDIRNYLAWYQQKPGKITHLLV YAASTLQSGVPSRFSGSGSGTDF LTINSLQPEDVATYYCQNYFSVPLT FGGGTKVEIK	CLONE_82_V L		
33	MDPGLQQALNGMAPPGDTAMHV PAGSVASHLGTTSRSYFYLTATL ALCLVFTVATIMVLVQRTDSIPNS PDNVPLKGGNCSEDLLCILKRAPF KKSWAYLQVAKHLNKTCLSWNKD GILHGVRYQDGNLVIQFPGLYFIIC QLQFLVQCPNNSVDLKLELLINKHI KKQALVTVCESGMQTKHVYQNLS QFLLDYLQVNTTISVNVDTFQYIDT STFPLENVLSIFLYSNSD	Secuencia de cadena completa CD30L		
34	QRTDSIPNSPDNVPLKGGNCSEDL LCILKRAPFKKSWAYLQVAKHLNK TKLSWNKDILHGVRYQDGNLVIQ FPGLYFIICQLQFLVQCPNNSVDLK LELLINKHIKKQALVTVCESGMQTK HVYQNLSQFLLDYLQVNTTISVNV DTFQYIDTSTFPLENVLSIFLYSNSD	Secuencia de dominio extracelular CD30L		

766	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTV SGGSISSYIWSWIRQPAGKGLEWI GRIYASGNTNYPNPSLKSRVTISVDT SKNQFSLKLSSMTAADTAVYYCAR DYRVAGTYYYYYGLDVWGQGTTV TVSS	Referencia- 1(Ref1)_VH		
767	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGT SSDVGVDYVSWYQQHPGKAPKL MIYEVSNRPSGVSNRFSGSKSGNT ASLTISGLQTEDEADYYCSSYTSR STWVFGGGTKLTVL	Referencia- 1(Ref1)_VL		
768	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTV SGGSISSYIWSWIRQPAGKGLEWI GRIYASGNTNYPNPSLKSRVTISVDT SKNQFSLKLSSMTAADTAVYYCAR DYRVAGTYYYYYGLDVWGQGTTV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNS GALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSN TKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAP EAAGAPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNK ALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL PPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG K	Referencia- 1(Ref1)_Caden a pesada (HC)		
769	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGT SSDVGVDYVSWYQQHPGKAPKL MIYEVSNRPSGVSNRFSGSKSGNT ASLTISGLQTEDEADYYCSSYTSR STWVFGGGTKLTVLGQPKAAPSV TLFPPSSEELQANKATLVCLISDFY PGAVTVAWKADSSPVKAGVETTT PSKQSNKYAASSYLSLTPEQWK SHKSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTE CS	Referencia- 1(Ref1)_Caden a ligera (LC)		
100	GGSIGY	CLONE_1	Chothia	CDR-H1
101	GGSIGYYWS		AbM	
102	GYYS		Kabat	
103	SGYYWS		Contact	
104	GGSIGYY		IMGT	
105	GGSIGY	CLONE_1_ger mlined	Chothia	CDR-H1

106	GGSISGYYWS		AbM	
107	GYYSWS		Kabat	
108	SGYYWS		Contact	
109	GGSISGYY		IMGT	
110	GFNFDDY	CLONE_2	Chothia	CDR-H1
111	GFNFDDYAMH		AbM	
112	DYAMH		Kabat	
113	DDYAMH		Contact	
114	GFNFDDYA		IMGT	
115	GFNFDDY	CLONE_2_ger mlined	Chothia	CDR-H1
116	GFNFDDYAMH		AbM	
117	DYAMH		Kabat	
118	DDYAMH		Contact	
119	GFNFDDYA		IMGT	
120	GGSISGY	CLONE_3	Chothia	CDR-H1
121	GGSISGYYWS		AbM	
122	GYYSWS		Kabat	
123	SGYYWS		Contact	
124	GGSISGYY		IMGT	
125	GGSISGY	CLONE_3_ger mlined	Chothia	CDR-H1
126	GGSISGYYWS		AbM	
127	GYYSWS		Kabat	
128	SGYYWS		Contact	
129	GGSISGYY		IMGT	
130	GFPFSSY	CLONE_4	Chothia	CDR-H1
131	GFPFSSYGMH		AbM	
132	SYGMH		Kabat	
133	SSYGMH		Contact	
134	GFPFSSYG		IMGT	
135	GFPFSSY	CLONE_4_ger mlined	Chothia	CDR-H1
136	GFPFSSYGMH		AbM	
137	SYGMH		Kabat	
138	SSYGMH		Contact	
139	GFPFSSYG		IMGT	
140	FYSGY	CLONE_1	Chothia	CDR-H2

141	YIFYSGYTK		AbM	
142	YIFYSGYTKYNPSLKS		Kabat	
143	WIGYIFYSGYTK		Contact	
144	IFYSGYT		IMGT	
145	FYSGY	CLONE_1_ger mlined	Chothia	CDR-H2
146	YIFYSGYTK		AbM	
147	YIFYSGYTKYNPSLKS		Kabat	
148	WIGYIFYSGYTK		Contact	
149	IFYSGYT		IMGT	
150	SWRSGN	CLONE_2	Chothia	CDR-H2
151	GISWRSGNIG		AbM	
152	GISWRSGNIGYAGSVKG		Kabat	
153	WVSGISWRSGNIG		Contact	
154	ISWRSGNI		IMGT	
155	SWRSGN	CLONE_2_ger mlined	Chothia	CDR-H2
156	GISWRSGNIG		AbM	
157	GISWRSGNIGYADSVKG		Kabat	
158	WVSGISWRSGNIG		Contact	
159	ISWRSGNI		IMGT	
160	FYSGY	CLONE_3	Chothia	CDR-H2
161	YIFYSGYTK		AbM	
162	YIFYSGYTKYNPSLKS		Kabat	
163	WIGYIFYSGYTK		Contact	
164	IFYSGYT		IMGT	
165	FYSGY	CLONE_3_ger mlined	Chothia	CDR-H2
166	YIFYSGYTK		AbM	
167	YIFYSGYTKYNPSLKS		Kabat	
168	WIGYIFYSGYTK		Contact	
169	IFYSGYT		IMGT	
170	WFDGNN	CLONE_4	Chothia	CDR-H2
171	FIWFDGNNKD		AbM	
172	FIWFDGNNKDYADSVKG		Kabat	
173	WVTFIWFDGNNKD		Contact	
174	IWFDGNNK		IMGT	
175	WFDGNN	CLONE_4_ger mlined	Chothia	CDR-H2

176	FIWFDGNNKD		AbM	
177	FIWFDGNNKDYADSVKG		Kabat	
178	WVTFIWFDGNNKD		Contact	
179	IWFDGNNK		IMGT	
180	DRWDFDY	CLONE_1	Chothia	CDR-H3
181	DRWDFDY		AbM	
182	DRWDFDY		Kabat	
183	ARDRWDFD		Contact	
184	ARDRWDFDY		IMGT	
185	DRWDFDY	CLONE_1_ger mlined	Chothia	CDR-H3
186	DRWDFDY		AbM	
187	DRWDFDY		Kabat	
188	ARDRWDFD		Contact	
189	ARDRWDFDY		IMGT	
190	DKGIGFNWNYEGFDY	CLONE_2	Chothia	CDR-H3
191	DKGIGFNWNYEGFDY		AbM	
192	DKGIGFNWNYEGFDY		Kabat	
193	AKDKGIGFNWNYEGFD		Contact	
194	AKDKGIGFNWNYEGFDY		IMGT	
195	DKGIGFNWNYEGFDY	CLONE_2_ger mlined	Chothia	CDR-H3
196	DKGIGFNWNYEGFDY		AbM	
197	DKGIGFNWNYEGFDY		Kabat	
198	AKDKGIGFNWNYEGFD		Contact	
199	AKDKGIGFNWNYEGFDY		IMGT	
200	DRWDFDY	CLONE_3	Chothia	CDR-H3
201	DRWDFDY		AbM	
202	DRWDFDY		Kabat	
203	ARDRWDFD		Contact	
204	ARDRWDFDY		IMGT	
205	DRWDFDY	CLONE_3_ger mlined	Chothia	CDR-H3
206	DRWDFDY		AbM	
207	DRWDFDY		Kabat	
208	ARDRWDFD		Contact	
209	ARDRWDFDY		IMGT	
210	NGVYYGSGAYVDY	CLONE_4	Chothia	CDR-H3

