

POLIPÉPTIDOS

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se relaciona con polipéptidos que se unen al receptor 1 del ácido lisofosfatídico ('LPAR1', por sus siglas en inglés) así como con los constructos y composiciones que comprenden estos polipéptidos. La presente invención también se
10 relaciona con ácidos nucleicos que codifican tales polipéptidos, con métodos para preparar tales polipéptidos, con vectores que comprenden ácidos nucleicos que codifican tales polipéptidos, con células huésped que expresan o son capaces de expresar tales polipéptidos, y con usos de tales
15 polipéptidos, composiciones o constructos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El LPAR1 está implicado en varios ejes biológicos
20 importantes en enfermedades tales como enfermedades inflamatorias y/o fibróticas. El anterior fármaco de moléculas pequeñas dirigido contra LPAR1 (BMS-986020) fracasó en los ensayos clínicos de fase II debido a su escasa selectividad farmacológica. Por lo tanto, existe la
25 necesidad de nuevos inhibidores de LPAR1.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona un polipéptido que se une al receptor 1 del
5 ácido lisofosfatídico (LPAR1 o LPA1). Adecuadamente, el polipéptido es un anticuerpo o fragmento de este y más adecuadamente el polipéptido se une al LPAR1 funcionalmente activo en la superficie de una célula viva.

Este es un avance significativo en el campo. Hasta
10 donde sabe el autor, no se ha descrito en la técnica ningún polipéptido que se una al LPAR1 funcionalmente activo en la superficie de una célula viva, y en particular ningún polipéptido inhibidor que se une al LPAR1 funcionalmente activo en la superficie de una célula viva.
15 Sorprendentemente, los presentes inventores han sido capaces de producir tales polipéptidos.

Se proporciona también un polipéptido (tal como un anticuerpo o fragmento de este) que se une al LPAR1 en donde el polipéptido comprende una HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1,
20 LCDR2 y LCDR3 en donde HCDR1 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 1, 7 o 107, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 2, 8 a 11, 100 o 108, HCDR3 comprende
25 o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 3, 12 a 15, 101 o

109, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 4, 16 a 18, 103 o 110, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 5, 19, 98 o 111, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 6, 20 a 22 o 112.

Se proporciona también un polipéptido (tal como un anticuerpo o fragmento de este) que se une al LPAR1 que comprende una HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 en donde HCDR1 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 1, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 2, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 3, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 4, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 5, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 6.

Se proporciona también un polipéptido (tal como un anticuerpo o fragmento de este) que se une al LPAR1 que comprende una HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 en donde HCDR1 comprende o consiste en una secuencia que tiene

al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 1, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 2, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 15, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 4, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 5, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 6.

Se proporciona también un polipéptido (tal como un anticuerpo o fragmento de este) que se une al LPAR1 en donde el polipéptido comprende una HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 en donde HCDR1 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 1, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 2, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 3, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 4, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 98, y LCDR3 comprende o

consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 6.

Se proporciona también un polipéptido (tal como un anticuerpo o fragmento de este) que se une al LPAR1 que
5 comprende una HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 en donde HCDR1 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 1, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 100,
10 HCDR3 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 101, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 4, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia que tiene al
15 menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 98, y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 6.

Se proporciona también un polipéptido (tal como un anticuerpo o fragmento de este) que se une al LPAR1 que
20 comprende una HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 en donde HCDR1 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 1, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 100,
25 HCDR3 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 101,

LCDR1 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 103, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 98,
5 y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 6.

Se proporciona también un polipéptido (tal como un anticuerpo o fragmento de este) que se une al LPAR1 que comprende una región VH que comprende o consiste en una
10 secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 36, 37 o la sec. con núm. de ident. 102 y una región VL que comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 38, 99 o 104.

15 Se proporciona también un polipéptido (tal como un anticuerpo) que se une al LPAR1 que comprende o consiste en una cadena pesada que comprende o consiste en la sec. con núm. de ident.: 58, la sec. con núm. de ident. 60 o la sec. con núm. de ident.: 1220, y una cadena ligera que
20 comprende o consiste en la sec. con núm. de ident.: 59, la sec. con núm. de ident.: 61, la sec. con núm. de ident.: 1219 o la sec. con núm. de ident.: 1221.

Se proporciona también un constructo que comprende el polipéptido de la invención.

25 Se proporciona también una composición que comprende el polipéptido o constructo de la invención.

Se proporciona también una composición farmacéutica que comprende el polipéptido o constructo de la invención junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

5 Se proporciona también el polipéptido, constructo o composición de la invención para su uso como un medicamento.

Se proporciona también el polipéptido, constructo o composición de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/o enfermedad fibrótica.

10 Se proporciona también el polipéptido, constructo o composición de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de la lista que consiste en enfermedad renal crónica, fibrosis renal, fibrosis peritoneal, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar,
15 fibrosis dérmica, esclerosis sistémica y osteoartritis.

Se proporciona también un polinucleótido que codifica el polipéptido o constructo de la invención.

Se proporciona también un vector de expresión que comprende la secuencia de polinucleótidos de la invención.

20 Se proporciona también una célula que comprende la secuencia de polinucleótidos o vector de expresión de la invención.

En determinadas modalidades, puede esperarse que los polipéptidos de la invención se beneficien de una o
25 más de las siguientes ventajas de la técnica anterior:

- (a) unión del LPAR1 funcional sobre la superficie de células vivas
- (b) inhibición alostérica de LPAR1
- (c) agonismo inverso de LPAR1
- 5 (d) reducción de la señalización de Gi/o y/o G13 y/o Gq por el LPAR1
- (e) reducción o prevención de la señalización de AMPc constitutiva o inducida por LPA
- (f) reducción o prevención de la movilización de calcio inducida por LPA
- 10 (g) unión a nuevos epítomos
- (h) toxicidad reducida
- (i) potencia aumentada
- (j) afinidad de unión aumentada
- 15 (k) vida media aumentada
- (l) dosificación reducida
- (m) unión a la región extracelular de LPAR1

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1 - Nivel de expresión del anticuerpo 12
en comparación con un biosimilar de Adalimumab, capacidad
5 para unirse a las células huLPA1-HA, capacidad para
aumentar la señalización de AMPc, capacidad para inhibir
la señalización de calcio, y capacidad para disminuir la
proliferación de células

Figura 2 - Nivel de expresión del anticuerpo 13
10 en comparación con un biosimilar de Adalimumab, capacidad
para aumentar la señalización de AMPc, capacidad para
inhibir la señalización de calcio, y capacidad para
disminuir la proliferación de células

Figura 3 - Predicción de epítomos para el
15 anticuerpo 7b Figura 4 - Predicción de parátomos para el
anticuerpo 7b

Figura 5 - Análisis de epítomos *in vitro*

Figura 6 - Representación de epítomos en LPA1

Figura 7 - Nivel de expresión del anticuerpo 15
20 en comparación con un biosimilar de Palivizumab, capacidad
para aumentar la señalización de AMPc, capacidad para
disminuir la proliferación celular, y capacidad para
unirse a las células de huLPA1-HA

Figura 8 - Nivel de expresión del anticuerpo 16
25 en comparación con un biosimilar de Palivizumab, capacidad

para aumentar la señalización de AMPc, y capacidad para disminuir la proliferación celular

Figura 9 - Nivel de expresión del anticuerpo 17 en comparación con un biosimilar de Palivizumab, capacidad para aumentar la señalización de AMPc, capacidad para disminuir la proliferación celular, y capacidad para unirse a las células de huLPAR1-HA

Figura 10 - Nivel de expresión del anticuerpo 18 en comparación con un biosimilar de Palivizumab, capacidad para aumentar la señalización de AMPc, capacidad para disminuir la proliferación celular, y capacidad para unirse a las células de huLPAR1-HA

Figura 11 - Resultados de la obtención de imágenes de microscopía del ensayo CIFAT para anticuerpos de la invención y la técnica anterior (concentración de 5 ug/ml con células vivas)

Figura 12 - Resultados de la obtención de imágenes de microscopía del ensayo CIFAT para anticuerpos de la invención y la técnica anterior (concentración de 20 ug/ml con células vivas)

Figura 13 - Investigación BRET del anticuerpo 12 en comparación con el inhibidor de moléculas pequeñas de la técnica anterior

Figura 14 - Capacidad de los anticuerpos 12, 15, 17 y 18 para unirse al LPAR1 humano, de cobayo, de conejo y de ratón

Figura 15 - Capacidad para los anticuerpos 12, 15, 17 y 18 para unirse al LPAR1, LPAR2 y LPAR3 humano

Figura 16 - Farmacocinética de los anticuerpos 12, 15, 17 y 18 en ratas

5 Figura 17 - SEC-MALS de los anticuerpos 12, 13, 15, 16, 17 y 18

Figura 18 - Análisis de eficacia de obstrucción ureteral unilateral en cobayos usando el anticuerpo 13 y el anticuerpo 17

10

DESCRIPCIÓN DE LAS SECUENCIAS

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
1	HCDR1 12
2	HCDR2 12
3	HCDR3 12
4	LCDR1 12
5	LCDR2 12
6	LCDR3 12
7	HCDR1 02
8	HCDR2 01
9	HCDR2 02
10	HCDR2 04
11	HCDR2 07
12	HCDR3 01
13	HCDR3 02
14	HCDR3 04
15	HCDR3 11
16	LCDR1 01
17	LCDR1 02
18	LCDR1 04
19	LCDR2 01
20	LCDR3 01
21	LCDR3 02
22	LCDR3 05
23	VH 1
24	VL 1
25	VH 2
26	VL 2
27	VH 3
28	VL 3
29	VH 4
30	VL 4

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
31	VL 5
32	VL 6
33	VH 7
34	VL 7
35	VH 9
36	VH 12
37	VH 11
38	VL 12
39	VL 11
40	HFR1 12
41	HFR2 12
42	HFR3 12
43	HFR4 12
44	LFR1 12
45	LFR2 12
46	LFR3 12
47	LFR4 12
48	HFR1 11
49	HFR2 11
50	HFR3 11
51	HFR4 11
52	LFR1 11
53	LFR2 11
54	LFR3 11
55	LFR4 11
56	región constante de la cadena pesada 12 (LALA PS)
57	región constante de la cadena ligera 12
58	cadena pesada 12
59	cadena ligera 12
60	cadena pesada 11
61	cadena ligera 11

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
62	LPAR1 de longitud completa
63	una isoforma del LPAR1 de longitud completa
64	LPAR1 modificado
65	región 1 del epítipo
66	región 2 del epítipo
67	región 3 del epítipo
68	región 4 del epítipo
69	enlazador
70	fórmula 1 de VH
71	fórmula 1 de VL
72	fórmula 1 de HCDR1
73	fórmula 2 de HCDR1
74	fórmula 3 de HCDR1
75	fórmula 4 de HCDR1
76	fórmula 1 de HCDR2
77	fórmula 2 de HCDR2
78	fórmula 3 de HCDR2
79	fórmula 4 de HCDR2
80	fórmula 1 de HCDR3
81	fórmula 2 de HCDR3
82	fórmula 3 de HCDR3
83	fórmula 4 de HCDR3
84	fórmula 1 de LCDR1
85	fórmula 2 de LCDR1
86	fórmula 3 de LCDR1
87	fórmula 4 de LCDR1
88	fórmula 1 de LCDR2
89	fórmula 2 de LCDR2
90	fórmula 3 de LCDR2
91	fórmula 4 de LCDR2
92	fórmula 1 de LCDR3
93	fórmula 2 de LCDR3

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
94	fórmula 3 de LCDR3
95	fórmula 4 de LCDR3
96	VH 14
97	VL 14
98	LCDR2 15
99	VL 15
100	HCDR2 17
101	HCDR3 17
102	VH 17
103	LCDR1 18
104	VL 18
105	VH 169A1
106	VL 169A1
107	HCDR1 63D8
108	HCDR2 63D8
109	HCDR3 63D8
110	LCDR1 63D8
111	LCDR2 63D8
112	LCDR3 63D8
113	VH 63D8
114	VL 63D8
115	Tgex 207B7 Hu-VL3-germ-IGKV1-33*01
116	HuVL4_H90S93_Y87F
117	HuVL3_H90S93_S1D
118	HuVL4_H90S93_L54R
119	63D8_HuVL2_v2
120	63D8_HuVL1_v2
121	63D8_HuVL4_v2
122	63D8_HuVL3_v2
123	TGEX-LC humano kappa 63D8
124	TGEX-HC humano IgG1 repurificado 63D8

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
125	Tgex 63D8_HuVH3-sil
126	Tgex 63D8_HuVH1-sil
127	Tgex 63D8_HuVH2-sil
128	Hu-VL3_Q1G55H90S93
129	Tgex 63D8_HuVH4-sil (LALA_P331S)
130	TGEX-HC humano IgG1 207B7 (LPAR1)
131	TGEX-HC humano IgG1 207B7 línea germinal 207B7169A1 CDR
132	TGEX-HC Human IgG1 207B7 germline 207B7 CDRs
133	TGEX-HC humano IgG1 169A1
134	TGEX-HC humano IgG1 207B7 169A1 LCA
135	TGEX-HC Human IgG1 207B7 germline 169A1 CDRs
136	TGEX-HC Human IgG1 207B7 germline LCA CDRs
137	TGEX-HC humano IgG1 207B7 línea germinal
138	huVH4_D30Q61K97G99 Fab
139	Tgex 207B7 huVH4_E30K31Q61K97G99 IgG1
140	Tgex 207B7 huVH4_E30Q61A97A99 IgG1
141	Tgex huVH4_E30Q61K97G98G99 sil (LALA_P331S)
142	huVH4_E30Q61K97G99 Fab
143	Tgex huVH4_E30Q61R97G98G99 sil (LALA_P331S)
144	Tgex huVH4_E30Q61-CDRH3-43 sil (LALA_P331S)
145	huVH4_G30Q61K97G99 Fab
146	huVH4_K30Q61K97G99 Fab
147	huVH4_N30Q61K97G99 Fab

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
148	huVH4_R30Q61K97G99 Fab
149	Tgex 207B7 huVH4_S30K60Q61A97A99 IgG1
150	Tgex 207B7 huVH4_S30K60Q61K97G99 IgG1
151	Tgex 207B7 huVH4_S30K60Q61K62E64A97A99 IgG1
152	Tgex 207B7 huVH4_S30K60Q61K62E64K97G99 IgG1
153	Tgex 207B7 huVH4_S30Q61A97A99 IgG1
154	huVH4_S30Q61K97G99 Fab
155	Tgex 207B7 huVH4_S30Q61K62E64A97A99 IgG1
156	Tgex 207B7 huVH4_S30Q61K62E64K97G99 IgG1
157	Tgex 207B7 huVH4_S30Q61K62A97A99 IgG1
158	Tgex 207B7 huVH4_S30Q61K62K97G99 IgG1
159	HuVH4-QRGG_A31
160	Tgex 207B7 huVH4_K31Q61A97A99 IgG1
161	Tgex 207B7 huVH4_K31Q61K97G99 IgG1
162	huVH4_R31D52Q61K97G99 IgG
163	huVH4_R31D53Q61K97G99 IgG
164	huVH4_R31D54Q61K97G99 IgG
165	huVH4_R31D56Q61K97G99 IgG
166	huVH4_R31E56Q61K97G99 IgG
167	huVH4_R31D58Q61K97G99 IgG
168	huVH4_R31E58Q61K97G99 IgG
169	huVH4_R31Q61A62K97G99 IgG