211	NGVYYGSGAYVDY		AbM	
212	NGVYYGSGAYVDY		Kabat	
213	ARNGVYYGSGAYVD		Contact	
214	ARNGVYYGSGAYVDY		IMGT	
215	NGVYYGSGAYVDY	CLONE_4_ger mlined	Chothia	CDR-H3
216	NGVYYGSGAYVDY		AbM	
217	NGVYYGSGAYVDY		Kabat	
218	ARNGVYYGSGAYVD		Contact	
219	ARNGVYYGSGAYVDY		IMGT	
220	GFTFSIY	CLONE_59	Chothia	CDR-H1
221	GFTFSIYGMH		AbM	
222	IYGMH		Kabat	
223	SIYGMH		Contact	
224	GFTFSIYG		IMGT	
225	GFAFNIY	CLONE_60	Chothia	CDR-H1
226	GFAFNIYGMH		AbM	
227	IYGMH		Kabat	
228	NIYGMH		Contact	
229	GFAFNIYG		IMGT	
230	GFSLSTSGV	CLONE_61	Chothia	CDR-H1
231	GFSLSTSGVGVG		AbM	
232	TSGVGVG		Kabat	
233	STSGVGVG		Contact	
234	GFSLSTSGVG		IMGT	
235	WYDGSN	CLONE_59	Chothia	CDR-H2
236	VIWYDGSNKY		AbM	
237	VIWYDGSNKYYVDSVKG		Kabat	
238	WVAVIWYDGSNKY		Contact	
239	IWYDGSNK		IMGT	
240	SYDGSN	CLONE_60	Chothia	CDR-H2
241	VISYDGSNKV		AbM	
242	VISYDGSNKVYADSVKG		Kabat	
243	WVAVISYDGSNKV		Contact	
244	ISYDGSNK		IMGT	
245	YWNDD	CLONE_61	Chothia	CDR-H2
246	LIYWND DKR		AbM	

247	LIYWNDKRYSPSLKS		Kabat	
248	WLALIYWNDDKR		Contact	
249	IYWNDK		IMGT	
250	EGNLFDY	CLONE_59	Chothia	CDR-H3
251	EGNLFDY		AbM	
252	EGNLFDY		Kabat	
253	AREGNLFD		Contact	
254	AREGNLFDY		IMGT	
255	SGGITMVRGVFDY	CLONE_60	Chothia	CDR-H3
256	SGGITMVRGVFDY		AbM	
257	SGGITMVRGVFDY		Kabat	
258	AKSGGITMVRGVFD		Contact	
259	AKSGGITMVRGVFDY		IMGT	
260	RRTTTVTIYYYYMDV	CLONE_61	Chothia	CDR-H3
261	RRTTTVTIYYYYMDV		AbM	
262	RRTTTVTIYYYYMDV		Kabat	
263	AHRRTTTVTIYYYYMD		Contact	
264	AHRRTTTVTIYYYYMDV		IMGT	
300	RASQGIRNNLG	CLONE_1	Chothia	CDR-L1
301	RASQGIRNNLG		AbM	
302	RASQGIRNNLG		Kabat	
303	RNNLGWY		Contact	
304	QGIRNN		IMGT	
305	RASQGIRNNLG	CLONE_1_ger mlined	Chothia	CDR-L1
306	RASQGIRNNLG		AbM	
307	RASQGIRNNLG		Kabat	
308	RNNLGWY		Contact	
309	QGIRNN		IMGT	
310	RASQGISNHLA	CLONE_2	Chothia	CDR-L1
311	RASQGISNHLA		AbM	
312	RASQGISNHLA		Kabat	
313	SNHLAWF		Contact	
314	QGISNH		IMGT	
315	RASQGISNHLA	CLONE_2_ger mlined	Chothia	CDR-L1
316	RASQGISNHLA		AbM	
317	RASQGISNHLA		Kabat	

318	SNHLAWF		Contact	
319	QGISNH		IMGT	
320	RSSQSLLHSNGYNYLD	CLONE_3	Chothia	CDR-L1
321	RSSQSLLHSNGYNYLD		AbM	
322	RSSQSLLHSNGYNYLD		Kabat	
323	LHSNGYNYLDWY		Contact	
324	QSLLSNGYNY		IMGT	
325	RSSQSLLHSNGYNYLD	CLONE_3_ger mlined	Chothia	CDR-L1
326	RSSQSLLHSNGYNYLD		AbM	
327	RSSQSLLHSNGYNYLD		Kabat	
328	LHSNGYNYLDWY		Contact	
329	QSLLSNGYNY		IMGT	
330	RSSQSLLHSNGYNYLD	CLONE_4	Chothia	CDR-L1
331	RSSQSLLHSNGYNYLD		AbM	
332	RSSQSLLHSNGYNYLD		Kabat	
333	LHSNGYNYLDWY		Contact	
334	QSLLSNGYNY		IMGT	
335	RSSQSLLHSNGYNYLD	CLONE_4_ger mlined	Chothia	CDR-L1
336	RSSQSLLHSNGYNYLD		AbM	
337	RSSQSLLHSNGYNYLD		Kabat	
338	LHSNGYNYLDWY		Contact	
339	QSLLSNGYNY		IMGT	
340	AESSLQS	CLONE_1	Chothia	CDR-L2
341	AESSLQS		AbM	
342	AESSLQS		Kabat	
343	LLIYAESSLQ		Contact	
344	AE		IMGT	
345	AESSLQS	CLONE_1_ger mlined	Chothia	CDR-L2
346	AESSLQS		AbM	
347	AESSLQS		Kabat	
348	LLIYAESSLQ		Contact	
349	AE		IMGT	
350	AASSLQS	CLONE_2	Chothia	CDR-L2
351	AASSLQS		AbM	
352	AASSLQS		Kabat	

353	SLIYAASSLQ		Contact	
354	AA		IMGT	
355	AASSLQS	CLONE_2_ger mlined	Chothia	CDR-L2
356	AASSLQS		AbM	
357	AASSLQS		Kabat	
358	SLIYAASSLQ		Contact	
359	AA		IMGT	
360	LGSNRAS	CLONE_3	Chothia	CDR-L2
361	LGSNRAS		AbM	
362	LGSNRAS		Kabat	
363	LLIYLGSNRA		Contact	
364	LG		IMGT	
365	LGSNRAS	CLONE_3_ger mlined	Chothia	CDR-L2
366	LGSNRAS		AbM	
367	LGSNRAS		Kabat	
368	LLIYLGSNRA		Contact	
369	LG		IMGT	
370	LGSNRAS	CLONE_4	Chothia	CDR-L2
371	LGSNRAS		AbM	
372	LGSNRAS		Kabat	
373	LLIYLGSNRA		Contact	
374	LG		IMGT	
375	LGSNRAS	CLONE_4_ger mlined	Chothia	CDR-L2
376	LGSNRAS		AbM	
377	LGSNRAS		Kabat	
378	LLIYLGSNRA		Contact	
379	LG		IMGT	
380	LQDFNYPYT	CLONE_1	Chothia	CDR-L3
381	LQDFNYPYT		AbM	
382	LQDFNYPYT		Kabat	
383	LQDFNYPY		Contact	
384	LQDFNYPYT		IMGT	
385	LQDFNYPYT	CLONE_1_ger mlined	Chothia	CDR-L3
386	LQDFNYPYT		AbM	
387	LQDFNYPYT		Kabat	

388	LQDFNYPY		Contact	
389	LQDFNYPYT		IMGT	
390	QQYVTYPLT	CLONE_2	Chothia	CDR-L3
391	QQYVTYPLT		AbM	
392	QQYVTYPLT		Kabat	
393	QQYVTYPL		Contact	
394	QQYVTYPLT		IMGT	
395	QQYVTYPLT	CLONE_2_ger mlined	Chothia	CDR-L3
396	QQYVTYPLT		AbM	
397	QQYVTYPLT		Kabat	
398	QQYVTYPL		Contact	
399	QQYVTYPLT		IMGT	
400	MQALQTPRT	CLONE_3	Chothia	CDR-L3
401	MQALQTPRT		AbM	
402	MQALQTPRT		Kabat	
403	MQALQTPR		Contact	
404	MQALQTPRT		IMGT	
405	MQALQTPRT	CLONE_3_ger mlined	Chothia	CDR-L3
406	MQALQTPRT		AbM	
407	MQALQTPRT		Kabat	
408	MQALQTPR		Contact	
409	MQALQTPRT		IMGT	
410	MQALQTPRT	CLONE_4	Chothia	CDR-L3
411	MQALQTPRT		AbM	
412	MQALQTPRT		Kabat	
413	MQALQTPR		Contact	
414	MQALQTPRT		IMGT	
415	MQALQTPRT	CLONE_4_ger mlined	Chothia	CDR-L3
416	MQALQTPRT		AbM	
417	MQALQTPRT		Kabat	
418	MQALQTPR		Contact	
419	MQALQTPRT		IMGT	
420	RASQSISSWLA	CLONE_59	Chothia	CDR-L1
421	RASQSISSWLA		AbM	
422	RASQSISSWLA		Kabat	

423	SSWLAWY		Contact	
424	QSISSW		IMGT	
425	RASQGIRNDLG	CLONE_60	Chothia	CDR-L1
426	RASQGIRNDLG		AbM	
427	RASQGIRNDLG		Kabat	
428	RNDLGWY		Contact	
429	QGIRND		IMGT	
430	RASQSVSSNLA	CLONE_61	Chothia	CDR-L1
431	RASQSVSSNLA		AbM	
432	RASQSVSSNLA		Kabat	
433	SSNLAWY		Contact	
434	QSVSSN		IMGT	
435	KASSLES	CLONE_59	Chothia	CDR-L2
436	KASSLES		AbM	
437	KASSLES		Kabat	
438	LLIYKASSLE		Contact	
439	KA		IMGT	
440	AASSLHS	CLONE_60	Chothia	CDR-L2
441	AASSLHS		AbM	
442	AASSLHS		Kabat	
443	RLIHAASSLH		Contact	
444	AA		IMGT	
445	GASTRAT	CLONE_61	Chothia	CDR-L2
446	GASTRAT		AbM	
447	GASTRAT		Kabat	
448	LLIYGASTRA		Contact	
449	GA		IMGT	
450	QQYKSYYT	CLONE_59	Chothia	CDR-L3
451	QQYKSYYT		AbM	
452	QQYKSYYT		Kabat	
453	QQYKSYY		Contact	
454	QQYKSYYT		IMGT	
455	LQHNRYPI	CLONE_60	Chothia	CDR-L3
456	LQHNRYPI		AbM	
457	LQHNRYPI		Kabat	
458	LQHNRYPI		Contact	
459	LQHNRYPI		IMGT	

460	QQYNNWPFT	CLONE_61	Chothia	CDR-L3
461	QQYNNWPFT		AbM	
462	QQYNNWPFT		Kabat	
463	QQYNNWPF		Contact	
464	QQYNNWPFT		IMGT	
465	GFMFSSY	CLONE_63	Chothia	CDR-H1
466	GFMFSSYSMN		AbM	
467	SSYSMN		Kabat	
468	SSYSMN		Contact	
469	GFMFSSYS		IMGT	
470	GFTFSNY	CLONE_64	Chothia	CDR-H1
471	GFTFSNYAMT		AbM	
472	NYAMT		Kabat	
473	SNYAMT		Contact	
474	GFTFSNYA		IMGT	
475	GFTFSNY	CLONE_65	Chothia	CDR-H1
476	GFTFSNYAMT		AbM	
477	NYAMT		Kabat	
478	SNYAMT		Contact	
479	GFTFSNYA		IMGT	
480	GFTFSSY	CLONE_80	Chothia	CDR-H1
481	GFTFSSYDMH		AbM	
482	SYDMH		Kabat	
483	SSYDMH		Contact	
484	GFTFSSYD		IMGT	
485	GITFSNA	CLONE_82	Chothia	CDR-H1
486	GITFSNAWMS		AbM	
487	NAWMS		Kabat	
488	SNAWMS		Contact	
489	GITFSNAW		IMGT	
490	SSSSST	CLONE_63	Chothia	CDR-H2
491	YISSSSSTIY		AbM	
492	YISSSSSTIYDADSVKG		Kabat	
493	WVSYISSSSSTIY		Contact	
494	ISSSSSTI		IMGT	
495	SGFGGS	CLONE_64	Chothia	CDR-H2
496	AISGFGGSTY		AbM	

497	AISGFGGSTYYADSVKG		Kabat	
498	WVSAISGFGGSTY		Contact	
499	ISGFGGST		IMGT	
513	SGYGGS	CLONE_65	Chothia	CDR-H2
514	AISGYGGSTY		AbM	
515	AISGYGGSTYYAASVKG		Kabat	
516	WVSAISGYGGSTY		Contact	
517	ISGYGGST		IMGT	
518	GIGGD	CLONE_80	Chothia	CDR-H2
519	SIGIGGDTY		AbM	
520	SIGIGGDTYYPGSVKG		Kabat	
521	WVSSIGIGGDTY		Contact	
522	IGIGGDT		IMGT	
523	KSKTYGGT	CLONE_82	Chothia	CDR-H2
524	RIKSKTYGGTTD		AbM	
525	RIKSKTYGGTTDYAAPVKG		Kabat	
526	WVGRIKSKTYGGTTD		Contact	
527	IKSKTYGGTT		IMGT	
528	EAYPGYYYYNYMDV	CLONE_63	Chothia	CDR-H3
529	EAYPGYYYYNYMDV		AbM	
530	EAYPGYYYYNYMDV		Kabat	
531	TREAYPGYYYYNYMD		Contact	
532	TREAYPGYYYYNYMDV		IMGT	
533	DHDYYAFDY	CLONE_64	Chothia	CDR-H3
534	DHDYYAFDY		AbM	
535	DHDYYAFDY		Kabat	
536	AKDHDYYAFD		Contact	
537	AKDHDYYAFDY		IMGT	
538	DHDYYAFDY	CLONE_65	Chothia	CDR-H3
539	DHDYYAFDY		AbM	
540	DHDYYAFDY		Kabat	
541	AKDHDYYAFD		Contact	
542	AKDHDYYAFDY		IMGT	
543	GEWDLLWYFMDV	CLONE_80	Chothia	CDR-H3
544	GEWDLLWYFMDV		AbM	
545	GEWDLLWYFMDV		Kabat	
546	ARGEWDLLWYFMD		Contact	

547	ARGEWDLLWYFMDV		IMGT	
548	DPWNYVNYNYFMDV	CLONE_82	Chothia	CDR-H3
549	DPWNYVNYNYFMDV		AbM	
550	DPWNYVNYNYFMDV		Kabat	
551	TTDPWNYVNYNYFMD		Contact	
552	TTDPWNYVNYNYFMDV		IMGT	
553	RASQSISSRLA	CLONE_63	Chothia	CDR-L1
554	RASQSISSRLA		AbM	
555	RASQSISSRLA		Kabat	
556	SSRLAWY		Contact	
557	QSISSR		IMGT	
558	RASQSISSYLN	CLONE_64	Chothia	CDR-L1
559	RASQSISSYLN		AbM	
560	RASQSISSYLN		Kabat	
561	SSYLNWY		Contact	
562	QSISSY		IMGT	
563	RASQSINSYLN	CLONE_65	Chothia	CDR-L1
564	RASQSINSYLN		AbM	
565	RASQSINSYLN		Kabat	
566	NSYLNWY		Contact	
567	QSINSY		IMGT	
568	RASQGISSWLA	CLONE_80	Chothia	CDR-L1
569	RASQGISSWLA		AbM	
570	RASQGISSWLA		Kabat	
571	SSWLAWY		Contact	
572	QGISSW		IMGT	
573	RASQDIRNYLA	CLONE_82	Chothia	CDR-L1
574	RASQDIRNYLA		AbM	
575	RASQDIRNYLA		Kabat	
576	RNYLAWY		Contact	
577	QDIRNY		IMGT	
578	KASNLES	CLONE_63	Chothia	CDR-L2
579	KASNLES		AbM	
580	KASNLES		Kabat	
581	LLIYKASNLE		Contact	
582	KA		IMGT	
583	AVSSLQS	CLONE_64	Chothia	CDR-L2