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
170	huVH4_R31Q61K97G99 IgG
171	huVH4_R31T32Q61K97G99 IgG
172	HuVH4-QRGG_A32
173	huVH4_H32Q35Q61A62K97G99 IgG
174	huVH4_H32Q35Q61K97G99 IgG
175	huVH4_H32Q61A62K97G99 IgG
176	huVH4_H32Q61K97G99 IgG
177	huVH4_R32Q61A62K97G99 IgG
178	huVH4_R32Q61K97G99 IgG
179	HuVH4-QRGG_A33N35
180	HuVH4-QRGG_A33
181	HuVH4-QRGG_A33M34N35
182	huVH4-QRGG_A35
183	huVH4_E35Q61K97G99 IgG
184	HuVH4-QRGG_N35
185	huVH4_Q35Q61K97G99 IgG
186	huVH3_E61G97G99G104
187	huVH3_E61R97G99G104
188	huVH3_E61R97S99G104
189	huVH4-QRGG_I48S75
190	huVH4-QRGG_I48F91
191	huVH4-QRGG_I48
192	huVH3_Q61G97G99G104
193	huVH3_Q61G97S99G104
194	huVH3_Q61R97G99G104
195	huVH3_Q61R97S99G104
196	huVH4-QRGG_I48L69
197	Fab de huVH4_D52Q61R97G99
198	Fab de huVH4_G52Q61R97G99
199	IgG1 de Tgex 207B7 huVH4_A52aQ61A97A99
200	IgG1 de Tgex 207B7 huVH4_D52aQ61A97A99

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
201	IgG1 de Tgex 207B7 huVH4_F52aQ61A97A99
202	IgG1 de Tgex 207B7 huVH4_G52aQ61A97A99
203	IgG1 de Tgex 207B7 huVH4_N52aQ61A97A99
204	IgG1 de Tgex 207B7 huVH4_A53Q61A97A99
205	IgG1 de Tgex 207B7 huVH4_D53Q61A97A99
206	Fab de huVH4_D53Q61R97G99
207	IgG1 de Tgex 207B7 huVH4_E53Q61A97A99
208	IgG1 de Tgex 207B7 huVH4_G53Q61A97A99
209	IgG1 de Tgex 207B7 huVH4_H53Q61A97A99
210	IgG1 de Tgex 207B7 huVH4_I53Q61A97A99
211	IgG1 de Tgex 207B7 huVH4_K53Q61A97A99
212	Fab de huVH4_K53Q61R97G99
213	IgG1 de Tgex 207B7 huVH4_L53Q61A97A99
214	IgG1 de Tgex 207B7 huVH4_N53Q61A97A99
215	IgG1 de Tgex 207B7 huVH4_Q53Q61A97A99
216	Fab de huVH4_Q53Q61R97G99
217	Fab de huVH4_D54Q61R97G99
218	IgG1 de Tgex 207B7 huVH4_A55Q61A97A99
219	IgG1 de Tgex 207B7 huVH4_D55Q61A97A99
220	Tgex huVH4_D55Q61K97G98G99 sil (LALA_P331S)
221	Tgex huVH4_D55Q61R97G98G99 sil (LALA_P331S)

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
222	Fab de huVH4_D55Q61R97G99
223	Tgex huVH4_D55Q61_CDRH3-43 sil (LALA_P331S)
224	IgG1 de Tgex 207B7 huVH4_E55Q61A97A99
225	Tgex huVH4_E55Q61_CDRH3-43 sil (LALA_P331S)
226	Fab de huVH4_D56Q61R97G99
227	Fab de huVH4_E56Q61R97G99
228	IgG1 de Tgex 207B7 huVH4_N56Q61A97A99
229	IgG1 de Tgex 207B7 huVH4_P57Q61A97A99
230	Fab de huVH4_D58Q61R97G99
231	Fab de huVH4_E58Q61R97G99
232	Tgex 207B7 huVH4_H58Q61-CDRH3-4-1- sil (LALA_P331S)
233	Tgex 207B7 huVH4_H58Q61-CDRH3-4-5-sil (LALA_P331S)
234	Tgex 207B7 huVH4_H58Q61Q99ins-sil (LALA_P331S)
235	Tgex 207B7 huVH4_H58Q61K97G98G99-sil (LALA_P331S)
236	Tgex 207B7 huVH4_H58Q61K97ins-sil (LALA_P331S)
237	Tgex 207B7 huVH4_H58Q61K97insQ98ins-sil (LALA_P331S)
238	Tgex 207B7 huVH4_H58Q61Q97ins-sil (LALA_P331S)
239	Tgex 207B7 huVH4_H58Q61Q97insK98ins-sil (LALA_P331S)

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
240	Tgex 207B7 huVH4_H58Q61R97ins-sil (LALA_P331S)
241	Tgex 207B7 huVH4_H58Q61- CDRH3-4-18-sil (LALA_P331S)
242	Tgex 207B7 huVH4_H58Q61- CDRH3-4-20-sil (LALA_P331S)
243	Tgex 207B7 huVH4_H58Q61- CDRH3-4-21-sil (LALA_P331S)
244	Tgex 207B7 huVH4_H58Q61- CDRH3-4-24-sil (LALA_P331S)
245	Tgex 207B7 huVH4_H58Q61- CDRH3-4-26-sil (LALA_P331S)
246	Tgex 207B7 huVH4_H58Q61CDRH3-7-30-sil (LALA_P331S)
247	Tgex 207B7 huVH4_H58Q61CDRH3-7-39-sil (LALA_P331S)
248	Tgex 207B7 huVH4_H58Q61- CDRH3-4-40-sil (LALA_P331S)
249	Tgex 207B7 huVH4_H58Q61CDRH3-7-41-sil (LALA_P331S)
250	Tgex 207B7 huVH4_H58Q61- CDRH3-4-46-sil (LALA_P331S)
251	Tgex 207B7 huVH4_H58Q61- CDRH3-4-60-sil (LALA_P331S)
252	Tgex 207B7 huVH4_H58Q61CDRH3-7-63-sil (LALA_P331S)
253	Tgex 207B7 huVH4_H58Q61CDRH3-7-64-sil (LALA_P331S)
254	Tgex 207B7 huVH4_H58Q61- CDRH3-4-76-sil (LALA_P331S)
255	Tgex 207B7 huVH4_H58Q61KPA99T-sil (LALA_P331S)

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
256	Tgex 207B7 huVH4_H58Q61- CDRH3-43-sil (LALA_P331S)
257	Tgex 207B7 huVH4_H58Q61- CDRH3-4-80-sil (LALA_P331S)
258	Tgex 207B7 huVH4_H58Q61CDRH3-7-82-sil (LALA_P331S)
259	Tgex 207B7 huVH4_H58Q61- CDRH3-4-84-sil (LALA_P331S)
260	Tgex 207B7 huVH4_H58Q61- CDRH3-4-90-sil (LALA_P331S)
261	Tgex 207B7 huVH4_H58Q61- CDRH3-4-92-sil (LALA_P331S)
262	Tgex 207B7 huVH4_H58Q61- CDRH3-4-96-sil (LALA_P331S)
263	Tgex 207B7 huVH4_K60Q61A97A99 IgG1
264	Tgex 207B7 huVH4_K60Q61K97G99 IgG1
265	Tgex 207B7 huVH4_K60Q61K62A97A99 IgG1
266	Tgex 207B7 huVH4_K60Q61K62K97G99 IgG1
267	huVH4_A61A97A99G104
268	huVH4_A61A97A99S104
269	huVH4_A61A97G99G104
270	huVH4_A61A97S99G104
271	huVH4_A61A97S99S104
272	huVH4_A61G97A99G104
273	huVH4_A61G97A99S104
274	huVH4_A61G97G99G104
275	huVH4_A61G97G99S104
276	huVH4_A61G97S99G104
277	huVH4_A61G97S99S104
278	huVH4_A61R97A99G104
279	huVH4_A61R97A99S104
280	huVH4_A61R97G99G104

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
281	huVH4_A61R97G99S104
282	207B7-HuVH4_D61
283	huVH4_E61A97A99G104
284	huVH4_E61A97A99S104
285	huVH4_E61A97S99G104
286	huVH4_E61A97S99S104
287	207B7-HuVH4_D97
288	207B7-HuVH4_E97
289	207B7-HuVH4_F97
290	huVH4_E61G97A99G104
291	huVH4_E61G97A99S104
292	207B7-HuVH4_D99
293	207B7-HuVH4_E99
294	207B7-HuVH4_F99
295	207B7-HuVH4_G99
296	207B7-HuVH4_H99
297	207B7-HuVH4_I99
298	207B7-HuVH4_K99
299	207B7-HuVH4_L99
300	207B7-HuVH4_M99
301	207B7-HuVH4_N99
302	207B7-HuVH4_P99
303	207B7-HuVH4_Q99
304	207B7-HuVH4_R99
305	huVH4_E61G97S99G104
306	huVH4_E61G97S99S104
307	207B7-HuVH4_T99
308	207B7-HuVH4_V99
309	207B7-HuVH4_W99
310	207B7-HuVH4_Y99
8311	207B7-HuVH4_H97
312	207B7-HuVH4_I97
313	207B7-HuVH4_K97

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
314	207B7-HuVH4_L97
315	207B7-HuVH4_M97
316	207B7-HuVH4_N97
317	207B7-HuVH4_P97
318	207B7-HuVH4_Q97
319	huVH4_E61R97G99G104
320	207B7-HuVH4_R97
321	207B7-HuVH4_S97
322	207B7-HuVH4_T97
323	207B7-HuVH4_V97
324	207B7-HuVH4_W97
325	207B7-HuVH4_Y97
326	207B7-HuVH4_F61
327	huVH4_G61A97A99G104
328	huVH4_G61A97A99S104
329	huVH4_G61A97S99G104
330	huVH4_G61A97S99S104
331	huVH4_G61G97A99G104
332	huVH4_G61G97A99S104
333	huVH4_G61G97G99G104
334	huVH4_G61G97S99G104
335	huVH4_G61G97S99S104
336	huVH4_G61R97A99G104
337	huVH4_G61R97G99G104
338	207B7-HuVH4_H61
339	207B7-HuVH4_I61
340	207B7-HuVH4_K61
341	207B7-HuVH4_L61
342	207B7-HuVH4_M61
343	207B7-HuVH4_N61
344	207B7-HuVH4_P61
345	huVH4_Q61A62K97G99 IgG
346	huVH4_Q61E62K97G99 IgG

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
347	Tgex 207B7 huVH4_Q61E64A97A99 IgG1
348	Tgex huVH4_Q61E64K97G98G99 sil (LALA_P331S)
349	Tgex 207B7 huVH4_Q61E64K97G99 IgG1
350	Tgex huVH4_Q61E64R97G98G99 sil (LALA_P331S)
351	huVH4_Q61E64R97G99 Fab
352	Tgex huVH4_Q61E64_CDRH3-43 sil (LALA_P331S)
353	Tgex 207B7 huVH4_Q61K64A97A99 IgG1
354	Tgex 207B7 huVH4_Q61K64K97G99 IgG1
355	huVH4_Q61K64R97G99 Fab
356	huVH4_Q61M64R97G99 Fab
357	Tgex 207B7 huVH4_Q61Q64A97A99 IgG1
358	Tgex 207B7 huVH4_Q61Q64K97G99 IgG1
359	huVH4_Q61Q64R97G99 Fab
360	huVH4_Q61R64R97G99 Fab
361	huVH4-QRGG_S75F91
362	Tgex huVH4_Q61S75K97G98G99 sil (LALA_P331S)
363	Tgex huVH4_Q61S75R97G98G99 sil (LALA_P331S)
364	huVH4-QRGG_S75
365	Tgex huVH4_Q61S75_CDRH3- 43_Fab
366	huVH4-QRGG_F91
367	Tgex 207B7 huVH4_Q61-CDRH3- 4-1-sil (LALA_P331S)
368	Tgex 207B7 huVH4_Q61A97A99L100c IgG1
369	huVH4_Q61A97A99G104

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
370	Tgex 207B7 huVH4_Q61A99A97D100b IgG1
371	Tgex 207B7 huVH4_Q61A99A97E100b IgG1
372	Tgex 207B7 huVH4_Q61A97A99S100b IgG1
373	Tgex 207B7 huVH4_Q61A97A99T100b IgG1
374	huVH4_Q61A97G99G104
375	Tgex 207B7 huVH4_Q61-CDRH3- 4-5-sil (LALA_P331S)
376	huVH4_Q61G97A99G104
377	huVH4_Q61G97A99S104
378	huVH4_Q61G97G99G104
379	huVH4_Q61G97G99S104
380	Tgex 207B7 huVH4_Q61Q99ins- sil (LALA_P331S)
381	207B7-HuVH4_Q61
382	Tgex 207B7 huVH4_Q61_CDRH3- 10 IgG1
383	Tgex huVH4_Q61K97G98A99 sil (LALA_P331S)
384	Tgex 207B7 huVH4_Q61K97G98G99 IgG1
385	Tgex huVH4_Q61K97G98G99S100b sil (LALA_P331S)
386	Tgex 207B7 huVH4_Q61K97ins- sil (LALA_P331S)
387	Tgex 207B7 huVH4_Q61K97insQ98ins-sil (LALA_P331S)
388	Tgex 207B7 huVH4_Q61K97G99L100c IgG1
389	huVH4_Q61K97G99 Fab
390	Tgex 207B7 huVH4_Q61K97G99D100b IgG1
391	Tgex 207B7 huVH4_Q61K97G99E100b IgG1

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
392	Tgex 207B7 huVH4_Q61K97G99S100b IgG1
393	Tgex 207B7 huVH4_Q61K97G99T100b IgG1
394	huVH4_Q61P97 Fab
395	Tgex 207B7 huVH4_Q61Q97ins-sil (LALA_P331S)
396	Tgex 207B7 huVH4_Q61Q97insK98ins-sil (LALA_P331S)
397	huVH4_Q61Q97G99 Fab
398	huVH4_Q61Q97 Fab
399	207B7-HuVH4_A98
400	207B7-HuVH4_D98
401	207B7-HuVH4_E98
402	207B7-HuVH4_F98
403	Tgex huVH4_Q61R97G98A99 sil (LALA_P331S)
404	Tgex huVH4_Q61R97G98G99 sil (LALA_P331S)
405	Tgex huVH4_Q61R97G98G99S100b sil (LALA_P331S)
406	Tgex 207B7 huVH4_Q61R97ins-sil (LALA_P331S)
407	207B7-HuVH4_H98
408	207B7-HuVH4_I98
409	207B7-HuVH4_K98
410	207B7-HuVH4_L98
411	207B7-HuVH4_M98
412	207B7-HuVH4_N98
413	207B7-HuVH4_P98
414	207B7-HuVH4_Q98
415	207B7-HuVH4_QRGG-R98
416	huVH4_Q61R97A99G104
417	huVH4_Q61R97A99S104
418	huVH4_Q61R97G99G104

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
419	huVH4_Q61R97G99S104
420	huVH4_Q61R97S99G104
421	207B7-HuVH4_T98
422	207B7-HuVH4_V98
423	207B7-HuVH4_W98
424	207B7-HuVH4_Y98
425	Tgex 207B7 huVH4_Q61_CDRH3-22 IgG1
426	Tgex 207B7 huVH4_Q61-CDRH3-4-18-sil (LALA_P331S)
427	Tgex 207B7 huVH4_Q61-CDRH3-4-20-sil (LALA_P331S)
428	Tgex 207B7 huVH4_Q61-CDRH3-4-21-sil (LALA_P331S)
429	Tgex 207B7 huVH4_Q61-CDRH3-4-24-sil (LALA_P331S)
430	Tgex 207B7 huVH4_Q61-CDRH3-4-26-sil (LALA_P331S)
431	Tgex 207B7 huVH4_Q61CDRH3-7-30-sil (LALA_P331S)
432	Tgex 207B7 huVH4_Q61CDRH3-7-39-sil (LALA_P331S)
433	Tgex 207B7 huVH4_Q61-CDRH3-4-40-sil (LALA_P331S)
434	Tgex 207B7 huVH4_Q61CDRH3-7-41-sil (LALA_P331S)
435	Tgex 207B7 huVH4_Q61-CDRH3-4-46-sil (LALA_P331S)
436	Tgex 207B7 huVH4_Q61-CDRH3-4-60-sil (LALA_P331S)
437	Tgex 207B7 huVH4_Q61_CDRH3-38 IgG1
438	Tgex 207B7 huVH4_Q61_CDRH3-39 IgG1
439	Tgex 207B7 huVH4_Q61CDRH3-7-63-sil (LALA_P331S)
440	Tgex 207B7 huVH4_Q61CDRH3-7-64-sil (LALA_P331S)