584	AVSSLQS		AbM	
585	AVSSLQS		Kabat	
586	LLIYAVSSLQ		Contact	
587	AV		IMGT	
588	SASSLQS	CLONE_65	Chothia	CDR-L2
589	SASSLQS		AbM	
590	SASSLQS		Kabat	
591	LLIYSASSLQ		Contact	
592	SA		IMGT	
593	AASSLQS	CLONE_80	Chothia	CDR-L2
594	AASSLQS		AbM	
595	AASSLQS		Kabat	
596	LLIYAASSLQ		Contact	
597	AA		IMGT	
598	AASTLQS	CLONE_82	Chothia	CDR-L2
599	AASTLQS		AbM	
600	AASTLQS		Kabat	
601	LLVYAASTLQ		Contact	
602	AA		IMGT	
603	QQYNSYSRT	CLONE_63	Chothia	CDR-L3
604	QQYNSYSRT		AbM	
605	QQYNSYSRT		Kabat	
606	QQYNSYSR		Contact	
607	QQYNSYSRT		IMGT	
608	QQSYSTPYT	CLONE_64	Chothia	CDR-L3
609	QQSYSTPYT		AbM	
610	QQSYSTPYT		Kabat	
611	QQSYSTPY		Contact	
612	QQSYSTPYT		IMGT	
613	QQSYSTPYT	CLONE_65	Chothia	CDR-L3
614	QQSYSTPYT		AbM	
615	QQSYSTPYT		Kabat	
616	QQSYSTPY		Contact	
617	QQSYSTPYT		IMGT	
618	QQANSFPLT	CLONE_80	Chothia	CDR-L3
619	QQANSFPLT		AbM	
620	QQANSFPLT		Kabat	

621	QQANSFPL		Contact	
622	QQANSFPLT		IMGT	
623	QNYFSVPLT	CLONE_82	Chothia	CDR-L3
624	QNYFSVPLT		AbM	
625	QNYFSVPLT		Kabat	
626	QNYFSVPL		Contact	
627	QNYFSVPLT		IMGT	
628	VSGGSISGY	CLONE_1_ger mlined	Aho	CDR-H1
629	ASGFNFDDYA	CLONE_2_ger mlined	Aho	CDR-H1
630	VSGFTFSSYD	CLONE_80	Aho	CDR-H1
631	ASGFMFSSYS	CLONE_63	Aho	CDR-H1
632	ASGFTFSNYA	CLONE_64	Aho	CDR-H1
633	ASGFTFSNYA	CLONE_65	Aho	CDR-H1
634	VSGITFSNAW	CLONE_82	Aho	CDR-H1
635	GYYS (SEQ ID NO: 107)	CLONE_1_ger mlined	Reticulación	CDR-H1
636	DYAMH (SEQ ID NO: 117)	CLONE_2_ger mlined	Reticulación	CDR-H1
637	SYDMH (SEQ ID NO: 482)	CLONE_80	Reticulación	CDR-H1
638	SYSMN (SEQ ID NO: 467)	CLONE_63	Reticulación	CDR-H1
639	NYAMT (SEQ ID NO: 472)	CLONE_64	Reticulación	CDR-H1
640	NYAMT (SEQ ID NO: 477)	CLONE_65	Reticulación	CDR-H1
641	NAWMS (SEQ ID NO: 487)	CLONE_82	Reticulación	CDR-H1
642	IFYSGYTKYNPSLKSR	CLONE_1_ger mlined	Aho	CDR-H2
643	ISWRSGNIGYADSVKGR	CLONE_2_ger mlined	Aho	CDR-H2

644	IGIGGDTYYPGSVKGR	CLONE_80	Aho	CDR-H2
645	ISSSSSTIYDADSVKGR	CLONE_63	Aho	CDR-H2
646	ISGFGGSTYYADSVKGR	CLONE_64	Aho	CDR-H2
647	ISGYGGSTYYAASVKGR	CLONE_65	Aho	CDR-H2
648	IKSKTYGGTTDYAAPVKGR	CLONE_82	Aho	CDR-H2
649	WIGYIFYSGYTK (SEQ ID NO: 148)	CLONE_1_ger mlined	Reticulación	CDR-H2
650	WVSGISWRSGNIG (SEQ ID NO: 158)	CLONE_2_ger mlined	Reticulación	CDR-H2
651	WVSSIGIGGDTY (SEQ ID NO: 521)	CLONE_80	Reticulación	CDR-H2
652	WVSYISSSSSTIY (SEQ ID NO: 493)	CLONE_63	Reticulación	CDR-H2
653	WVSAISGFGGSTY (SEQ ID NO: 498)	CLONE_64	Reticulación	CDR-H2
654	WVSAISGYGGSTY (SEQ ID NO: 516)	CLONE_65	Reticulación	CDR-H2
655	WVGRIKSKTYGGTTD (SEQ ID NO: 526)	CLONE_82	Reticulación	CDR-H2
656	DRWDFD	CLONE_1_ger mlined	Aho	CDR-H3
657	DKGIGFNWNYEGFD	CLONE_2_ger mlined	Aho	CDR-H3
658	GEWDLWYFMD	CLONE_80	Aho	CDR-H3
659	EAYPGYYNYMD	CLONE_63	Aho	CDR-H3
660	DHDYYAFD	CLONE_64	Aho	CDR-H3
661	DHDYYAFD	CLONE_65	Aho	CDR-H3
662	DPWNYVNYNYFMD	CLONE_82	Aho	CDR-H3
663	DRWDFDY (SEQ ID NO: 187)	CLONE_1_ger mlined	Reticulación	CDR-H3

664	DKGIGFNWNYEGFDY (SEQ ID NO: 197)	CLONE_2_germlined	Reticulación	CDR-H3
665	GEWDLWYFMDV (SEQ ID NO: 545)	CLONE_80	Reticulación	CDR-H3
666	EAYPGYNYMDV (SEQ ID NO: 530)	CLONE_63	Reticulación	CDR-H3
667	DHDYYAFDY (SEQ ID NO: 535)	CLONE_64	Reticulación	CDR-H3
668	DHDYYAFDY (SEQ ID NO: 540)	CLONE_65	Reticulación	CDR-H3
669	DPWNYVNYFMDV (SEQ ID NO: 550)	CLONE_82	Reticulación	CDR-H3
670	ASQGIRNN	CLONE_1_germlined	Aho	CDR-L1
671	ASQGISNH	CLONE_2_germlined	Aho	CDR-L1
672	ASQGISSW	CLONE_80	Aho	CDR-L1
673	ASQSISSR	CLONE_63	Aho	CDR-L1
674	ASQSISSY	CLONE_64	Aho	CDR-L1
675	ASQSINSY	CLONE_65	Aho	CDR-L1
676	ASQDIRNY	CLONE_82	Aho	CDR-L1
677	RASQGIRNNLG (SEQ ID NO: 307)	CLONE_1_germlined	Reticulación	CDR-L1
678	RASQGISNHLA (SEQ ID NO: 317)	CLONE_2_germlined	Reticulación	CDR-L1
679	RASQGISSWLA (SEQ ID NO: 570)	CLONE_80	Reticulación	CDR-L1
680	RASQSISSRLA (SEQ ID NO: 555)	CLONE_63	Reticulación	CDR-L1
681	RASQSISSYLN (SEQ ID NO: 560)	CLONE_64	Reticulación	CDR-L1
682	RASQSINSYLN (SEQ ID NO: 565)	CLONE_65	Reticulación	CDR-L1
683	RASQDIRNYLA (SEQ ID NO: 575)	CLONE_82	Reticulación	CDR-L1

684	AESSLQSGVPSR	CLONE_1_ger mlined	Aho	CDR-L2
685	AASSLQSGVPSR	CLONE_2_ger mlined	Aho	CDR-L2
686	AASSLQSGVPSR	CLONE_80	Aho	CDR-L2
687	KASNLESGVPSR	CLONE_63	Aho	CDR-L2
688	AVSSLQSGVPSR	CLONE_64	Aho	CDR-L2
689	SASSLQSGVPSR	CLONE_65	Aho	CDR-L2
690	AASTLQSGVPSR	CLONE_82	Aho	CDR-L2
691	AESSLQS (SEQ ID NO: 347)	CLONE_1_ger mlined	Reticulación	CDR-L2
692	AASSLQS (SEQ ID NO: 357)	CLONE_2_ger mlined	Reticulación	CDR-L2
693	AASSLQS (SEQ ID NO: 595)	CLONE_80	Reticulación	CDR-L2
694	KASNLES (SEQ ID NO: 580)	CLONE_63	Reticulación	CDR-L2
695	AVSSLQS (SEQ ID NO: 585)	CLONE_64	Reticulación	CDR-L2
696	SASSLQS (SEQ ID NO: 590)	CLONE_65	Reticulación	CDR-L2
697	AASTLQS (SEQ ID NO: 600)	CLONE_82	Reticulación	CDR-L2
698	DFNYPY	CLONE_1_ger mlined	Aho	CDR-L3
699	YVTYPL	CLONE_2_ger mlined	Aho	CDR-L3
700	ANSFPL	CLONE_80	Aho	CDR-L3
701	YNSYSR	CLONE_63	Aho	CDR-L3
702	SYSTPY	CLONE_64	Aho	CDR-L3
703	SYSTPY	CLONE_65	Aho	CDR-L3

704	YFSVPL	CLONE_82	Aho	CDR-L3
705	LQDFNYPYT (SEQ ID NO: 387)	CLONE_1_germlined	Reticulación	CDR-L3
706	QQYVTYPLT (SEQ ID NO: 397)	CLONE_2_germlined	Reticulación	CDR-L3
707	QQANSFPLT (SEQ ID NO: 620)	CLONE_80	Reticulación	CDR-L3
708	QQYNSYSRT (SEQ ID NO: 605)	CLONE_63	Reticulación	CDR-L3
709	QQSYSTPYT (SEQ ID NO: 610)	CLONE_64	Reticulación	CDR-L3
710	QQSYSTPYT (SEQ ID NO: 615)	CLONE_65	Reticulación	CDR-L3
711	QNYFSVPLT (SEQ ID NO: 625)	CLONE_82	Reticulación	CDR-L3
712	X1-Y-X2-X3-X4, donde X1 es G, D, o S; X2 es Y, A, o D; X3 es W o M; y X4 es S o H (SEQ ID NO: 712)	Consensus_1	según Kabat	CDR-H1
713	X1-X2-X3-X4-X5, donde X1 es G, D, N, o S; X2 es Y o A; X3 es Y, A, S, W, o D; X4 es W o M; y X5 es N, T, S o H (SEQ ID NO: 713)	Consensus_2	según Kabat	CDR-H1
714	G-X1-X2-X3-X4-X5-Y, donde X1 es G o F; X2 es S, N o T; X3 es I o F; X4 es S o D; y X5 es G, D o S (SEQ ID NO: 714)	Consensus_1	según Chothia	CDR-H1
715	G-X1-X2-X3-X4-X5-X6, donde X1 es G, F o I; X2 es S, N, T o M; X3 es I o F; X4 es S o D; X5 es G, D, S o N; y X6 es Y o A (SEQ ID NO: 715)	Consensus_2	según Chothia	CDR-H1
716	G-X1-X2-X3-X4-X5-Y-X6-X7-X8, donde X1 es G o F; X2 es S, N o T; X3 es I o F; X4 es S o D; X5 es G, D o S; X6 es Y, A o D; X7 es W o M; y X8 es S o H (SEQ ID NO: 716)	Consensus_1	según AbM	CDR-H1
717	G-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9, donde X1 es G, F o I; X2 es S, N, T o M; X3 es I o F; X4 es S o D; X5 es G, D, S o N; X6 es Y o A; X7 es Y, A, D, S o W; X8 es W o M; y X9 es S, H, N o T (SEQ ID NO: 717)	Consensus_2	según AbM	CDR-H1

718	X1-X2-Y-X3-X4-X5, donde X1 es S o D; X2 es G, D o S; X3 es Y, A o D; X4 es W o M; y X5 es S o H (SEQ ID NO: 718)	Consensus_1	según Contact	CDR-H1
719	X1-X2-X3-X4-X5-X6, donde X1 es S o D; X2 es G, D, N o S; X3 es Y o A; X4 es Y, A, S, W o D; X5 es W o M; y X6 es N, T, S o H (SEQ ID NO: 719)	Consensus_2	según Contact	CDR-H1
720	G-X1-X2-X3-X4-X5-Y-X6, donde X1 es G o F; X2 es S, N o T; X3 es I o F; X4 es S o D; X5 es G, D o S; y X6 es Y, A o D (SEQ ID NO: 720)	Consensus_1	según IMGT	CDR-H1
721	G-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7, donde X1 es G, F o I; X2 es S, N, T o M; X3 es I o F; X4 es S o D; X5 es G, D, S o N; X6 es Y o A; y X7 es Y, A, D, S o W (SEQ ID NO: 721)	Consensus_2	según IMGT	CDR-H1
722	X1-S-G-X2-X3-X4-X5-X6-Y-X7, donde X1 es V o A; X2 es G o F; X3 es S, N o T; X4 es I o F; X5 es S o D; X6 es G, D o S; y X7 es Y, A o D (SEQ ID NO: 722)	Consensus_1	según Aho	CDR-H1
723	X1-S-G-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8, donde X1 es V o A; X2 es G, F o I; X3 es S, N, T o M; X4 es I o F; X5 es S o D; X6 es G, D, S o N; X7 es Y o A; y X8 es Y, A, D, S o W (SEQ ID NO: 723)	Consensus_2	según Aho	CDR-H1
712	X1-Y-X2-X3-X4, donde X1 es G, D, o S; X2 es Y, A, o D; X3 es W o M; y X4 es S o H (SEQ ID NO: 712)	Consensus_1	según reticulación	CDR-H1
713	X1-X2-X3-X4-X5, donde X1 es G, D, N, o S; X2 es Y o A; X3 es Y, A, S, W, o D; X4 es W o M; y X5 es N, T, S o H (SEQ ID NO: 713)	Consensus_2	según reticulación	CDR-H1
724	X1-I-X2-X3-X4-X5-G-X6-X7-X8-Y-X9-X10-S-X11-K-X12, donde X1 es Y, G, o S; X2 es S, G, o ninguno; X3 es F, W, o I; X4 es Y, R, o ninguno; X5 es G o S; X6 es Y, N, o D; X7 es T o I; X8 es K, G, o Y; X9 es N, A, o P; y X10 es P, D, o G; X11 es L o V; y X12 es S o G (SEQ ID NO: 724)	Consensus_1	según Kabat	CDR-H2