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
441	Tgex 207B7 huVH4_Q61-CDRH3-4-76-sil (LALA_P331S)
442	Tgex huVH4_Q61K96A97P98T100b sil (LALA_P331S)
443	Tgex huVH4_Q61K96D97P98T100b sil (LALA_P331S)
444	Tgex huVH4_Q61K96G98T99 sil (LALA_P331S)
445	Tgex 207B7 huVH4_Q61_CDRH3-42 IgG1
446	Tgex huVH4_Q61K96P98A99T100b sil (LALA_P331S)
447	Tgex huVH4_Q61K96P98D99T100b sil (LALA_P331S)
448	Tgex huVH4_Q61K96P98G99T100b sil (LALA_P331S)
449	Tgex huVH4_Q61K96P98 sil (LALA_P331S)
450	Tgex huVH4_Q61K96P98D100b sil (LALA_P331S)
451	Tgex huVH4_Q61K96P98S100b sil (LALA_P331S)
452	Tgex 207B7 huVH4_Q61_CDRH3-43 IgG1
453	Tgex 207B7 huVH4_Q61-CDRH3-44 IgG1
454	Tgex 207B7 huVH4_Q61K96 IgG1
455	Tgex huVH4_Q61K96T100b sil (LALA_P331S)
456	Tgex huVH4_Q61_CDRH3-46 sil (LALA_P331S)
457	Tgex huVH4_Q61K96S97P98T100b sil (LALA_P331S)
458	Tgex 207B7 huVH4_Q61-CDRH3-4-80-sil (LALA_P331S)
459	Tgex 207B7 huVH4_Q61CDRH3-7-82-sil (LALA_P331S)
460	Tgex 207B7 huVH4_Q61-CDRH3-4-84-sil (LALA_P331S)

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
461	huVH4_Q61Q96 Fab
462	huVH4_Q61Q96P97A99 Fab
463	huVH4_Q61Q96P97G99 Fab
464	huVH4_Q61Q96P97 Fab
465	Tgex huVH4_Q61_CDRH3-58 sil (LALA_P331S)
466	Tgex HuVH4_Q61R96P98T100b sil (LALA_P331S)
467	Tgex huVH4_Q61R96L97 sil (LALA_P331S)
468	huVH4_Q61S96A97A99 Fab
469	huVH4_Q61S96G99 Fab
470	huVH4_Q61S96 Fab
471	Tgex 207B7 huVH4_Q61-CDRH3-4-90-sil (LALA_P331S)
472	Tgex 207B7 huVH4_Q61-CDRH3-4-92-sil (LALA_P331S)
473	Tgex 207B7 huVH4_Q61-CDRH3-4-96-sil (LALA_P331S)
474	Tgex huVH4_Q61T73K97G98G99 sil (LALA_P331S)
475	Tgex huVH4_Q61T73R97G98G99 sil (LALA_P331S)
476	Tgex huVH4_Q61T73_CDRH3-43 sil (LALA_P331S)
477	Tgex huVH4_Q61L71K97G98G99 sil (LALA_P331S)
478	Tgex huVH4_Q61L71R97G98G99 sil (LALA_P331S)
479	Tgex huVH4_Q61L71_CDRH3-43 sil (LALA_P331S)
480	huVH4-QRGG_L69S75
481	huVH4-QRGG_L69F91
482	huVH4-QRGG_L69
483	Tgex 207B7 huVH4_Q61K62E64A97A99 IgG1

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
484	Tgex 207B7 huVH4_Q61K62E64K97G99 IgG1
485	huVH4_Q61K62E64R97G99 Fab
486	Tgex 207B7 huVH4_Q61K62K64K97G99 IgG1
487	Tgex 207B7 huVH4_Q61K62Q64K97G99 IgG1
488	Tgex 207B7 huVH4_Q61K62A97A99 IgG1
489	huVH4_Q61K62K97G99 IgG
490	huVH4_Q61W62K97G99 IgG
491	207B7-HuVH4_R61
492	207B7-HuVH4_S61
493	207B7-HuVH4_T61
494	207B7-HuVH4_V61
495	207B7-HuVH4_W61
496	207B7-HuVH4_Y61
497	Tgex 207B7 huVH4_S58Q61- CDRH3-4-1-sil (LALA_P331S)
498	Tgex 207B7 huVH4_S58Q61- CDRH3-4-5-sil (LALA_P331S)
499	Tgex 207B7 huVH4_S58Q61Q99ins-sil (LALA_P331S)
500	Tgex 207B7 huVH4_S58Q61K97G98G99-sil (LALA_P331S)
501	Tgex 207B7 huVH4_S58Q61K97ins-sil (LALA_P331S)
502	Tgex 207B7 huVH4_S58Q61K97insQ98ins-sil (LALA_P331S)
503	Tgex 207B7 huVH4_S58Q61Q97ins-sil (LALA_P331S)

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
504	Tgex 207B7 huVH4_S58Q61Q97insK98ins-sil (LALA_P331S)
505	Tgex 207B7 huVH4_S58Q61R97ins-sil (LALA_P331S)
506	Tgex 207B7 huVH4_S58Q61- CDRH3-4-18-sil (LALA_P331S)
507	Tgex 207B7 huVH4_S58Q61- CDRH3-4-20-sil (LALA_P331S)
508	Tgex 207B7 huVH4_S58Q61- CDRH3-4-21-sil (LALA_P331S)
509	Tgex 207B7 huVH4_S58Q61- CDRH3-4-24-sil (LALA_P331S)
510	Tgex 207B7 huVH4_S58Q61- CDRH3-4-26-sil (LALA_P331S)
511	Tgex 207B7 huVH4_S58Q61CDRH3-7-30-sil (LALA_P331S)
512	Tgex 207B7 huVH4_S58Q61CDRH3-7-39-sil (LALA_P331S)
513	Tgex 207B7 huVH4_S58Q61- CDRH3-4-40-sil (LALA_P331S)
514	Tgex 207B7 huVH4_S58Q61CDRH3-7-41-sil (LALA_P331S)
515	Tgex 207B7 huVH4_S58Q61- CDRH3-4-46-sil (LALA_P331S)
516	Tgex 207B7 huVH4_S58Q61- CDRH3-4-60-sil (LALA_P331S)
517	Tgex 207B7 huVH4_S58Q61CDRH3-7-63-sil (LALA_P331S)
518	Tgex 207B7 huVH4_S58Q61CDRH3-7-64-sil (LALA_P331S)
519	Tgex 207B7 huVH4_S58Q61- CDRH3-4-76-sil (LALA_P331S)

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
520	Tgex 207B7 huVH4_S58Q61KPA99T-sil (LALA_P331S)
521	Tgex 207B7 huVH4_S58Q61- CDRH3-43-sil (LALA_P331S)
522	Tgex 207B7 huVH4_S58Q61- CDRH3-4-80-sil (LALA_P331S)
523	Tgex 207B7 huVH4_S58Q61CDRH3-7-82-sil (LALA_P331S)
524	Tgex 207B7 huVH4_S58Q61- CDRH3-4-84-sil (LALA_P331S)
525	Tgex 207B7 huVH4_S58Q61- CDRH3-4-90-sil (LALA_P331S)
526	Tgex 207B7 huVH4_S58Q61- CDRH3-4-92-sil (LALA_P331S)
527	Tgex 207B7 huVH4_S58Q61- CDRH3-4-96-sil (LALA_P331S)
528	Tgex 207B7 huVH4_T58Q61A97A99 IgG1
529	Tgex 207B7 huVH4_N55Q61A97A99 IgG1
530	Tgex 207B7 huVH4_R55Q61A97A99 IgG1
531	Tgex 207B7 huVH4_S55Q61A97A99 IgG1
532	Tgex huVH4_S55Q61K97G98G99 sil (LALA_P331S)
533	Tgex huVH4_S55Q61R97G98G99 sil (LALA_P331S)
534	Tgex huVH4_S55Q61_CDRH3-43 sil (LALA_P331S)
535	Tgex 207B7 huVH4_T55Q61A97A99 IgG1
536	Tgex huVH4_T55Q61_CDRH3-43 sil (LALA_P331S)
537	Tgex 207B7 huVH4_W55Q61A97A99 IgG1

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
538	Tgex 207B7 huVH4_Y55Q61A97A99 IgG1
539	Tgex 207B7 huVH4_T54Q61A97A99 IgG1
540	Tgex 207B7 huVH4_S53Q61A97A99 IgG1
541	Tgex 207B7 huVH4_T53Q61A97A99 IgG1
542	Tgex 207B7 huVH4_W53Q61A97A99 IgG1
543	huVH4_W53Q61R97G99 Fab
544	Tgex 207B7 huVH4_Y53Q61A97A99 IgG1
545	Tgex 207B7 huVH4_Q52aQ61A97A99 IgG1
546	Tgex 207B7 huVH4_S52aQ61A97A99 IgG1
547	Tgex 207B7 huVH4_T52aQ61A97A99 IgG1
548	Tgex 207B7 huVH4_W52aQ61A97A99 IgG1
549	Tgex 207B7 huVH4_Y52aQ61A97A99 IgG1
550	huVH4_N52Q61R97G99 Fab
551	Tgex 207B7 huVH4_Q52H58Q61- CDRH3-4-1-sil (LALA_P331S)
552	Tgex 207B7 huVH4_Q52H58Q61- CDRH3-4-5-sil (LALA_P331S)
553	Tgex 207B7 huVH4_Q52H58Q61Q99ins-sil (LALA_P331S)
554	Tgex 207B7 huVH4_Q52H58Q61K97G98G99-sil (LALA_P331S)
555	Tgex 207B7 huVH4_Q52H58Q61K97ins-sil (LALA_P331S)

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
556	Tgex 207B7 huVH4_Q52H58Q61K97insQ98ins-sil (LALA_P331S)
557	Tgex 207B7 huVH4_Q52H58Q61Q97ins-sil (LALA_P331S)
558	Tgex 207B7 huVH4_Q52H58Q61Q97insK98ins-sil (LALA_P331S)
559	Tgex 207B7 huVH4_Q52H58Q61R97ins-sil (LALA_P331S)
560	Tgex 207B7 huVH4_Q52H58Q61-CDRH3-4-18-sil (LALA_P331S)
561	Tgex 207B7 huVH4_Q52H58Q61-CDRH3-4-20-sil (LALA_P331S)
562	Tgex 207B7 huVH4_Q52H58Q61-CDRH3-4-21-sil (LALA_P331S)
563	Tgex 207B7 huVH4_Q52H58Q61-CDRH3-4-24-sil (LALA_P331S)
564	Tgex 207B7 huVH4_Q52H58Q61-CDRH3-4-26-sil (LALA_P331S)
565	Tgex 207B7 huVH4_Q52H58Q61CDRH3-7-30-sil (LALA_P331S)
566	Tgex 207B7 huVH4_Q52H58Q61CDRH3-7-39-sil (LALA_P331S)
567	Tgex 207B7 huVH4_Q52H58Q61-CDRH3-4-40-sil (LALA_P331S)
568	Tgex 207B7 huVH4_Q52H58Q61CDRH3-7-41-sil (LALA_P331S)
569	Tgex 207B7 huVH4_Q52H58Q61-CDRH3-4-46-sil (LALA_P331S)
570	Tgex 207B7 huVH4_Q52H58Q61-CDRH3-4-60-sil (LALA_P331S)
571	Tgex 207B7 huVH4_Q52H58Q61CDRH3-7-63-sil (LALA_P331S)

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
572	Tgex 207B7 huVH4_Q52H58Q61CDRH3-7-64-sil (LALA_P331S)
573	Tgex 207B7 huVH4_Q52H58Q61- CDRH3-4-76-sil (LALA_P331S)
574	Tgex 207B7 huVH4_Q52H58Q61KPA99T-sil (LALA_P331S)
575	Tgex 207B7 huVH4_Q52H58Q61- CDRH3-43-sil (LALA_P331S)
576	Tgex 207B7 huVH4_Q52H58Q61- CDRH3-4-80-sil (LALA_P331S)
577	Tgex 207B7 huVH4_Q52H58Q61CDRH3-7-82-sil (LALA_P331S)
578	Tgex 207B7 huVH4_Q52H58Q61- CDRH3-4-84-sil (LALA_P331S)
579	Tgex 207B7 huVH4_Q52H58Q61- CDRH3-4-90-sil (LALA_P331S)
580	Tgex 207B7 huVH4_Q52H58Q61- CDRH3-4-92-sil (LALA_P331S)
581	Tgex 207B7 huVH4_Q52H58Q61- CDRH3-4-96-sil (LALA_P331S)
582	Tgex 207B7 huVH4_Q52Q61- CDRH3-4-1-sil (LALA_P331S)
583	Tgex 207B7 huVH4_Q52Q61- CDRH3-4-5-sil (LALA_P331S)
584	Tgex 207B7 huVH4_Q52Q61Q99ins-sil (LALA_P331S)
585	Tgex 207B7 huVH4_Q52Q61K97G98G99-sil (LALA_P331S)
586	Tgex 207B7 huVH4_Q52Q61K97ins-sil (LALA_P331S)
587	Tgex 207B7 huVH4_Q52Q61K97insQ98ins-sil (LALA_P331S)

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
588	Tgex 207B7 huVH4_Q52Q61Q97ins-sil (LALA_P331S)
589	Tgex 207B7 huVH4_Q52Q61Q97insK98ins-sil (LALA_P331S)
590	Tgex 207B7 huVH4_Q52Q61R97ins-sil (LALA_P331S)
591	Tgex 207B7 huVH4_Q52Q61- CDRH3-4-18-sil (LALA_P331S)
592	Tgex 207B7 huVH4_Q52Q61- CDRH3-4-20-sil (LALA_P331S)
593	Tgex 207B7 huVH4_Q52Q61- CDRH3-4-21-sil (LALA_P331S)
594	Tgex 207B7 huVH4_Q52Q61- CDRH3-4-24-sil (LALA_P331S)
595	Tgex 207B7 huVH4_Q52Q61- CDRH3-4-26-sil (LALA_P331S)
596	Tgex 207B7 huVH4_Q52Q61CDRH3-7-30-sil (LALA_P331S)
597	Tgex 207B7 huVH4_Q52Q61CDRH3-7-39-sil (LALA_P331S)
598	Tgex 207B7 huVH4_Q52Q61- CDRH3-4-40-sil (LALA_P331S)
599	Tgex 207B7 huVH4_Q52Q61CDRH3-7-41-sil (LALA_P331S)
600	Tgex 207B7 huVH4_Q52Q61- CDRH3-4-46-sil (LALA_P331S)
601	Tgex 207B7 huVH4_Q52Q61- CDRH3-4-60-sil (LALA_P331S)
602	Tgex 207B7 huVH4_Q52Q61CDRH3-7-63-sil (LALA_P331S)
603	Tgex 207B7 huVH4_Q52Q61CDRH3-7-64-sil (LALA_P331S)