725	X1-I-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-K-X15, donde X1 es Y, G, S, A o R; X2 es S, G, o ninguno; X3 es F, W, I, S, G o T; X4 es Y, R, S, F, o ninguno; X5 es G o S; X6 es G o S; X7 es Y, N, D, T o S; X8 es T o I; X9 es K, G, Y, o D; X10 es Y o D; X11 es N, A, o P; y X12 es P, D, G, o A; X13 es S o P; X14 es L o V; y X15 es S o G (SEQ ID NO: 725)	Consensus_2	según Kabat	CDR-H2
726	X1-X2-X3-X4-G-X5, donde X1 es S, G o ninguno; X2 es F, W o I; X3 es Y, R o ninguno; X4 es S o G; y X5 es Y, N o D (SEQ ID NO: 726)	Consensus_1	según Chothia	CDR-H2
727	X1-X2-X3-X4-X5-X6, donde X1 es S, G o ninguno; X2 es F, W, G, S, I o T; X3 es Y, R, S, F o ninguno; X4 es S o G; X5 es G o S; y X6 es Y, N, D, T o S (SEQ ID NO: 727)	Consensus_2	según Chothia	CDR-H2
728	X1-I-X2-X3-X4-X5-G-X6-X7-X8, donde X1 es Y, G o S; X2 es S, G o ninguno; X3 es F, W o I; X4 es Y, R o ninguno; X5 es G o S; X6 es Y, N o D; X7 es T o I; X8 es K, G o Y (SEQ ID NO: 728)	Consensus_1	según AbM	CDR-H2
729	X1-I-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9, donde X1 es Y, G, S, A o R; X2 es S, G o ninguno; X3 es F, W, I, S, G o T; X4 es Y, R, S, F o ninguno; X5 es G o S; X6 es G o S; X7 es Y, N, D, T o S; X8 es T o I; X9 es K, G, Y o D (SEQ ID NO: 729)	Consensus_2	según AbM	CDR-H2
730	W-X1-X2-X3-I-X4-X5-X6-X7-G-X8-X9-X10, donde X1 es I o V; X2 es G o S; X3 es Y, G o S; X4 es S, G o ninguno; X5 es F, W o I; X6 es Y, R o ninguno; X7 es G o S; X8 es Y, N o D; X9 es T o I; X 10 es K, G o Y (SEQ ID NO: 730)	Consensus_1	según Contact	CDR-H2
731	W-X1-X2-X3-I-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11, donde X1 es I o V; X2 es G o S; X3 es Y, G, S, A o R; X4 es S, G o ninguno; X5 es F, W, I, S, G o T; X6 es Y, R, S, F o ninguno; X7 es G o S; X8 es G o S; X9 es Y, N, D, T o S; X10 es T o I; X 10 es K, G, Y o D (SEQ ID NO: 731)	Consensus_2	según Contact	CDR-H2

732	I-X1-X2-X3-X4-G-X5-X6, donde X1 es S, G o ninguno; X2 es F, W o I; X3 es Y, R o ninguno; X4 es G o S; X5 es Y, N o D; y X6 es T o I (SEQ ID NO: 732)	Consensus_1	según IMGT	CDR-H2
733	I-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7, donde X1 es S, G o ninguno; X2 es F, W, I, S, G o T; X3 es Y, R, S, F o ninguno; X4 es G o S; X5 es G o S; X6 es Y, N, D, T o S; y X7 es T o I (SEQ ID NO: 733)	Consensus_2	según IMGT	CDR-H2
734	I-X1-X2-X3-X4-G-X5-X6-X7-Y-X8-X9-S-X10-K-X11-R, donde X1 es S, G o ninguno; X2 es F, W o I; X3 es Y, R o ninguno; X4 es G o S; X5 es Y, N o D; X6 es T o I; X7 es K, G o Y; X8 es N, A o P; X9 es P, D o G; X10 es L o V; y X11 es G o S (SEQ ID NO: 734)	Consensus_1	según Aho	CDR-H2
735	I-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-K-X14-R, donde X1 es S, G o ninguno; X2 es F, W, I, S, G o T; X3 es Y, R, S, F o ninguno; X4 es G o S; X5 es G o S; X6 es Y, N, D, T o S; X7 es T o I; X8 es K, G, Y o D; X9 es Y o D; X10 es N, A o P; X11 es P, D, G o A; X12 es S o P; X13 es L o V; y X14 es G o S (SEQ ID NO: 735)	Consensus_2	según Aho	CDR-H2
730	W-X1-X2-X3-I-X4-X5-X6-X7-G-X8-X9-X10, donde X1 es I o V; X2 es G o S; X3 es Y, G o S; X4 es S, G o ninguno; X5 es F, W o I; X6 es Y, R o ninguno; X7 es G o S; X8 es Y, N o D; X9 es T o I; X10 es K, G o Y (SEQ ID NO: 730)	Consensus_1	según reticulación	CDR-H2
731	W-X1-X2-X3-I-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11, donde X1 es I o V; X2 es G o S; X3 es Y, G, S, A o R; X4 es S, G o ninguno; X5 es F, W, I, S, G o T; X6 es Y, R, S, F o ninguno; X7 es G o S; X8 es G o S; X9 es Y, N, D, T o S; X10 es T o I; X11 es K, G, Y o D (SEQ ID NO: 731)	Consensus_2	según reticulación	CDR-H2

736	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-W-X8-X9-X10-X11-F-X12-D-X13, donde X1 es D o ninguno; X2 es R, K, o G; X3 es G, E, o ninguno; X4 es I, W, o ninguno; X5 es G, D, o ninguno; X6 es F, L, o ninguno; X7 es N, L, o ninguno; X8 es N, Y, o ninguno; X9 es Y, o ninguno; X10 es D, E, o ninguno; X11 es G o ninguno; X12 es M o ninguno; Y X13 es Y o V (SEQ ID NO: 736)	Consensus 1	según Kabat	CDR-H3
737	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-D-X15, donde X1 es D o ninguno; X2 es R, K, G, P, o ninguno; X3 es G, E, W, o ninguno; X4 es I, W, A, N, o ninguno; X5 es G, D, Y, o ninguno; X6 es F, L, P, H, V, o ninguno; X7 es N, L, G, D, o ninguno; X8 es W o Y; X9 es N, Y, o ninguno; X10 es Y, A, o ninguno; X11 es D, E, N, o ninguno; X12 es G o ninguno; X13 es F o Y; X14 es M o ninguno; y X15 es Y o V (SEQ ID NO: 737)	Consensus 2	según Kabat	CDR-H3
736	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-W-X8-X9-X10-X11-F-X12-D-X13, donde X1 es D o ninguno; X2 es R, K, o G; X3 es G, E, o ninguno; X4 es I, W, o ninguno; X5 es G, D, o ninguno; X6 es F, L, o ninguno; X7 es N, L, o ninguno; X8 es N, Y, o ninguno; X9 es Y, o ninguno; X10 es D, E, o ninguno; X11 es G o ninguno; X12 es M o ninguno; Y X13 es Y o V (SEQ ID NO: 736)	Consensus 1	según Chothia	CDR-H3
737	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-D-X15, donde X1 es D o ninguno; X2 es R, K, G, P, o ninguno; X3 es G, E, W, o ninguno; X4 es I, W, A, N, o ninguno; X5 es G, D, Y, o ninguno; X6 es F, L, P, H, V, o ninguno; X7 es N, L, G, D, o ninguno; X8 es W o Y; X9 es N, Y, o ninguno; X10 es Y, A, o ninguno; X11 es D, E, N, o ninguno; X12 es G o ninguno; X13 es F o Y; X14 es M o ninguno; y X15 es Y o V (SEQ ID NO: 737)	Consensus 2	según Chothia	CDR-H3

736	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-W-X8-X9-X10-X11-F-X12-D-X13, donde X1 es D o ninguno; X2 es R, K, o G; X3 es G, E, o ninguno; X4 es I, W, o ninguno; X5 es G, D, o ninguno; X6 es F, L, o ninguno; X7 es N, L, o ninguno; X8 es N, Y, o ninguno; X9 es Y, o ninguno; X10 es D, E, o ninguno; X11 es G o ninguno; X12 es M o ninguno; Y X13 es Y o V (SEQ ID NO: 736)	Consensus 1	según AbM	CDR-H3
737	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-D-X15, donde X1 es D o ninguno; X2 es R, K, G, P, o ninguno; X3 es G, E, W, o ninguno; X4 es I, W, A, N, o ninguno; X5 es G, D, Y, o ninguno; X6 es F, L, P, H, V, o ninguno; X7 es N, L, G, D, o ninguno; X8 es W o Y; X9 es N, Y, o ninguno; X10 es Y, A, o ninguno; X11 es D, E, N, o ninguno; X12 es G o ninguno; X13 es F o Y; X14 es M o ninguno; y X15 es Y o V (SEQ ID NO: 737)	Consensus 2	según AbM	CDR-H3
738	A-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-W-X9-X10-X11-X12-F-X13-D, donde X1 es K o R; X2 es D o ninguno; X3 es R, K o G; X4 es G, E o ninguno; X5 es I, W o ninguno; X6 es G, D o ninguno; X7 es F, L o ninguno; X8 es N, L o ninguno; X9 es N, Y o ninguno; X10 es Y, o ninguno; X11 es D, E o ninguno; X12 es G o ninguno; y X13 es M o ninguno (SEQ ID NO: 738)	Consensus 1	según Contact	CDR-H3
739	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-D, donde X1 es A o T; X2 es K, R o T; X3 es D o ninguno; X4 es R, K, G, P o ninguno; X5 es G, E, W o ninguno; X6 es I, W, A, N o ninguno; X7 es G, D, Y o ninguno; X8 es F, L, P, H, V o ninguno; X9 es N, L, G, D o ninguno; X10 es W o Y; X11 es N, Y o ninguno; X12 es Y, A o ninguno; X13 es D, E, N o ninguno; X14 es G o ninguno; X15 es F o Y; y X16 es M o ninguno (SEQ ID NO: 739)	Consensus 2	según Contact	CDR-H3