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
604	Tgex 207B7 huVH4_Q52Q61- CDRH3-4-76-sil (LALA_P331S)
605	Tgex 207B7 huVH4_Q52Q61KPA99T-sil (LALA_P331S)
606	Tgex 207B7 huVH4_Q52Q61- CDRH3-43-sil (LALA_P331S)
607	Tgex 207B7 huVH4_Q52Q61- CDRH3-4-80-sil (LALA_P331S)
608	Tgex 207B7 huVH4_Q52Q61CDRH3-7-82-sil (LALA_P331S)
609	Tgex 207B7 huVH4_Q52Q61- CDRH3-4-84-sil (LALA_P331S)
610	Tgex 207B7 huVH4_Q52Q61- CDRH3-4-90-sil (LALA_P331S)
611	Tgex 207B7 huVH4_Q52Q61- CDRH3-4-92-sil (LALA_P331S)
612	Tgex 207B7 huVH4_Q52Q61- CDRH3-4-96-sil (LALA_P331S)
613	Tgex 207B7 huVH4_Q52S58Q61- CDRH3-4-1-sil (LALA_P331S)
614	Tgex 207B7 huVH4_Q52S58Q61- CDRH3-4-5-sil (LALA_P331S)
615	Tgex 207B7 huVH4_Q52S58Q61Q99ins-sil (LALA_P331S)
616	Tgex 207B7 huVH4_Q52S58Q61K97G98G99-sil (LALA_P331S)
617	Tgex 207B7 huVH4_Q52S58Q61K97ins-sil (LALA_P331S)
618	Tgex 207B7 huVH4_Q52S58Q61K97insQ98ins- sil (LALA_P331S)
619	Tgex 207B7 huVH4_Q52S58Q61Q97ins-sil (LALA_P331S)

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
620	Tgex 207B7 huVH4_Q52S58Q61Q97insK98ins-sil (LALA_P331S)
621	Tgex 207B7 huVH4_Q52S58Q61R97ins-sil (LALA_P331S)
622	Tgex 207B7 huVH4_Q52S58Q61-CDRH3-4-18-sil (LALA_P331S)
623	Tgex 207B7 huVH4_Q52S58Q61-CDRH3-4-20-sil (LALA_P331S)
624	Tgex 207B7 huVH4_Q52S58Q61-CDRH3-4-21-sil (LALA_P331S)
625	Tgex 207B7 huVH4_Q52S58Q61-CDRH3-4-24-sil (LALA_P331S)
626	Tgex 207B7 huVH4_Q52S58Q61-CDRH3-4-26-sil (LALA_P331S)
627	Tgex 207B7 huVH4_Q52S58Q61CDRH3-7-30-sil (LALA_P331S)
628	Tgex 207B7 huVH4_Q52S58Q61CDRH3-7-39-sil (LALA_P331S)
629	Tgex 207B7 huVH4_Q52S58Q61-CDRH3-4-40-sil (LALA_P331S)
630	Tgex 207B7 huVH4_Q52S58Q61CDRH3-7-41-sil (LALA_P331S)
631	Tgex 207B7 huVH4_Q52S58Q61-CDRH3-4-46-sil (LALA_P331S)
632	Tgex 207B7 huVH4_Q52S58Q61-CDRH3-4-60-sil (LALA_P331S)
633	Tgex 207B7 huVH4_Q52S58Q61CDRH3-7-63-sil (LALA_P331S)
634	Tgex 207B7 huVH4_Q52S58Q61CDRH3-7-64-sil (LALA_P331S)
635	Tgex 207B7 huVH4_Q52S58Q61-CDRH3-4-76-sil (LALA_P331S)

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
636	Tgex 207B7 huVH4_Q52S58Q61KPA99T-sil (LALA_P331S)
637	Tgex 207B7 huVH4_Q52S58Q61- CDRH3-43-sil (LALA_P331S)
638	Tgex 207B7 huVH4_Q52S58Q61- CDRH3-4-80-sil (LALA_P331S)
639	Tgex 207B7 huVH4_Q52S58Q61CDRH3-7-82- sil (LALA_P331S)
640	Tgex 207B7 huVH4_Q52S58Q61- CDRH3-4-84-sil (LALA_P331S)
641	Tgex 207B7 huVH4_Q52S58Q61- CDRH3-4-90-sil (LALA_P331S)
642	Tgex 207B7 huVH4_Q52S58Q61- CDRH3-4-92-sil (LALA_P331S)
643	Tgex 207B7 huVH4_Q52S58Q61- CDRH3-4-96-sil (LALA_P331S)
644	Tgex 207B7 huVH4_W50Q61A97A99 IgG1
645	HuVH4-QRGG_M34
646	huVH4_T32Q35Q61K97G99 IgG
647	huVH4_T32Q61A62K97G99 IgG
648	huVH4_T32Q61K97G99 IgG
649	HuVH4-QRGG_Y32A33N35
650	HuVH4-QRGG_CDR1germ
651	Tgex VH-IGHV7-4-1*02 IgG1
652	HuVH4-QRGG_Y32N35
653	HuVH4-QRGG_Y32
654	huVH4_T31H32Q35Q61A62K97G99 IgG
655	huVH4_T31H32Q35Q61K97G99 IgG
656	huVH4_T31R32Q61K97G99 IgG
657	huVH4_T31Q35Q61K97G99 IgG
658	huVH4_T31Q61A62K97G99 IgG
659	huVH4_T31Q61K97G99 IgG
660	huVH4_T31T32Q35Q61K97G99 IgG

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
661	huVH4_T31T32Q61K97G99 IgG
662	Tgex 207B7 huVH4_Y30Q61A97A99 IgG1
663	huVH4_Y30Q61K97G99 Fab
664	Tgex 207B7 huVH4_Y30Q61K62E64K97G99 IgG1
665	Tgex 207B7 huVH4_Y30Q61K62K97G99 IgG1
666	Hu-VL3_G24H90S93
667	Hu-VL3_K24H90S93
668	Hu-VL3_D26H90S93
669	Hu-VL3_G26H90S93
670	Hu-VL3_N26H90S93
671	HuVL3_H90S93_S28D
672	Hu-VL3_G28H90S93
673	Hu-VL3_H28H90S93
674	Hu-VL3_I28H90S93
675	Hu-VL3_L28H90S93
676	Hu-VL3_N28H90S93
677	Hu-VL3_A29H90S93
678	Hu-VL3_D29H90S93
679	Hu-VL3_G29H90S93
680	Tgex 207B7huVL3_I29M33D56H90S93
681	Tgex 207B7huVL3_I29M33D56Y87H90S93
682	Tgex 207B7huVL3_I29M33E56H90S93
683	Tgex 207B7huVL3_I29M33E56Y87H90S93
684	Tgex 207B7huVL3_I29M33H90S93
685	Tgex 207B7huVL3_I29M33Y87H90S93

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
686	Tgex 207B7 huVL3_I29M33G34D56H90S93
687	Tgex 207B7 huVL3_I29M33G34D56Y87H90S93
688	Tgex 207B7huVL3_I29M33G34E56H90S93
689	Tgex 207B7huVL3_I29M33G34E56Y87H90S93
690	Tgex 207B7huVL3_I29M33G34H90S93
691	Tgex 207B7huVL3_I29M33G34Y87H90S93
692	Tgex 207B7huVL3_I29D56H90S93
693	Tgex 207B7huVL3_I29D56Y87H90S93
694	Tgex 207B7huVL3_I29E56H90S93
695	Tgex 207B7huVL3_I29E56Y87H90S93
696	HuVL3_H90S93_V29I
697	Tgex 207B7huVL3_I29Y87H90S93
698	Tgex 207B7huVL3_I29G34D56H90S93
699	Tgex 207B7huVL3_I29G34D56Y87H90S93
700	Tgex 207B7huVL3_I29G34E56H90S93
701	Tgex 207B7huVL3_I29G34E56Y87H90S93
702	Tgex 207B7huVL3_I29G34H90S93
703	Tgex 207B7huVL3_I29G34Y87H90S93
704	Hu-VL3_N29H90S93
705	Hu-VL3_P29H90S93

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
706	Hu-VL3_Q29H90S93
707	Hu-VL3_R29H90S93
708	Hu-VL3_S29H90S93
709	Hu-VL3_T29H90S93
710	Hu-VL3_A30H90S93
711	Hu-VL3_D30H90S93
712	Hu-VL3_G30H90S93
713	Hu-VL3_I30H90S93
714	Hu-VL3_K30H90S93
715	Hu-VL3_N30H90S93
716	HuVL3_H90S93_Y31N
717	Hu-VL3_A32H90S93
718	Hu-VL3_D32H90S93
719	Hu-VL3_F32H90S93
720	Hu-VL3_G32H90S93
721	Hu-VL3_H32H90S93
722	Hu-VL3_L32H90S93
723	Hu-VL3_A33H90S93
724	Hu-VL3_I33H90S93
725	Hu-VL3_K33H90S93
726	HuVL3_H90S93_V33L
727	Tgex 207B7huVL3_M33D56H90S93
728	Tgex 207B7huVL3_M33D56Y87H90S93
729	Tgex 207B7huVL3_M33E56H90S93
730	Tgex 207B7huVL3_M33E56Y87H90S93
731	Hu-VL3_M33H90S93
732	Tgex 207B7huVL3_M33Y87H90S93
733	Tgex 207B7huVL3_M33G34D56H90S93
734	Tgex 207B7huVL3_M33G34D56Y87H90S93

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
735	Tgex 207B7huVL3_M33G34E56H90S93
736	Tgex 207B7huVL3_M33G34E56Y87H90S93
737	Tgex 207B7huVL3_M33G34H90S93
738	Tgex 207B7huVL3_M33G34Y87H90S93
739	Hu-VL3_P33H90S93
740	HuVL3_H90S93_Y50A
741	HuVL3_H90S93_YRY-DLE
742	HuVL3_H90S93_Y50D
743	HuVL3_H90S93_S52A
744	HuVL3_H90S93_N53A
745	Hu-VL3_D53H90S93
746	Hu-VL3_E53H90S93
747	huVL3_K53D56H90D93
748	huVL3_K53D56H90S93
749	huVL3_K53K56H90D93
750	huVL3_K53K56H90S93
751	huVL3_K53H90D93
752	Hu-VL3_K53H90S93
753	HuVL3_H90S93_R54A
754	Hu-VL3_G54H90S93
755	Hu-VL3_K54H90S93
756	HuVL3_H90S93_RY-LE
757	HuVL3_H90S93_R54L
758	HuVL4_H90S93_D1S
759	HuVL3_H90S93_Y55A
760	HuVL3_H90S93_Y55E
761	HuVL3_H90S93_T56A
762	huVL3_D56H90D93
763	Tgex 207B7huVL3_D56Y87H90S93
764	Tgex 207B7huVL3_E56Y87H90S93

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
765	huVL3_K56H90D93
766	Hu-VL3_L89H90S93
767	Hu-VL3_L89
768	Hu-VL3_A90S93
769	Hu-VL3_G90S93
770	Hu-VL3_H90A91S93
771	Hu-VL3_H90D91S93
772	Hu-VL3_H90F91S93
773	Hu-VL3_H90G91S93
774	HuVL3_H90S93_Y92D
775	Hu-VL3_H90L92A93
776	Hu-VL3_H90L92S93
777	HuVL3_Q90H_A93
778	HuVL3_Q90H_D93
779	HuVL3_Q90H_E93
780	HuVL3_Q90H_F93
781	HuVL3_Q90H_G93
782	HuVL3_Q90H_H93
783	HuVL3_Q90H_I93
784	HuVL3_Q90H_K93
785	HuVL3_Q90H_L93
786	HuVL3_Q90H_M93
787	Hu-VL3_H90Y97
788	HuVL3_Q90H_P93
789	HuVL3_Q90H_Q93
790	HuVL3_Q90H_R93
791	Hu-VL3_H90S93A94
792	Hu-VL3_H90S93D94
793	Hu-VL3_H90S93F94
794	Hu-VL3_H90S93G94
795	Hu-VL3_H90S93I94
796	HuVL3_H90S93_S94L
797	Hu-VL3_H90S93N94

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
798	Hu-VL3_H90S93R94
799	Hu-VL3_H90S93E96
800	Hu-VL3_H90S93Y97
801	Hu-VL3_H90S93T94
802	Hu-VL3_H90S93V94
803	Hu-VL3_H90S93W94
804	Hu-VL3_H90S93Y94
805	HuVL3_Q90H_T93
806	HuVL3_Q90H_V93
807	HuVL3_Q90H_W93
808	HuVL3_Q90H_Y93
809	Hu-VL3_H90L91S93
810	Hu-VL3_H90R91S93
811	Hu-VL3_H90S91S93
812	Hu-VL3_H90T91S93
813	Hu-VL3_H90W91S93
814	HuVL3_H90S93_H91Y
815	Hu-VL3_L90S93
816	Hu-VL3_N90S93
817	Hu-VL3_L92A93
818	Hu-VL3_L92
819	Hu-VL3_E96
820	Hu-VL3_Y97
821	Hu-VL3_S90S93
822	Hu-VL3_T90S93
823	Hu-VL3_V90S93
824	Hu-VL3_S89H90S93
825	Hu-VL3_S89
826	HuVL3_H90S93_F87Y
827	Hu-VL3_S54H90S93
828	huVL3_Q53D56H90D93
829	huVL3_Q53D56H90S93
830	huVL3_Q53H90D93

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
831	Hu-VL3_Q53H90S93
832	Hu-VL3_R53H90S93
833	Hu-VL3_S53H90S93
834	Hu-VL3_T53H90S93
835	Hu-VL3_Y53H90S93
836	Hu-VL3_D34H90S93
837	Hu-VL3_E34H90S93
838	Tgex 207B7huVL3_G34D56H90S93
839	Tgex 207B7huVL3_G34D56Y87H90S93
840	Tgex 207B7huVL3_G34E56H90S93
841	Tgex 207B7huVL3_G34E56Y87H90S93
842	Hu-VL3_G34H90S93
843	Tgex 207B7huVL3_G34Y87H90S93
844	Hu-VL3_H34H90S93
845	HuVL3_H90S93_A34N
846	Hu-VL3_Q34H90S93
847	Hu-VL3_S34H90S93
848	Hu-VL3_T34H90S93
849	Hu-VL3_Y34H90S93
850	Hu-VL3_Y33H90S93
851	Hu-VL3_Q32H90S93
852	Hu-VL3_S32H90S93
853	Hu-VL3_T32H90S93
854	Hu-VL3_W32H90S93
855	HuVL3_H90S93_N32Y
856	HuVL3_H90S93_R30S
857	Hu-VL3_T30H90S93
858	Hu-VL3_V30H90S93
859	Hu-VL3_Y30H90S93
860	Hu-VL3_T28H90S93
861	Hu-VL3_V28H90S93

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
862	Hu-VL3_Y28H90S93
863	Hu-VL3_T26H90S93
864	Hu-VL3_G25H90S93
865	Hu-VL3_L25H90S93
866	Hu-VL3_R25H90S93
867	Hu-VL3_S25H90S93
868	Hu-VL3_T25H90S93
869	Hu-VL3_R24H90S93
870	Hu-VL3_S24H90S93
871	Hu-VL3_T24H90S93
872	TGEX-LC Human Kappa 207B7 germline
873	TGEX-LC Human Kappa 207B7 germline 169A1 CDRs
874	TGEX-LC humano kappa 207B7 169A1 LCA
875	TGEX-LC humano kappa 169A1
876	TGEX-LC humano kappa 207B7mGF Q90H (previamente 207B7 línea germinal 207B7 169A1 CDR)
877	TGEX-LC humano kappa 207B7 línea germinal 207B7 CDR
878	TGEX-LC humano kappa 207B7 (LPAR1)
879	HuVL3_H90S93_S1A
880	huVL3_Q90H_S93_VL
881	HuVL3_H90S93_S1N
882	HuVL3_H90S93_S1E
883	HuVL3_H90S93_S1Q
884	AA_huVL3_Q90H_VL
885	AA_207B7_huVL3_VL
886	huVL3_S93_VL
887	HuVL3_H90S93_Q27E
888	HuVL3_H90S93_Q27K