740	A-X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-W-X9-X10-X11-X12-F-X13-D-X14, donde X1 es K o R; X2 es D o ninguno; X3 es R, K o G; X4 es G, E o ninguno; X5 es I, W o ninguno; X6 es G, D o ninguno; X7 es F, L o ninguno; X8 es N, L o ninguno; X9 es N, Y o ninguno; X10 es Y, o ninguno; X11 es D, E o ninguno; X12 es G o ninguno; X13 es M o ninguno; y X14 es Y o V (SEQ ID NO: 740)	Consensus 1	según IMGT	CDR-H3
741	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-X15-X16-D-X17, donde X1 es A o T; X2 es K, R o T; X3 es D o ninguno; X4 es R, K, G, P o ninguno; X5 es G, E, W o ninguno; X6 es I, W, A, N o ninguno; X7 es G, D, Y o ninguno; X8 es F, L, P, H, V o ninguno; X9 es N, L, G, D o ninguno; X10 es W o Y; X11 es N, Y o ninguno; X12 es Y, A o ninguno; X13 es D, E, N o ninguno; X14 es G o ninguno; X15 es F o Y; X16 es M o ninguno; y X17 es Y o V (SEQ ID NO: 741)	Consensus 2	según IMGT	CDR-H3
742	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-W-X8-X9-X10-X11-F-X12-D, donde X1 es D o ninguno; X2 es R, K o G; X3 es G, E o ninguno; X4 es I, W o ninguno; X5 es G, D o ninguno; X6 es F, L o ninguno; X7 es N, L o ninguno; X8 es N, Y o ninguno; X9 es Y, o ninguno; X10 es D, E o ninguno; X11 es G o ninguno; y X12 es M o ninguno (SEQ ID NO: 742)	Consensus 1	según Aho	CDR-H3
743	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-D, donde X1 es D o ninguno; X2 es R, K, G, P o ninguno; X3 es G, E, W o ninguno; X4 es I, W, A, N o ninguno; X5 es G, D, Y o ninguno; X6 es F, L, P, H, V o ninguno; X7 es N, L, G, D o ninguno; X8 es W o Y; X9 es N, Y o ninguno; X10 es Y, A o ninguno; X11 es D, E, N o ninguno; X12 es G o ninguno; X13 es F o Y; y X14 es M o ninguno (SEQ ID NO: 743)	Consensus 2	según Aho	CDR-H3

736	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-W-X8-X9-X10-X11-F-X12-D-X13, donde X1 es D o ninguno; X2 es R, K, o G; X3 es G, E, o ninguno; X4 es I, W, o ninguno; X5 es G, D, o ninguno; X6 es F, L, o ninguno; X7 es N, L, o ninguno; X8 es N, Y, o ninguno; X9 es Y, o ninguno; X10 es D, E, o ninguno; X11 es G o ninguno; X12 es M o ninguno; Y X13 es Y o V (SEQ ID NO: 736)	Consensus_1	según reticulación	CDR-H3
737	X1-X2-X3-X4-X5-X6-X7-X8-X9-X10-X11-X12-X13-X14-D-X15, donde X1 es D o ninguno; X2 es R, K, G, P, o ninguno; X3 es G, E, W, o ninguno; X4 es I, W, A, N, o ninguno; X5 es G, D, Y, o ninguno; X6 es F, L, P, H, V, o ninguno; X7 es N, L, G, D, o ninguno; X8 es W o Y; X9 es N, Y, o ninguno; X10 es Y, A, o ninguno; X11 es D, E, N, o ninguno; X12 es G o ninguno; X13 es F o Y; X14 es M o ninguno; y X15 es Y o V (SEQ ID NO: 737)	Consensus_2	según reticulación	CDR-H3
744	R-A-S-Q-G-I-X1-X2-X3-L-X4, donde X1 es R o S; X2 es N o S; X3 es N, H o W; y X4 es G o A (SEQ ID NO: 744)	Consensus_1	según Kabat	CDR-L1
745	R-A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4-L-X5, donde X1 es G, S, o D; X2 es R, S, o N; X3 es N o S; X4 es N, H, W, R, o Y; y X5 es G, A, o N (SEQ ID NO: 745)	Consensus_2	según Kabat	CDR-L1
744	R-A-S-Q-G-I-X1-X2-X3-L-X4, donde X1 es R o S; X2 es N o S; X3 es N, H o W; y X4 es G o A (SEQ ID NO: 744)	Consensus_1	según Chothia	CDR-L1
745	R-A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4-L-X5, donde X1 es G, S, o D; X2 es R, S, o N; X3 es N o S; X4 es N, H, W, R, o Y; y X5 es G, A, o N (SEQ ID NO: 745)	Consensus_2	según Chothia	CDR-L1
744	R-A-S-Q-G-I-X1-X2-X3-L-X4, donde X1 es R o S; X2 es N o S; X3 es N, H o W; y X4 es G o A (SEQ ID NO: 744)	Consensus_1	según AbM	CDR-L1
745	R-A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4-L-X5, donde X1 es G, S, o D; X2 es R, S, o N; X3 es N o S; X4 es N, H, W, R, o Y; y X5 es G, A, o N (SEQ ID NO: 745)	Consensus_2	según AbM	CDR-L1

746	X1-X2-X3-L-X4-W-X5, donde X1 es R o S; X2 es N o S; X3 es N, H o W; X4 es G o A; y X5 es Y o F (SEQ ID NO: 746)	Consensus_1	según Contact	CDR-L1
747	X1-X2-X3-L-X4-W-X5, donde X1 es R, S o N; X2 es N o S; X3 es N, H, W, R o Y; X4 es G, A o N; y X5 Y o F (SEQ ID NO: 747)	Consensus_2	según Contact	CDR-L1
748	Q-G-I-X1-X2-X3, donde X1 es R o S; X2 es N o S; y X3 es N, H o W (SEQ ID NO: 748)	Consensus_1	según IMGT	CDR-L1
749	Q-X1-I-X2-X3-X4, donde X1 es G, S o D; X2 es R, S o N; X3 es N o S; y X4 es N, H, W, R o Y (SEQ ID NO: 749)	Consensus_2	según IMGT	CDR-L1
750	A-S-Q-G-I-X1-X2-X3, donde X1 es R o S; X2 es N o S; y X3 es N, H o W (SEQ ID NO: 750)	Consensus_1	según Aho	CDR-L1
751	A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4, donde X1 es G, S o D; X2 es R, S o N; X3 es N o S; y X4 es N, H, W, R o Y (SEQ ID NO: 751)	Consensus_2	según Aho	CDR-L1
744	R-A-S-Q-G-I-X1-X2-X3-L-X4, donde X1 es R o S; X2 es N o S; X3 es N, H o W; y X4 es G o A (SEQ ID NO: 744)	Consensus_1	según reticulación	CDR-L1
745	R-A-S-Q-X1-I-X2-X3-X4-L-X5, donde X1 es G, S, o D; X2 es R, S, o N; X3 es N o S; X4 es N, H, W, R, o Y; y X5 es G, A, o N (SEQ ID NO: 745)	Consensus_2	según reticulación	CDR-L1
752	A-X1-S-S-L-Q-S, donde X1 es A o E (SEQ ID NO: 752)	Consensus_1	según Kabat	CDR-L2
753	X1-X2-S-X3-L-X4-S, donde X1 es A, K, o S; X2 es A, E, o V; X3 es S, N, o T; y X4 es Q o E (SEQ ID NO: 753)	Consensus_2	según Kabat	CDR-L2
752	A-X1-S-S-L-Q-S, donde X1 es A o E (SEQ ID NO: 752)	Consensus_1	según Chothia	CDR-L2
753	X1-X2-S-X3-L-X4-S, donde X1 es A, K, o S; X2 es A, E, o V; X3 es S, N, o T; y X4 es Q o E (SEQ ID NO: 753)	Consensus_2	según Chothia	CDR-L2
752	A-X1-S-S-L-Q-S, donde X1 es A o E (SEQ ID NO: 752)	Consensus_1	según AbM	CDR-L2
753	X1-X2-S-X3-L-X4-S, donde X1 es A, K, o S; X2 es A, E, o V; X3 es S, N, o T; y X4 es Q o E (SEQ ID NO: 753)	Consensus_2	según AbM	CDR-L2