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
889	HuVL3_H90S93_Q27L
890	HuVL3_H90S93_Q27M
891	HuVL3_H90S93_Q27V
892	HuVL3_H90S93_Q27W
893	HuVL3_H90S93_Q27A
894	HuVL3_H90S93_Q27D
895	HuVL3_H90S93_Q27F
896	HuVL3_H90S93_Q27G
897	HuVL3_H90S93_Q27H
898	HuVL3_H90S93_Q27I
899	HuVL3_H90S93_Q27N
900	HuVL3_H90S93_Q27P
901	HuVL3_H90S93_Q27R
902	HuVL3_H90S93_Q27S
903	HuVL3_H90S93_Q27T
904	HuVL3_H90S93_Q27Y
905	HuVL3_H90S93_Y31D
906	HuVL3_H90S93_Y31H
907	HuVL3_H90S93_Y31F
908	HuVL3_H90S93_Y31G
909	HuVL3_H90S93_Y31I
910	HuVL3_H90S93_Y31P
911	HuVL3_H90S93_Y31S
912	HuVL3_H90S93_Y31T
913	HuVL3_H90S93_Y31E
914	HuVL3_H90S93_Y31K
915	HuVL3_H90S93_Y31L
916	HuVL3_H90S93_Y31M
917	HuVL3_H90S93_Y31Q
918	HuVL3_H90S93_Y31R
919	HuVL3_H90S93_Y31V
920	HuVL3_H90S93_Y31W
921	HuVL3_H90S93_Y50E

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
922	HuVL3_H90S93_Y50F
923	HuVL3_H90S93_Y50G
924	HuVL3_H90S93_Y50H
925	HuVL3_H90S93_Y50I
926	HuVL3_H90S93_Y50K
927	HuVL3_H90S93_Y50L
928	HuVL3_H90S93_Y50M
929	HuVL3_H90S93_Y50N
930	HuVL3_H90S93_Y50P
931	HuVL3_H90S93_Y50Q
932	HuVL3_H90S93_Y50R
933	HuVL3_H90S93_Y50S
934	HuVL3_H90S93_Y50T
935	HuVL3_H90S93_Y50V
936	HuVL3_H90S93_Y50W
937	HuVL3_H90S93_S52G
938	HuVL3_H90S93_S52D
939	HuVL3_H90S93_S52F
940	HuVL3_H90S93_S52H
941	HuVL3_H90S93_S52I
942	HuVL3_H90S93_S52N
943	HuVL3_H90S93_S52P
944	HuVL3_H90S93_S52T
945	HuVL3_H90S93_S52Y
946	HuVL3_H90S93_T56I
947	HuVL3_H90S93_T56K
948	HuVL3_H90S93_T56M
949	HuVL3_H90S93_T56N
950	HuVL3_H90S93_T56R
951	HuVL3_H90S93_S52E
952	HuVL3_H90S93_S52K
953	HuVL3_H90S93_S52L
954	HuVL3_H90S93_S52M

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
955	HuVL3_H90S93_S52Q
956	HuVL3_H90S93_S52R
957	HuVL3_H90S93_S52V
958	HuVL3_H90S93_S52W
959	HuVL3_H90S93_Y55D
960	HuVL3_H90S93_Y55H
961	HuVL3_H90S93_Y55N
962	HuVL3_H90S93_Y55F
963	HuVL3_H90S93_Y55G
964	HuVL3_H90S93_Y55I
965	HuVL3_H90S93_Y55P
966	HuVL3_H90S93_Y55S
967	HuVL3_H90S93_Y55T
968	HuVL3_H90S93_Y55K
969	HuVL3_H90S93_Y55L
970	HuVL3_H90S93_Y55M
971	HuVL3_H90S93_Y55Q
972	HuVL3_H90S93_Y55R
973	HuVL3_H90S93_Y55V
974	HuVL3_H90S93_Y55W
975	HuVL3_H90S93_T56D
976	HuVL3_H90S93_T56E
977	HuVL3_H90S93_T56F
978	HuVL3_H90S93_T56G
979	HuVL3_H90S93_T56H
980	HuVL3_H90S93_T56L
981	HuVL3_H90S93_T56P
982	HuVL3_H90S93_T56Q
983	HuVL3_H90S93_T56S
984	HuVL3_H90S93_T56V
985	HuVL3_H90S93_T56W
986	HuVL3_H90S93_T56Y

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
987	TGEXLC_humano_kappa_204B4_(L PAR1)
988	187D6_VL
989	Tgex_huVH4_Q61A75CDRH343__sil_(LALA_P331S)
990	Tgex_huVH4_Q61H96P97P98T99T100b__sil_(LALA_P331S)
991	Tgex_huVH4_Q61H96P98T100b__sil_(LALA_P331S)
992	Tgex_huVH4_Q61K96P97P98T99T100b__sil_(LALA_P331S)
993	Tgex_huVH4_Q61K96P97T99__sil_(LALA_P331S)
994	Tgex_huVH4_Q61S75CDRH343__sil_(LALA_P331S)
995	189E7_VL
996	186A3_VH
997	187D6_VH
998	189A11mGF_VH
999	189E7_VH
1000	207B7HuVH4_H97K98S99
1001	207B7HuVH4_Q61G97K98G99
1002	207B7HuVH4_Q61G97K98S99
1003	207B7HuVH4_Q61H97K98G99
1004	207B7HuVH4_Q61H97K98S99
1005	207B7HuVH4_Q61H97S98G99
1006	207B7HuVH4_Q61H97S98S99
1007	207B7_S100G_VH
1008	207B7_mGF_E61A_VH
1009	207B7_mGF_F96A_VH
1010	207B7_mGF_G55A_VH
1011	207B7_mGF_G97A_VH
1012	207B7_mGF_L52A_VH
1013	207B7_mGF_N58A_VH
1014	207B7_mGF_N60A_VH

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
1015	207B7_mGF_P52AA_VH
1016	207B7_mGF_R53A_VH
1017	207B7_mGF_S54A_VH
1018	207B7_mGF_S98A_VH
1019	207B7_mGF_S99A_VH
1020	207B7_mGF_T57A_VH
1021	207B7_mGF_Y100AA_VH
1022	207B7_mGF_Y56A_VH
1023	207B7mGF_D86E_VH
1024	207B7mGF_GLCDRH1_VH
1025	207B7mGF_GLCDRH3_VH
1026	207B7mGF_I34M_VH
1027	207B7mGF_L52Y_VH
1028	207B7mGF_N58Y_VH
1029	207B7mGF_YTNNTY_VH
1030	207mGF_189CDRmutS_VH
1031	207mGF_E61G_VH
1032	207mGF_G55A_E61G_VH
1033	207mGF_G55A_VH
1034	207mGF_G97D_S98N_VH
1035	207mGF_G97D_VH
1039	207mGF_M100L_E61G_VH
1037	207mGF_M100L_G55A_VH
1038	207mGF_M100L_G97D_VH
1039	207mGF_M100L_S98N_VH
1040	207mGF_M100L_VH
1041	207mGF_S98N_VH
1042	31D8_VH
1043	62A4_VH
1044	AA_207B7_huVH1_VH
1045	AA_207B7_huVH3_VH
1046	AA_207B7_huVH4_VH
1047	TGEXHC_Human_IgG1_189A11

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
1048	TGEXHC_humano_IgG1_189B8
1049	TGEXHC_humano_IgG1_192E9
1050	TGEXHC_humano_IgG1_92C5
1051	TGEXHC_silenciado_humano_IgG1_140D6_(LPAR1)
1052	TGEXHC_silenciado_humano_IgG1_204B4_(LPAR1)
1053	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_F96A
1054	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_F96D
1055	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_F96E
1056	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_F96G
1057	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_F96H
1058	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_F96I
1059	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_F96K
1060	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_F96L
1061	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_F96M
1062	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_F96N
1063	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_F96P
1064	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_F96Q
1065	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_F96R
1066	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_F96S
1067	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_F96T
1068	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_F96V
1069	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_F96W
1070	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_F96Y
1071	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_G62A
1072	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_G62D
1073	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_G62E
1074	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_G62F
1075	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_G62H
1076	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_G62I
1077	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_G62K
1078	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_G62L

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
1079	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_G62M
1080	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_G62N
1081	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_G62P
1082	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_G62Q
1083	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_G62R
1084	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_G62S
1085	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_G62T
1086	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_G62V
1087	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_G62W
1088	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_G62Y
1089	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_N60D
1090	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_N60E
1091	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_N60F
1092	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_N60G
1093	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_N60H
1094	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_N60I
1095	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_N60K
1096	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_N60L
1097	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_N60M
1098	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_N60P
1099	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_N60Q
1100	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_N60R
1101	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_N60S
1102	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_N60T
1103	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_N60V
1104	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_N60W
1105	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_N60Y
1106	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_R100 A
1107	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_R100 D
1108	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_R100 E

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
1109	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_R100F
1110	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_R100G
1111	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_R100H
1112	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_R100I
1113	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_R100K
1114	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_R100L
1115	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_R100M
1116	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_R100N
1117	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_R100P
1118	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_R100Q
1119	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_R100S
1120	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_R100T
1121	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_R100V
1122	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_R100W
1123	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_R100Y
1124	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S31D
1125	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S31E
1126	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S31F
1127	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S31G
1128	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S31H
1129	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S31I
1130	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S31K

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
1131	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S31L
1132	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S31M
1133	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S31N
1134	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S31P
1135	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S31Q
1136	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S31R
1137	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S31T
1138	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S31V
1139	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S31W
1140	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S31Y
1141	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S32D
1142	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S32E
1143	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S32F
1144	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S32G
1145	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S32H
1146	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S32I
1147	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S32K
1148	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S32L
1149	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S32M
1150	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S32N
1151	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S32P
1152	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S32Q
1153	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S32R
1154	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S32T
1155	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S32V
1156	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S32W
1157	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S35D
1158	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S35E
1159	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S35F
1160	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S35G
1161	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S35H
1162	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S35I
1163	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S35K

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
1164	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S35L
1165	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S35M
1166	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S35P
1167	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S35Q
1168	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S35R
1169	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S35T
1170	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S35V
1171	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S35W
1172	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_S35Y
1173	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_Y100 aA
1174	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_Y100 aD
1175	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_Y100 aE
1176	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_Y100 aF
1177	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_Y100 aG
1178	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_Y100 aH
1179	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_Y100 aI
1180	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_Y100 aK
1181	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_Y100 aL
1182	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_Y100 aM
1183	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_Y100 aN
1184	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_Y100 aP
1185	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_Y100 aQ
1186	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_Y100 aR

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
1187	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_Y100aS
1188	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_Y100aT
1189	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_Y100aV
1190	huVH4_Q61R97G99G104_Fab_Y100aW
1191	186A3_VL
1192	31D8_VL
1193	62A4_VL
1194	AA_207B7_huVL2_VL
1195	AA_207B7_huVL4_VL
1196	TGEXLC_humano_kappa_140D6_(L PAR1)
1197	TGEXLC_humano_kappa_192E9
1198	TGEXLC_humano_kappa_92C5
1199	207B7mGF_H91A_VL
1200	207B7mGF_L96A_VL
1201	207B7mGF_N32A_VL
1202	207B7mGF_N93A_VL
1203	207B7mGF_P95A_VL
1204	207B7mGF_Q27A_VL
1205	207B7mGF_Q90A_VL
1206	207B7mGF_R30A_VL
1207	207B7mGF_S28A_VL
1208	207B7mGF_S94A_VL
1209	207B7mGF_T97A_VL
1210	207B7mGF_V29A_VL
1211	207B7mGF_V33A_VL
1212	207B7mGF_Y31A_VL
1213	AA_207B7_huVL1_VL
1214	LCA_G30R_Q90H_VL
1215	LCA_G30R_VL

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
1216	LCA_Q90H_S93N_VL
1217	TGEXLC_humano_kappa_189A11
1218	TGEXLC_humano_kappa_189B8
1219	cadena ligera 15
1220	cadena pesada 17
1221	cadena ligera 18
1222	LPAR1 de ratón
1223	LPAR1 de cobayo
1224	LPAR1 de conejo
1225	LPAR2 humano
1226	LPAR3 humano
1227	VH de anticuerpo de isotipo
1228	VL de anticuerpo de isotipo
1235	región constante de la cadena pesada (LALA) 16
1236	cadena pesada 16
1237	Región Fc con mutaciones M252Y, S254T y T256E
1238	Región Fc con mutaciones M252Y, S254T, T256E, LALA
1239	Región Fc con mutaciones M252Y, S254T, T256E, LALA PS
1240	Región Fc con mutaciones M252Y, S254T, T256E, LALA PS
1241	Región Fc con mutaciones M252Y, S254T, T256E, LALA
1242	Región Fc con mutaciones H433K, N434F
1243	Región Fc con mutaciones H433K, N434F, LALA
1244	Región Fc con mutaciones H433K, N434F, LALA PS
1245	Región Fc con mutaciones H433K, N434F, LALA PS
1246	Región Fc con mutaciones H433K, N434F, LALA

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
1247	Región Fc con mutaciones H433K, N434F, Y436H
1248	Región Fc con mutaciones LALA, H433K, N434F, Y436H
1249	Región Fc con mutaciones H433K, N434F, Y436H, LALA PS
1250	Región Fc con mutaciones H433K, N434F, Y436H, LALA PS
1251	Región Fc con mutaciones LAGA, H433K, N434F, Y436H
1252	Región Fc con mutaciones M252Y, S254T, T256E, H433K, N434F
1253	Región Fc con mutaciones M252Y, S254T, T256E, H433K, N434F, LALA
1254	Región Fc con mutaciones M252Y, S254T, T256E, H433K, N434F, LALA PS
1255	Región Fc con mutaciones M252Y, S254T, T256E, H433K, N434F, LALA PS
1256	Región Fc con mutaciones M252Y, S254T, T256E, H433K, N434F, LALA
1257	Región Fc con mutaciones M252Y, S254T, T256E, H433K, N434F, Y436H
1258	Región Fc con mutaciones M252Y, S254T, T256E, H433K, N434F, Y436H, LALA
1259	Región Fc con mutaciones M252Y, S254T, T256E, H433K, N434F, Y436H, LALA PS
1260	Región Fc con mutaciones M252Y, S254T, T256E, H433K, N434F, Y436H, LALA PS
1261	Región Fc con mutaciones M252Y, S254T, T256E, H433K, N434F, Y436H, LALA

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
1262	Región Fc con mutaciones M428L, N434S
1263	Región Fc con mutaciones M428L, N434S, LALA
1264	Región Fc con mutaciones M428L, N434S, LALA PS
1265	Región Fc con mutaciones M428L, N434S, LALA PG
1266	Región Fc con mutaciones M428L, N434S, LAGA
1267	Región Fc con mutaciones T250Q, M428L
1268	Región Fc con mutaciones T250Q, M428L, LALA
1269	Región Fc con mutaciones T250Q, M428L, LALA PS
1270	Región Fc con mutaciones T250Q, M428L, LALA PG
1271	Región Fc con mutaciones T250Q, M428L, LAGA
1272	Región Fc con mutaciones T307A, E380A, N434A
1273	Región Fc con mutaciones T307A, E380A, N434A, LALA
1274	Región Fc con mutaciones T307A, E380A, N434A, LALA PS
1275	Región Fc con mutaciones T307A, E380A, N434A, LALA PG
1276	Región Fc con mutaciones T307A, E380A, N434A, LAGA
1277	Región Fc con mutaciones V308P
1278	Región Fc con mutaciones V308P, LALA
1279	Región Fc con mutaciones V308P, LALA PS
1280	Región Fc con mutaciones V308P, LALA PG

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
1281	Región Fc con mutaciones V308P, LAGA
1282	Región Fc con mutaciones H285D, T307Q, A378V
1283	Región Fc con mutaciones H285D, T307Q, A378V, LALA
1284	Región Fc con mutaciones H285D, T307Q, A378V, LALA PS
1285	Región Fc con mutaciones H285D, T307Q, A378V, LALA PG
1286	Región Fc con mutaciones H285D, T307Q, A378V, LAGA
1287	Región Fc con mutaciones L309D, Q311H, N434S
1288	Región Fc con mutaciones LALA, L309D, Q311H, N434S
1289	Región Fc con mutaciones LALA PS, L309D, Q311H, N434S
1290	Región Fc con mutaciones LALA PG, L309D, Q311H, N434S
1291	Región Fc con mutaciones LAGA, L309D, Q311H, N434S
1292	Región Fc con mutaciones I253A, H310A, H435A
1293	Región Fc con mutaciones LALA, I253A, H310A, H435A
1294	Región Fc con mutaciones LALA PS, I253A, H310A, H435A
1295	Región Fc con mutaciones LALA PG, I253A, H310A, H435A
1296	Región Fc con mutaciones LAGA, I253A, H310A, H435A
1297	Región Fc con mutaciones N434S, Q311I
1298	Región Fc con mutaciones LALA, N434S, Q311I
1299	Región Fc con mutaciones LALA PS, N434S, Q311I

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
1300	Región Fc con mutaciones LALA PG, N434S, Q311I
1301	Región Fc con mutaciones LAGA, N434S, Q311I
1302	Región Fc con mutaciones N434S, Q311V
1303	Región Fc con mutaciones N434S, Q311V, LALA
1304	Región Fc con mutaciones LALA PS, N434S, Q311V
1305	Región Fc con mutaciones LALA PG, N434S, Q311V
1306	Región Fc con mutaciones N434S, Q311V, LAGA
1307	Región Fc con mutaciones N434S, Y436I
1308	Región Fc con mutaciones LALA, N434S, Y436I
1309	Región Fc con mutaciones LALA PS, N434S, Y436I
1310	Región Fc con mutaciones LALA PG, N434S, Y436I
1311	Región Fc con mutaciones LAGA, N434S, Y436I
1312	Región Fc con mutaciones N434S, Y436V
1313	Región Fc con mutaciones LALA, N434S, Y436V
1314	Región Fc con mutaciones LALA PS, N434S, Y436V
1315	Región Fc con mutaciones LALA PG, N434S, Y436V
1316	Región Fc con mutaciones LAGA, N434S, Y436V
1317	Región Fc con mutaciones N434A
1318	Región Fc con mutaciones LALA, N434A

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
1319	Región Fc con mutaciones LALA PS, N434A
1320	Región Fc con mutaciones LALA PG, N434A
1321	Región Fc con mutaciones LAGA, N434A
1322	Región Fc con mutaciones M252Y, V308P, N434Y
1323	Región Fc con mutaciones LALA, M252Y, V308P, N434Y
1324	Región Fc con mutaciones LALA PS, M252Y, V308P, N434Y
1325	Región Fc con mutaciones LALA PG, M252Y, V308P, N434Y
1326	Región Fc con mutaciones LAGA, M252Y, V308P, N434Y
1327	Región Fc con mutaciones L234F, L235Q, K322Q, M252Y, S254T, T256E
1328	Región Fc con mutaciones E294delta/T307P/N434Y
1329	Fc con mutaciones LALA, E294delta/T307P/N434Y
1330	Región Fc con mutaciones LALA PS, E294delta/T307P/N434Y
1331	Región Fc con mutaciones LALA PG, E294delta/T307P/N434Y
1332	Fc con mutaciones LAGA, E294delta/T307P/N434Y
1333	Región Fc con mutaciones T256N/A378V/S383N/N434Y
1334	Región Fc con mutaciones LALA, T256N/A378V/S383N/N434Y
1335	Región Fc con mutaciones LALA PS, T256N/A378V/S383N/N434Y

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
1336	Región Fc con mutaciones LALA PG, T256N/A378V/S383N/N434Y
1337	Región Fc con mutaciones LAGA, T256N/A378V/S383N/N434Y
1338	Región Fc con mutación E294delta
1339	Región Fc con mutaciones LALA, E294delta
1340	Región Fc con mutaciones LALA PS, E294delta
1341	FC región con mutaciones LALA PG, E294delta
1342	Región Fc con mutaciones LAGA, E294delta
1343	Región Fc con mutaciones T256D/N286D/T307R/Q311V/A378 V
1344	Región Fc con mutaciones LALA, T256D/N286D/T307R/Q311V/A378 V
1345	Región Fc con mutaciones LALA PS, T256D/N286D/T307R/Q311V/A378 V
1346	Región Fc con mutaciones LALA PG, T256D/N286D/T307R/Q311V/A378 V
1347	Región Fc con mutaciones LAGA, T256D/N286D/T307R/Q311V/A378 V
1348	Región Fc con mutaciones T256D/T307Q
1349	Región Fc con mutaciones LALA, T256D/T307Q
1350	Región Fc con mutaciones LALA PS, T256D/T307Q

Sec. con núm. de ident.:	Secuencia de polipéptidos de
1351	Región Fc con mutaciones LALA PG, T256D/T307Q
1352	Región Fc con mutaciones LAGA, T256D/T307Q
1353	Región Fc con mutaciones T256D/T307W
1354	Región Fc con mutaciones LALA, T256D/T307W
1355	Región Fc con mutaciones LALA PS, T256D/T307W
1356	Región Fc con mutaciones LALA PG, T256D/T307W
1357	Región Fc con mutaciones LAGA, T256D/T307W
1358	Región Fc con mutaciones M252Y/T256D
1359	Región Fc con mutaciones LALA, M252Y/T256D
1360	Región Fc con mutaciones LALA PS, M252Y/T256D
1361	Región Fc con mutaciones LALA PG, M252Y/T256D
1362	Región Fc con mutaciones LAGA, M252Y/T256D
1363	Región Fc con mutaciones T307Q/Q311V/A378V
1364	Región Fc con mutaciones LALA, T307Q/Q311V/A378V
1365	Región Fc con mutaciones LALA PS, T307Q/Q311V/A378V
1366	Región Fc con mutaciones LALA PG, T307Q/Q311V/A378V
1367	Región Fc con mutaciones LAGA, T307Q/Q311V/A378V
1375	Región Fc silvestre
1376	Región Fc con mutaciones LALA PG
1377	Región Fc con mutaciones LAGA

Sec. con número de ident.:	Secuencia de ADNc de
1229	LPAR1 humano
1230	LPAR2 humano
1231	LPAR3 humano
1232	LPAR1 de ratón
1233	LPAR1 de cobayo
1234	LPAR1 de conejo
1368	VH 11
1369	VH 12
1370	VL 12
1371	VL 15
1372	VH 16
1373	VH 17
1374	VL 18

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Definiciones

A menos que se defina de cualquier otra manera,
5 todos los términos técnicos y científicos usados en la
presente descripción tienen el mismo significado que les
otorga habitualmente un experto en la técnica a la cual
esta invención pertenece. Como se usa en la presente
descripción, los siguientes términos tienen los
10 significados que se atribuyen a continuación.

Los polipéptidos son polímeros orgánicos que
consisten en una cantidad de residuos de aminoácidos unidos
entre sí en una cadena. Como se usa en la presente
descripción, "polipéptido" se usa indistintamente con
15 "proteína" y "péptido".

El término "anticuerpo" incluye cualquier
constructo de proteína de anticuerpo que comprende al menos
un dominio variable de anticuerpo que comprende al menos
un sitio de unión al antígeno (ABS, por sus siglas en
20 inglés). Los anticuerpos incluyen, pero no se limitan a,
inmunoglobulinas de tipos IgA, IgG, IgE, IgD, IgM (así
como subtipos de estas). La estructura general de los
anticuerpos de inmunoglobulina G (IgG) ensamblados a
partir de dos polipéptidos idénticos de cadena (H) pesada
25 y dos idénticos de cadena (L) ligera está bien establecida
y altamente conservada en mamíferos (Padlan 1994).

"Especificidad" se refiere a la cantidad de diferentes tipos de antígenos o determinantes antigénicos a los que puede unirse un anticuerpo o fragmento particular de este. La especificidad de un anticuerpo es la capacidad del anticuerpo para reconocer un antígeno particular como una entidad molecular única y distinguirlo de otro. Un anticuerpo que "se une específicamente" a un antígeno o un epítopo es un término bien comprendido en la técnica. Se dice que una molécula exhibe "unión específica" si reacciona más frecuentemente, más rápidamente, con mayor duración y/o con mayor afinidad con un antígeno o epítopo diana particular que con dianas alternativas. Un anticuerpo "se une específicamente" a un antígeno o epítopo diana si se une con mayor afinidad, avidez, más fácilmente, y/o con mayor duración que cuando se une a otras sustancias. Puede considerarse que un anticuerpo (o fragmento de este) se une específicamente a una diana si la unión es estadísticamente significativa en comparación con un agente de unión no relevante. La unión específica de un anticuerpo, o fragmento de este, a un antígeno o determinante antigénico puede determinarse de cualquier manera conocida adecuada, que incluye, por ejemplo, un análisis de Scatchard y/o ensayos de unión competitiva, tales como radioinmunoensayos (RIA, por sus siglas en inglés), inmunoensayos enzimáticos (EIA, por sus siglas en inglés) y ensayos de competencia de sándwich, diálisis de equilibrio, unión de equilibrio,

filtración en gel, ELISA o espectroscopía (p. ej., mediante un ensayo de fluorescencia) y las diferentes variantes de estos conocidas en la técnica.

“Afinidad”, representada por la constante de equilibrio para la disociación de un antígeno con un polipéptido de unión al antígeno (K_D), es una medida de la resistencia de unión entre un determinante antigénico y un sitio de unión al antígeno en el anticuerpo (o fragmento de este): cuanto menos es el valor de K_D , más fuerte es la resistencia de unión entre un determinante antigénico y el polipéptido de unión al antígeno. Alternativamente, la afinidad también puede expresarse como la constante de afinidad (K_A), que es $1/K_D$. La afinidad puede determinarse mediante métodos conocidos, dependiendo del antígeno específico de interés. Por ejemplo, K_D puede determinarse mediante el método mencionado en la sección de Ejemplos según el método 1.14. Cualquier valor K_D menor que 10^{-6} se considera que indica la unión. Adecuadamente, los polipéptidos de la invención se unirán con una constante de disociación de 10^{-6} M o menor, más adecuadamente 10^{-7} M o menor, más adecuadamente 10^{-8} M o menor y más adecuadamente 10^{-9} M o menor.

“Avidez” es la medida de la resistencia de la unión entre un polipéptido, un anticuerpo o fragmento de este, y el antígeno pertinente. La avidéz se relaciona con la afinidad entre un determinante antigénico y su sitio de

unión al antígeno en el anticuerpo y la cantidad de sitios de unión pertinentes presentes en el anticuerpo.

Adecuadamente, el polipéptido de la invención se aísla. Un polipéptido "aislado" es uno que se extrae de su entorno original. Por ejemplo, un polipéptido de origen natural de la invención se aísla si está separado de algunos o todos los materiales coexistentes en el sistema natural. El término "aislado" también puede usarse para referirse a preparaciones donde el polipéptido aislado es suficientemente puro para administrarse terapéuticamente cuando se formula como un ingrediente activo de una composición farmacéutica, o al menos 70-80 % (p/p) puro, con mayor preferencia, al menos 80-90 % (p/p) puro, aun con mayor preferencia, 90-95 % puro; y, con la máxima preferencia, al menos 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, o 100 % (p/p) puro.

Adecuadamente, se aíslan los polinucleótidos usados en la presente invención. Un polinucleótido "aislado" es uno que se extrae de su entorno original. Por ejemplo, un polinucleótido de origen natural se aísla si está separado de algunos o todos los materiales coexistentes en el sistema natural. Se considera que un polinucleótido está aislado si, por ejemplo, se clona en un vector que no es parte de su entorno natural o si está comprendido dentro de ADNc.

Para fines de comparar dos secuencias de polipéptidos estrechamente relacionadas, el "% de identidad de secuencia" entre una primera secuencia de polipéptidos y

una segunda secuencia de polipéptidos puede calcularse usando NCBI BLAST v2.0, usando configuraciones estándar para secuencias de polipéptidos (BLASTP, por sus siglas en inglés). Para fines de comparar dos secuencias de polinucleótidos estrechamente relacionadas, el "% de identidad de secuencia" entre una primera secuencia de nucleótidos y una segunda secuencia de nucleótidos puede calcularse usando NCBI BLAST v2.0, usando configuraciones estándar para secuencias de nucleótidos (BLASTN, por sus siglas en inglés).

Se dice que las secuencias de polipéptidos o polinucleótidos son iguales o "idénticas" a otras secuencias de polipéptidos o polinucleótidos si comparten 100 % de identidad de secuencia en toda su longitud. Los residuos en secuencias se numeran de izquierda a derecha, es decir, del N-terminal al C-terminal para polipéptidos; de los extremos 5' a 3' para polinucleótidos.

Una "diferencia" entre las secuencias de polipéptidos se refiere a una inserción, delección o sustitución de un único residuo de aminoácido en una posición de la segunda secuencia en comparación con la primera secuencia. Dos secuencias de polipéptidos pueden contener una, dos o más tales diferencias de aminoácidos. Las inserciones, delecciones o sustituciones en una segunda secuencia que de cualquier otra manera es idéntica (100 % de identidad de secuencia) a una primera secuencia da como

resultado un % de identidad de secuencia reducido. Por ejemplo, si las secuencias idénticas son de 9 residuos de aminoácidos de largo, una sustitución en la segunda secuencia da como resultado una identidad de secuencia de 88.9 %. Si la primera y segunda secuencias de polipéptidos son de 9 residuos de aminoácidos de largo y comparten 6 residuos idénticos, la primera y segunda secuencias de polipéptidos comparten más de 66 % de identidad (la primera y segunda secuencias de polipéptidos comparten 66.7 % de identidad).

Alternativamente, con el propósito de comparar una primera, secuencia de polipéptidos de referencia con una segunda secuencia de polipéptidos de comparación, puede determinarse la cantidad de adiciones, sustituciones y/o deleciones realizadas a la primera secuencia para producir la segunda secuencia. Una "adición" es la adición de un residuo de aminoácido a la secuencia del primer polipéptido (que incluye la adición en cualquiera de los extremos del primer polipéptido). Una "sustitución" es la sustitución de un residuo de aminoácido en la secuencia del primer polipéptido con un residuo de aminoácido diferente. Dicha sustitución puede ser conservadora o no conservadora. Una "delección" es la delección de un residuo de aminoácido de la secuencia del primer polipéptido (que incluye la delección en cualquiera de los extremos del primer polipéptido).

Mediante el uso de los códigos de tres letras y una letra, los aminoácidos de origen natural pueden

denominarse de la siguiente manera: glicina (G o Gly), alanina (A o Ala), valina (V o Val), leucina (L o Leu), isoleucina (I o Ile), prolina (P o Pro), fenilalanina (F o Phe), tirosina (Y o Tyr), triptófano (W o Trp), lisina (K o Lys), arginina (R o Arg), histidina (H o His), ácido aspártico (D o Asp), ácido glutámico (E o Glu), asparagina (N o Asn), glutamina (Q o Gln), cisteína (C p Cis), metionina (M o Met), serina (S o Ser), metionina (M o Thr), serina (S o Ser) y treonina (T o Thr). Cuando un residuo puede ser ácido aspártico o asparagina, pueden usarse los símbolos Asx o B. Cuando un residuo puede ser ácido glutámico o glutamina, pueden usarse los símbolos Glx o Z. Las referencias al ácido aspártico incluyen aspartato, y al ácido glutámico incluyen glutamato, a menos que el contexto lo especifique de cualquier otra manera.