754	X1-L-I-Y-A-X2-S-S-L-Q, donde X1 es L o S; y X2 es A o E (SEQ ID NO: 754)	Consensus_1	según Contact	CDR-L2
755	X1-L-X2-Y-X3-X4-S-X5-L-X6, donde X1 es L o S; X2 es I o V; X3 es A, K o S; X4 es A, E o V; X5 es S, N o T; y X6 es Q o E (SEQ ID NO: 755)	Consensus_2	según Contact	CDR-L2
756	A-X1, donde X1 es A o E (SEQ ID NO: 756)	Consensus_1	según IMGT	CDR-L2
757	X1-X2, donde X1 es A, K o S; y X2 es A, E o V (SEQ ID NO: 757)	Consensus_2	según IMGT	CDR-L2
758	A-X1-S-S-L-Q-S-G-V-P-S-R, donde X1 es A o E (SEQ ID NO: 758)	Consensus_1	según Aho	CDR-L2
759	X1-X2-S-X3-L-X4-S-G-V-P-S-R, donde X1 es A, K, o S; X2 es A, E, o V; X3 es S, N, o T; y X4 es Q o E (SEQ ID NO: 759)	Consensus_2	según Aho	CDR-L2
752	A-X1-S-S-L-Q-S, donde X1 es A o E (SEQ ID NO: 752)	Consensus_1	según reticulación	CDR-L2
753	X1-X2-S-X3-L-X4-S, donde X1 es A, K, o S; X2 es A, E, o V; X3 es S, N, o T; y X4 es Q o E (SEQ ID NO: 753)	Consensus_2	según reticulación	CDR-L2
760	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6-T, donde X1 es L o Q; X2 es D, Y, o A; X3 es F, V, o N; X4 es N, T, o S; X5 es Y o F; X6 es Y o L (SEQ ID NO: 760)	Consensus_1	según Kabat	CDR-L3
761	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7-T, donde X1 es L o Q; X2 es D, Y, A, o S; X3 es F, V, N, o Y; X4 es N, T, o S; X5 es Y, F, T, o V; X6 es P o S; X7 es Y, L o R (SEQ ID NO: 761)	Consensus_2	según Kabat	CDR-L3
760	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6-T, donde X1 es L o Q; X2 es D, Y, o A; X3 es F, V, o N; X4 es N, T, o S; X5 es Y o F; X6 es Y o L (SEQ ID NO: 760)	Consensus_1	según Chothia	CDR-L3
761	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7-T, donde X1 es L o Q; X2 es D, Y, A, o S; X3 es F, V, N, o Y; X4 es N, T, o S; X5 es Y, F, T, o V; X6 es P o S; X7 es Y, L o R (SEQ ID NO: 761)	Consensus_2	según Chothia	CDR-L3
760	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6-T, donde X1 es L o Q; X2 es D, Y, o A; X3 es F, V, o N; X4 es N, T, o S; X5 es Y o F; X6 es Y o L (SEQ ID NO: 760)	Consensus_1	según AbM	CDR-L3

761	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7-T, donde X1 es L o Q; X2 es D, Y, A, o S; X3 es F, V, N, o Y; X4 es N, T, o S; X5 es Y, F, T, o V; X6 es P o S; X7 es Y, L o R (SEQ ID NO: 761)	Consensus_2	según AbM	CDR-L3
762	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6, donde X1 es L o Q; X2 es D, Y, o A; X3 es F, V, o N; X4 es N, T, o S; X5 es Y o F; X6 es Y o L (SEQ ID NO: 762)	Consensus_1	según Contact	CDR-L3
763	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7, donde X1 es L o Q; X2 es D, Y, A, o S; X3 es F, V, N, o Y; X4 es N, T, o S; X5 es Y, F, T, o V; X6 es P o S; X7 es Y, L o R (SEQ ID NO: 763)	Consensus_2	según Contact	CDR-L3
760	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6-T, donde X1 es L o Q; X2 es D, Y, o A; X3 es F, V, o N; X4 es N, T, o S; X5 es Y o F; X6 es Y o L (SEQ ID NO: 760)	Consensus_1	según IMGT	CDR-L3
761	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7-T, donde X1 es L o Q; X2 es D, Y, A, o S; X3 es F, V, N, o Y; X4 es N, T, o S; X5 es Y, F, T, o V; X6 es P o S; X7 es Y, L o R (SEQ ID NO: 761)	Consensus_2	según IMGT	CDR-L3
764	X1-X2-X3-X4-P-X5, donde X1 es D, Y o A; X2 es F, V o N; X3 es N, T o S; X4 es Y o F; X5 es Y o L (SEQ ID NO: 764)	Consensus_1	según Aho	CDR-L3
765	X1-X2-X3-X4-X5-X6, donde X1 es D, Y, A o S; X2 es F, V, N o Y; X3 es N, T o S; X4 es Y, F, T o V; X5 es P o S; X6 es Y, L o R (SEQ ID NO: 765)	Consensus_2	según Aho	CDR-L3
760	X1-Q-X2-X3-X4-X5-P-X6-T, donde X1 es L o Q; X2 es D, Y, o A; X3 es F, V, o N; X4 es N, T, o S; X5 es Y o F; X6 es Y o L (SEQ ID NO: 760)	Consensus_1	según reticulación	CDR-L3
761	X1-Q-X2-X3-X4-X5-X6-X7-T, donde X1 es L o Q; X2 es D, Y, A, o S; X3 es F, V, N, o Y; X4 es N, T, o S; X5 es Y, F, T, o V; X6 es P o S; X7 es Y, L o R (SEQ ID NO: 761)	Consensus_2	según reticulación	CDR-L3

500	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSGGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CONSTANT_L 234A_L235A		
501	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELEGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK	CONSTANT_L 235E		
502	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAGA PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK	CONSTANT_L 234A_L235A_ G237A		

503	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAEGA PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK	CONSTANT_L 234A_L235E_ G237A		
504	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSGDS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CONSTANT_L 234A_L235A_ P329A		
505	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSGDS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CONSTANT_L 234A_L235A_ P329G		

506	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEAAG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALAAPI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSGGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CONSTANT_P 329A		
507	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPEEFG GPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTV LHQDWLNGKEYKCKVSNKALPASI EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTTPVLDSGGS FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSS VMHEALHNHYTQKSLSLSPGK	CONSTANT_L 234E_L235F_ P331S		
508	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VAVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSGGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK	CONSTANT_D 265A_N297G		

509	ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDK KVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYGSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVM HEALHNHYTQKSLSLSPGK	CONSTANT_N 297G		
510	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFCFSVMHE ALHNHYTQKSLSLGLGK	CONSTANT_S 228P		
511	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEFEGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFCFSVMHE ALHNHYTQKSLSLGLGK	CONSTANT_S 228P_L235E		

512	ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTS GVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTKTYTCNVDPHKPSNTKVDK RVESKYGPPCPPCPAPEAAGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNA KTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMT KNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWES NGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLY SRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHE ALHNHYTQKSLSLGLGK	CONSTANT_S 228P_F234A_ L235A		
-----	--	------------------------------------	--	--