Una sustitución de aminoácidos "conservadora" es una sustitución de aminoácidos en la que un residuo de aminoácido se reemplaza con otro residuo de aminoácido de estructura química similar y que se espera que tenga poca influencia sobre la función, actividad u otras propiedades biológicas del polipéptido. Tales sustituciones conservadoras son adecuadamente sustituciones en las que un aminoácido dentro de los siguientes grupos se sustituye por otro residuo de aminoácido del mismo grupo, como se muestra en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1: Aminoácidos

Grupo	Residuo de aminoácido
Alifático no polar	Glicina
	Alanina
	Valina
	Metionina
	Leucina
	Isoleucina
Aromáticos	Fenilalanina
	Tirosina
	Triptófano
Polar no cargado	Serina
	Treonina
	Cisteína
	Prolina
	Asparagina
	Glutamina
Cargado negativamente	Aspartato
	Glutamato
Cargado positivamente	Lisina
	Arginina
	Histidina

Adecuadamente, un residuo de aminoácido hidrófobo es un aminoácido no polar. Más adecuadamente, un residuo de aminoácido hidrófobo se selecciona de V, I, L, M, F, W o C. En algunas modalidades, un residuo de aminoácido hidrófobo se selecciona de glicina, alanina, valina, metionina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, o triptófano. Adecuadamente, cualquier residuo en una secuencia que no

corresponda a los residuos proporcionados en una secuencia de referencia son sustituciones conservadoras con respecto a los residuos de la secuencia de referencia.

Como se usa en la presente descripción, la numeración de secuencias de polipéptidos y definiciones de CDR y FR (es decir, HCDR1, HCDR2, HCDR3, HFR1, HFR2, HFR3, HFR4, LCDR1, LCDR2, LCDR3, LFR1, LFR2, LFR3 y LFR4) son como se definen de acuerdo con el sistema de Kabat (Kabat *et al.*, 1991, incorporado en la presente descripción como referencia en su totalidad), a menos que se indique de cualquier otra manera. En un número limitado de modalidades específicas descritas en la presente descripción (derivadas del trabajo de sustitución de residuos realizado en el Ejemplo 7), se aplica un sistema de numeración distinto a Kabat para la definición de CDR y esto se especifica cuando se usa. Un residuo de aminoácido "correspondiente" entre una primera y segunda secuencia de polipéptidos es un residuo de aminoácido en una primera secuencia que comparte la misma posición de acuerdo con el sistema de Kabat con un residuo de aminoácido en una segunda secuencia, mientras que el residuo de aminoácido en la segunda secuencia puede diferir en identidad del primero. Adecuadamente, los residuos correspondientes compartirán el mismo número (y letra) si el marco y las CDR tienen la misma longitud de acuerdo con la definición de Kabat. La alineación puede lograrse manualmente o mediante el uso, por ejemplo, de un algoritmo de computadora conocido

para el alineamiento de secuencias, tal como NCBI BLAST v2.0 (BLASTP o BLASTN) usando configuraciones estándar.

Las referencias en la presente descripción a un "epítopo" se refieren a la porción de la diana que se une por el polipéptido, anticuerpo o fragmento de este. Los epítopos pueden denominarse también "determinantes antigénicos". Un anticuerpo une "esencialmente el mismo epítopo" como otro anticuerpo cuando ambos reconocen epítopos idénticos o estéricamente superpuestos. Los métodos usados comúnmente para determinar si dos anticuerpos que se unen a epítopos idénticos o superpuestos son ensayos de competencia, lo que pueden configurarse en una cantidad de formatos diferentes (*p. ej.*, placas de pocillos que usan etiquetas radioactivas o enzimáticas, o citometría de flujo en células que expresan antígeno) usando el antígeno etiquetado o anticuerpo etiquetado. Un anticuerpo se une "al mismo epítopo" como otro anticuerpo cuando ambos reconocen epítopos idénticos (es decir, todos los puntos de contacto entre el antígeno y el anticuerpo son iguales). Por ejemplo, un anticuerpo puede unirse al mismo epítopo como otro anticuerpo cuando todos los puntos de contacto en una región especificada de un antígeno se identifican como iguales con la ayuda de un método de caracterización tal como MS acoplado por enlace transversal anticuerpo/antígeno, HDX, cristalografía de rayos X, crio-EM, o mutagénesis.

Además, con la ayuda de tales métodos de caracterización, es posible también caracterizar anticuerpos que se unen esencialmente al mismo epítipo al reconocer algunos, pero no todos los puntos de contacto idénticos.

5 Específicamente, tales anticuerpos pueden compartir una cantidad suficiente de puntos de contacto idénticos en una región antigénica especificada para suministrar un efecto técnico ampliamente equivalente y/o una selectividad de interacción de antígeno equivalente. Además, en algunos casos

10 por los cuales los anticuerpos reconocen esencialmente el mismo epítipo y confieren un efecto técnico ampliamente equivalente y/o una selectividad de interacción, puede ser también útil definir la superficie de unión al epítipo por la totalidad de los contactos de antígeno que incluyen el

15 punto de contacto del antígeno más N-terminal hasta el punto de contacto del antígeno más C-terminal.

Los epítopos que se encuentran en dianas de proteínas pueden definirse como "epítopos lineales" o "epítopos conformacionales". Los epítopos lineales se forman

20 mediante una secuencia continua de aminoácidos en un antígeno de proteína. Los epítopos conformacionales se forman de aminoácidos que son discontinuos en la secuencia de proteínas, pero que se juntan tras el plegamiento de la proteína en su estructura tridimensional.

25 Se pretende que el término "vector", tal como se usa en la presente descripción, se refiere a una molécula

de ácido nucleico capaz de transportar a otro ácido nucleico al cual se ha enlazado. Un tipo de vector es un "plásmido", que se refiere a un bucle de ADN bicatenario circular al que pueden ligarse segmentos de ADN adicionales. Otro tipo de vector es un vector viral, en donde pueden ligarse segmentos de ADN adicionales al genoma viral. Ciertos vectores son capaces de replicarse de forma autónoma en una célula huésped en la que se introducen (p. ej., vectores bacterianos que tienen un origen bacteriano de replicación y vectores episomales de mamíferos y levaduras). Otros vectores (p. ej., vectores de mamíferos no episomales) pueden integrarse al genoma de una célula huésped tras su introducción en la célula huésped, y de esta manera se replican junto con el genoma huésped. Además, ciertos vectores son capaces de dirigir la expresión de genes a los que están enlazados operativamente. Tales vectores se denominan en la presente descripción "vectores de expresión recombinante" (o simplemente "vectores de expresión"). En general, los vectores de expresión útiles en técnicas de ADN recombinante suelen adoptar la forma de plásmidos. En la presente especificación, "plásmido" y "vector" pueden usarse indistintamente ya que el plásmido es la forma de vector más comúnmente usada. Sin embargo, se pretende que la invención incluya otras formas de vectores de expresión, tales como vectores víricos (p. ej., retrovirus de

replicación defectuosa, adenovirus y virus adenoasociados), que sirven funciones equivalentes, y también sistemas de bacteriófagos y fagómidos. Se pretende que la expresión "célula huésped recombinante" (o
5 simplemente "célula huésped"), tal como se usa en la presente descripción, se refiere a una célula en la que se ha introducido un vector de expresión recombinante. Tales términos pretenden referirse no solo a la célula sujeto particular sino a la progenie de tal célula, por ejemplo,
10 cuando dicha progenie se emplea para elaborar una línea celular o banco celular que después se almacena, proporciona, vende, transfiere o emplea opcionalmente para fabricar un polipéptido, un anticuerpo o un fragmento de este como se describe en la presente descripción.

15 Las referencias a "sujeto", "paciente" o "individuo" se refieren a un sujeto, en particular un sujeto mamífero, que se tratará. Los sujetos mamíferos incluyen seres humanos, primates no humanos, animales de granja (tales como vacas), animales deportivos, o animales de
20 mascotas, tales como perros, gatos, cobayos, conejos, ratas o ratones. En algunas modalidades, el sujeto es un ser humano o un ratón. Más adecuadamente, el sujeto es un ser humano.

El término "cantidad suficiente" significa una cantidad suficiente para producir un efecto deseado. El
25 término "cantidad terapéuticamente efectiva" es una cantidad que es efectiva para mejorar un síntoma de una

enfermedad o trastorno. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede ser una "cantidad profilácticamente efectiva" ya que la profilaxis puede considerarse terapia.

Una enfermedad o trastorno se "mejora" si la
5 gravedad de un signo o síntoma de la enfermedad o trastorno, la frecuencia con la que un sujeto experimenta tal signo o síntoma, o ambos, se reduce.

Como se usa en la presente descripción, "tratar una enfermedad o trastorno" significa reducir la
10 frecuencia y/o gravedad de al menos un signo o síntoma de la enfermedad o trastorno experimentado por un sujeto.

"Inflamación" se refiere a un desencadenamiento crónico o agudo del sistema inmunitario que resulta en una célula inflamada, tipo celular, tejido, u órgano.

15 "Fibrosis" se refiere a la cicatrización patológica de heridas, en donde el tejido conectivo reemplaza el tejido normal, lo que provoca la remodelación del tejido y la formación de tejido cicatricial.

Como se usa en la presente descripción, el
20 término "aproximadamente" incluye hasta e incluso 10 % más y hasta e incluso 10 % menos que el valor especificado, adecuadamente hasta e incluso 5 % más y hasta e incluso 5 % menos que el valor especificado, especialmente el valor especificado. El término "entre" incluye los valores de
25 los límites especificados.

"Potencia" es una medida de la actividad de un agente terapéutico expresado en términos de la cantidad requerida para producir un efecto de intensidad dada. Un agente altamente potente evoca una mayor respuesta a bajas concentraciones en comparación con un agente de potencia más baja que evoca una respuesta menor a bajas concentraciones. La potencia es una función de afinidad y eficacia. La eficacia se refiere a la capacidad del agente terapéutico para producir una respuesta biológica tras la unión a una diana y la magnitud cuantitativa de esta respuesta. El término concentración efectiva máxima media (EC50, por sus siglas en inglés) se refiere a la concentración de un agente terapéutico que causa una respuesta a la mitad entre el valor inicial y el máximo después de un tiempo de exposición especificado. El agente terapéutico puede causar inhibición o estimulación. Se usa comúnmente, y se usa en la presente descripción, como una medida de la potencia.

Polipéptidos que se unen al LPAR1

Se dice que los polipéptidos son polipéptidos de unión cuando contienen uno o más tramos de residuos de aminoácidos que forman un sitio de unión al antígeno, capaces de unirse a un epítipo en un antígeno diana con una afinidad (expresada adecuadamente como un valor K_D , un valor K_a , una tasa k_{activa} y/o una tasa k_{inactiva} , como se describe además en la presente descripción). El

'polipéptido de unión' y el 'polipéptido de unión al antígeno' se usan como sinónimos en la presente descripción, al igual que los términos 'se une al LPAR1' y 'anti-LPAR1'. Un polipéptido de unión es adecuadamente
5 capaz de ejercer un efecto farmacológico beneficioso tras la administración a un sujeto. Adecuadamente, el polipéptido agoniza, agoniza inversamente, antagoniza o neutraliza, al LPAR1. En algunas modalidades el polipéptido puede agonizar inversamente al LPAR1. En
10 algunas modalidades, el polipéptido puede unirse a la superficie externa del LPAR1, es decir, la región extracelular del LPAR1.

Los polipéptidos de unión al LPAR1 pueden incluir anticuerpos (que se describen adicionalmente a
15 continuación), anticuerpos modificados para comprender regiones de unión adicionales, miméticos de anticuerpos y fragmentos de anticuerpos de unión al antígeno (que se describen adicionalmente a continuación). Los polipéptidos de unión adicionales pueden incluir, por ejemplo, DAR Pins
20 (Binz et al. 2003), Affimers™, Fynomers™, Centyrins, Nanofitins® y péptidos cíclicos.

Anticuerpos y fragmentos de estos

El polipéptido es preferentemente un anticuerpo
25 o fragmento de este.

Un anticuerpo o inmunoglobulina (Ig) convencional es una proteína que comprende cuatro cadenas de polipéptidos: dos cadenas pesadas (H, o HC, por sus siglas en inglés) y dos cadenas ligeras (L, o LC, por sus siglas en inglés). Cada cadena se divide en una región constante y una región variable. La región variable de cadena pesada (H) se abrevia en la presente descripción como región VH, y la región variable de cadena ligera (L) se abrevia en la presente descripción como región VL. Estos dominios, dominios relacionados con estos y dominios derivados de estos, se denominan en la presente descripción dominios variables. Las regiones (o 'dominios') VH y VL pueden subdividirse además en regiones de hipervariabilidad, denominadas "regiones determinantes de la complementariedad" (las "CDR", por sus siglas en inglés), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas "regiones marco" (las "FR", por sus siglas en inglés). Las regiones determinantes de la complementariedad y el marco se han definido precisamente (Kabat *et al* 1991, incorporado en la presente descripción como referencia en su totalidad). En un anticuerpo convencional, cada región VH y VL se compone de tres CDR y cuatro FR, dispuestas desde el amino-extremo hasta el carboxi-extremo en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Las CDR de la región VH y las FR se denominan HCDR1, HCDR2, HCDR3, HFR1, HFR2, HFR3 y HFR4. Las CDR de la región VL y

las FR se denominan LCDR1, LCDR2, LCDR3, LFR1, LFR2, LFR3 y LFR4. El tetrámero de anticuerpo convencional de dos cadenas de inmunoglobulina pesada y dos cadenas de inmunoglobulina ligera se forma con las cadenas pesada y ligera de inmunoglobulina interconectadas por, p. ej., enlaces de disulfuro, y las cadenas pesadas conectadas de manera similar. La región constante de cadena pesada incluye tres dominios, CH1, CH2 y CH3. La región constante de cadena ligera está compuesta por un dominio, CL. El dominio variable de las cadenas pesadas y el dominio variable de las cadenas ligeras son dominios de unión que interactúan con un antígeno. Las regiones constantes de los anticuerpos típicamente median la unión del anticuerpo a los tejidos o factores huésped, que incluye varias células del sistema inmunitario (p. ej., células efectoras) y el primer componente (C1q) del sistema de complemento clásico.

Un fragmento de un anticuerpo (que puede denominarse también "fragmento de anticuerpo", "fragmento de inmunoglobulina", "fragmento de unión al antígeno" o "polipéptido de unión al antígeno") como se usa en la presente descripción se relaciona con una porción de un anticuerpo que se une específicamente a la diana (p. ej., una molécula en la que una o más cadenas de inmunoglobulina no son de longitud completa, pero que se une específicamente a la diana). Los ejemplos de fragmentos de unión abarcados dentro del término fragmento de anticuerpo incluyen:

- (i) un fragmento Fab (un fragmento monovalente que consiste en los dominios VL, VH, CL y CH1);
- (ii) un fragmento $F(ab')_2$ (un fragmento bivalente que consiste en dos fragmentos Fab enlazados por un puente disulfuro en la región bisagra);
- (iii) un fragmento Fd (que consiste en los dominios VH y CH1);
- (iv) un fragmento Fv (que consiste en los dominios VL y VH de un solo grupo de un anticuerpo);
- (v) un fragmento variable monocatenario, scFv (que consiste en dominios VL y VH unidos, usando métodos recombinantes, mediante un enlazador sintético que les permite hacerse como una cadena de proteína única en la que las regiones VL y VH se emparejan para formar moléculas monovalentes);
- (vi) un VH (un dominio variable que consiste en un dominio VH);
- (vii) un VL (un dominio variable que consiste en un dominio VL);
- (viii) un anticuerpo de dominio (dAb, que consiste en el dominio VH o VL);

(ix) un minicuerpo (que consiste en un par de fragmentos scFv que se enlazan a través de dominios CH3); y

(x) un diacuerpo (que consiste en un dímero no covalente de fragmentos scFv que consisten en un dominio VH de un anticuerpo conectado por un pequeño enlazador de péptidos a un dominio VL de otro anticuerpo).

“Anticuerpo humano” se refiere a anticuerpos que tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. Los sujetos humanos suministrados con dichos anticuerpos humanos no generan respuestas de anticuerpos de especies cruzadas (por ejemplo, denominadas respuestas HAMA- anticuerpo humano-anti-ratón) para los aminoácidos primarios contenidos dentro de dichos anticuerpos. Dichos anticuerpos humanos pueden incluir residuos de aminoácidos que no estén codificados por secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana (p. ej., mutaciones introducidas por mutagénesis específica del sitio o aleatoria o mediante mutación somática), por ejemplo, en las CDR y en particular CDR3. Sin embargo, el término no pretende incluir anticuerpos en que las secuencias CDR derivadas de la línea germinal de otra especie de mamífero, tal como un ratón, se han injertado en secuencias marco humanas. Los anticuerpos humanos que se preparan, expresan,

crean o aíslan por medios recombinantes, tales como anticuerpos expresados usando un vector de expresión recombinante transfectado en una célula huésped, anticuerpos aislados de una genoteca de anticuerpos humanos
5 combinatorios recombinantes, anticuerpos aislados de un animal (p. ej., un ratón) que es transgénico para genes de inmunoglobulina humana o anticuerpos preparados, expresados, creados o aislados por cualquier otro medio que implica el empalme de secuencias de genes de
10 inmunoglobulina humana a otras secuencias de ADN, también pueden denominarse "anticuerpos humanos recombinantes".

Al sustituir al menos un residuo de aminoácido en la región marco de un dominio variable de inmunoglobulina no humana con el residuo correspondiente
15 de un dominio variable humano se denomina "humanización". La humanización de un dominio variable puede reducir la inmunogenicidad en seres humanos.

En una modalidad, el anticuerpo o fragmento de este es un scFv, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, dominio variable
20 (p. ej., VH o VL), diacuerpo, minicuerpo o anticuerpo de longitud completa. En una modalidad particular, el anticuerpo o fragmento de este es un scFv o un anticuerpo de longitud completa.

Los anticuerpos de la invención pueden ser de cualquier clase, p. ej., IgG, IgA, IgM, IgE, IgD, o
25 subclase de estos, y puede comprender una cadena ligera

kappa o lambda. En una modalidad, el anticuerpo es un anticuerpo IgG, por ejemplo, al menos una de subclases, IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4. En una modalidad, el anticuerpo es un IgG1. En una modalidad adicional, el anticuerpo puede estar en un formato, tal como un formato de IgG, que se ha modificado para conferir propiedades deseadas, tales como tener el Fc mutado para reducir la función efectora, extender la vida media, alterar la ADCC, o mejorar la estabilidad de la bisagra. Tales modificaciones son bien conocidas en la técnica y las modalidades ilustrativas se describen en la presente descripción. Por ejemplo, un anticuerpo o fragmento de este de la invención puede comprender una región constante de cadena pesada de IgG1 que comprende o consiste en una secuencia de aminoácidos de acuerdo con la sec. con núm. de ident.: 56. Adecuadamente, la región constante de cadena pesada comprende mutaciones para extender la vida media del anticuerpo *in vivo* como se describe en Booth et al. 2018, Borrok et al. 2017, Dall'Acqua et al. 2006, Dall'Acqua et al. 2002, Datta-Mannan et al. 2012, Hinton et al. 2004, Igawa et al. 2013, Ko et al. 2021, Lee CH et al. 2019, Lie et al. 2020, Mackness et al. 2019, Petkova et al. 2006, Robbie et al. 2013, Saunders 2019, Shields et al. 2001, Vaccaro et al. 2006, Vaccaro et al. 2005, Zalevsky et al. 2010, US2014/056879A1, US8088376B2, WO2006053301, WO2009086320 y WO2018035107 (todos incorporados como

referencia en la presente descripción para el propósito de las mutaciones de Fc descritas en la misma). Adecuadamente, la región constante de cadena pesada comprende mutaciones que mejoran el efector Fc como se describe en WO2004029207,
5 WO2004099249 y WO2006019447 (todas incorporadas como referencia en la presente descripción para el propósito de las mutaciones de Fc descritas en la misma).

Adecuadamente, la región constante de cadena pesada comprende uno o más de los siguientes residuos:

10 el residuo en la posición 250 es Q, el residuo en la posición 252 es Y, el residuo en la posición 252 es F, el residuo en la posición 252 es W, el residuo en la posición 252 es T, el residuo en la posición 253 es A, el residuo en
15 la posición 254 es T, el residuo en la posición 256 es E, el residuo en la posición 256 es S, el residuo en la posición 256 es R, el residuo en la posición 256 es Q, el residuo en la posición 256 es D, el residuo en la posición 259 es I, el
20 residuo en la posición 285 es D, el residuo en la posición 285 es N, el residuo en la posición 286 es D, el residuo en la posición 294 se ha eliminado, el residuo en la posición 307 es A, el residuo en la posición 307 es Q, el residuo
25 en la posición 307 es P, el residuo en la posición 307 es R, el residuo en la posición 307

es W, el residuo en la posición 308 es P, el
residuo en la posición 308 es F, el residuo en
la posición 309 es P, el residuo en la posición
309 es D, el residuo en la posición 309 es N, el
5 residuo en la posición 310 es A, el residuo en
la posición 311 es S, el residuo en la posición
311 es I, el residuo en la posición 311 es V, el
residuo en la posición 311 es H, el residuo en
la posición 315 es D, el residuo en la posición
10 378 es V, el residuo en la posición 380 es A, el
residuo en la posición 385 es R, el residuo en
la posición 385 es D, el residuo en la posición
385 es S, el residuo en la posición 385 es T, el
residuo en la posición 385 es H, el residuo en
15 la posición 385 es K, el residuo en la posición
385 es A, el residuo en la posición 385 es G, el
residuo en la posición 386 es T, el residuo en
la posición 386 es P, el residuo en la posición
386 es D, el residuo en la posición 386 es S, el
20 residuo en la posición 386 es K, el residuo en
la posición 386 es R, el residuo en la posición
386 es I, el residuo en la posición 386 es M, el
residuo en la posición 387 es R, el residuo en
la posición 387 es P, el residuo en la posición
25 387 es H, el residuo en la posición 387 es S, el
residuo en la posición 387 es T, el residuo en

la posición 387 es A, el residuo en la posición
389 es P, el residuo en la posición 389 es S, el
residuo en la posición 389 es N, el residuo en
la posición 428 es L, el residuo en la posición
5 433 es K, el residuo en la posición 433 es R, el
residuo en la posición 433 es S, el residuo en
la posición 433 es I, el residuo en la posición
433 es P, el residuo en la posición 433 es Q, el
residuo en la posición 434 es F, el residuo en
10 la posición 434 es H, el residuo en la posición
434 es Y, el residuo en la posición 434 es A, el
residuo en la posición 434 es S, el residuo en
la posición 435 es A, el residuo en la posición
436 es H, el residuo en la posición 436 es I o
15 el residuo en la posición 436 es V.

Más adecuadamente, la región constante de cadena
pesada comprende mutaciones en las posiciones 252, 254 y 256;
428 y 434; 433, 434 y 436; 428, 434 y 436; 252, 254, 256 y
322; y 309, 311 y 434; o variantes funcionales de estas. Más
20 adecuadamente, la región constante de cadena pesada comprende
mutaciones en las posiciones 252, 254 y 256; 428 y 434; 433,
434 y 436; 428, 434 y 436; 252, 254, 256 y 322; y 309, 311 y
434. Más adecuadamente, la región constante de cadena pesada
comprende las mutaciones M252Y, S254T y T256E o las
25 mutaciones M428L y N434S. Alternativamente, el anticuerpo
podría estar PEGilado para aumentar la vida media.

Alternativa o adicionalmente, la región constante de cadena pesada puede comprender mutaciones de silenciamiento de Fc. Adecuadamente, la región constante de cadena pesada comprende las mutaciones L234A y L235A. Más
5 adecuadamente, la región constante de cadena pesada comprende las mutaciones L234A, L235A y P331S (LALAPS). Alternativamente, la región constante de cadena pesada comprende las mutaciones L234A, L235A y P239G (LALA PG). Alternativamente, la región constante de cadena pesada
10 comprende las mutaciones L235A y G237A (LAGA).

En consecuencia, en determinadas modalidades, el anticuerpo puede comprender las siguientes secuencias de polipéptidos combinadas de variable ligera (VL), constante ligera, variable pesada (VH) y constante pesada en las
15 combinaciones de anticuerpos 1 a 680 mostradas en la Tabla 2. Adecuadamente, el anticuerpo comprende dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras, en donde cada cadena pesada comprende (p. ej., consiste en) las secuencias de variable pesada (VH) y constante pesada de una combinación de anticuerpos de la
20 Tabla 2, y cada cadena ligera comprende (p. ej., consiste en) las secuencias de variable ligera (VL) y constante ligera de dicha combinación de anticuerpos de la Tabla 2.

Tabla 2: Combinaciones de anticuerpos 1 a 680 que
comprenden regiones variables de cadena pesada y ligera y
regiones constantes

Mutaciones	Combinación	Sec. con núm. de ident. de cadena pesada:	Sec. con núm. de ident. de cadena ligera:	VH Sec. con núm. de ident.:	VL Sec. con núm. de ident.:
Tipo salvaje	1	1375	57	37	38
	2	1375	57	36	38
	3	1375	57	102	99
	4	1375	57	102	104
	5	1375	57	36	99
L234A y L235A (LALA)	6	1235	57	37	38
	7	1235	57	36	38
	8	1235	57	102	99
	9	1235	57	102	104
	10	1235	57	36	99
L234A, L235A y P331S (LALA PS)	11	56	57	37	38
	12	56	57	36	38
	13	56	57	102	99
	14	56	57	102	104
	15	56	57	36	99
L234A, L235A y P329G (LALA PG)	16	1376	57	37	38
	17	1376	57	36	38
	18	1376	57	102	99
	19	1376	57	102	104
	20	1376	57	36	99
L235A y G237A (LAGA)	21	1377	57	37	38
	22	1377	57	36	38
	23	1377	57	102	99
	24	1377	57	102	104
	25	1377	57	36	99
M252Y, S254T y T256E	26	1237	57	37	38
	27	1237	57	36	38
	28	1237	57	102	99
	29	1237	57	102	104
	30	1237	57	36	99
M252Y, S254T, T256E, LALA	31	1238	57	37	38
	32	1238	57	36	38
	33	1238	57	102	99
	34	1238	57	102	104

Mutaciones	Combinación	Sec. con núm. de ident. de cadena pesada:	Sec. con núm. de ident. de cadena ligera:	VH Sec. con núm. de ident.:	VL Sec. con núm. de ident.:
	35	1238	57	36	99
M252Y, S254T, T256E, LALA PS	36	1239	57	37	38
	37	1239	57	36	38
	38	1239	57	102	99
	39	1239	57	102	104
	40	1239	57	36	99
M252Y, S254T, T256E, LALA PG	41	1240	57	37	38
	42	1240	57	36	38
	43	1240	57	102	99
	44	1240	57	102	104
	45	1240	57	36	99
M252Y, S254T, T256E, LAGA	46	1241	57	37	38
	47	1241	57	36	38
	48	1241	57	102	99
	49	1241	57	102	104
	50	1241	57	36	99
H433K, N434F	51	1242	57	37	38
	52	1242	57	36	38
	53	1242	57	102	99
	54	1242	57	102	104
	55	1242	57	36	99
H433K, N434F, LALA	56	1243	57	37	38
	57	1243	57	36	38
	58	1243	57	102	99
	59	1243	57	102	104
	60	1243	57	36	99
H433K, N434F, LALA PS	61	1244	57	37	38
	62	1244	57	36	38
	63	1244	57	102	99
	64	1244	57	102	104
	65	1244	57	36	99
H433K, N434F, LALA PG	66	1245	57	37	38
	67	1245	57	36	38
	68	1245	57	102	99
	69	1245	57	102	104
	70	1245	57	36	99
H433K, N434F, LAGA	71	1246	57	37	38
	72	1246	57	36	38
	73	1246	57	102	99
	74	1246	57	102	104
	75	1246	57	36	99

Mutaciones	Combinación	Sec. con núm. de ident. de cadena pesada:	Sec. con núm. de ident. de cadena ligera:	VH Sec. con núm. de ident.:	VL Sec. con núm. de ident.:
H433K, N434F, Y436H	76	1247	57	37	38
	77	1247	57	36	38
	78	1247	57	102	99
	79	1247	57	102	104
	80	1247	57	36	99
H433K, N434F, Y436H, LALA	81	1248	57	37	38
	82	1248	57	36	38
	83	1248	57	102	99
	84	1248	57	102	104
	85	1248	57	36	99
H433K, N434F, Y436H, LALA PS	86	1249	57	37	38
	87	1249	57	36	38
	88	1249	57	102	99
	89	1249	57	102	104
	90	1249	57	36	99
H433K, N434F, Y436H, LALA PG	91	1250	57	37	38
	92	1250	57	36	38
	93	1250	57	102	99
	94	1250	57	102	104
	95	1250	57	36	99
H433K, N434F, Y436H, LAGA	96	1251	57	37	38
	97	1251	57	36	38
	98	1251	57	102	99
	99	1251	57	102	104
	100	1251	57	36	99
M252Y, S254T, T256E, H433K, N434F	101	1252	57	37	38
	102	1252	57	36	38
	103	1252	57	102	99
	104	1252	57	102	104
	105	1252	57	36	99
M252Y, S254T, T256E, H433K, N434F, LALA	106	1253	57	37	38
	107	1253	57	36	38
	108	1253	57	102	99
	109	1253	57	102	104
	110	1253	57	36	99
M252Y, S254T, T256E, H433K, N434F, LALA PS	111	1254	57	37	38
	112	1254	57	36	38
	113	1254	57	102	99
	114	1254	57	102	104
	115	1254	57	36	99
	116	1255	57	37	38

Mutaciones	Combinación	Sec. con núm. de ident. de cadena pesada:	Sec. con núm. de ident. de cadena ligera:	VH Sec. con núm. de ident.:	VL Sec. con núm. de ident.:
M252Y, S254T, T256E, H433K, N434F, LALA PG	117	1255	57	36	38
	118	1255	57	102	99
	119	1255	57	102	104
	120	1255	57	36	99
M252Y, S254T, T256E, H433K, N434F, LAGA	121	1256	57	37	38
	122	1256	57	36	38
	123	1256	57	102	99
	124	1256	57	102	104
	125	1256	57	36	99
M252Y, S254T, T256E, H433K, N434F, Y436H	126	1257	57	37	38
	127	1257	57	36	38
	128	1257	57	102	99
	129	1257	57	102	104
	130	1257	57	36	99
M252Y, S254T, T256E, H433K, N434F, Y436H, LALA	131	1258	57	37	38
	132	1258	57	36	38
	133	1258	57	102	99
	134	1258	57	102	104
	135	1258	57	36	99
M252Y, S254T, T256E, H433K, N434F, Y436H, LALA PS	136	1259	57	37	38
	137	1259	57	36	38
	138	1259	57	102	99
	139	1259	57	102	104
	140	1259	57	36	99
M252Y, S254T, T256E, H433K, N434F, Y436H, LALA PG	141	1260	57	37	38
	142	1260	57	36	38
	143	1260	57	102	99
	144	1260	57	102	104
	145	1260	57	36	99
M252Y, S254T, T256E, H433K, N434F, Y436H, LAGA	146	1261	57	37	38
	147	1261	57	36	38
	148	1261	57	102	99
	149	1261	57	102	104
	150	1261	57	36	99
M428L, N434S	151	1262	57	37	38
	152	1262	57	36	38
	153	1262	57	102	99
	154	1262	57	102	104
	155	1262	57	36	99
M428L, N434S, LALA	156	1263	57	37	38
	157	1263	57	36	38

Mutaciones	Combinación	Sec. con núm. de ident. de cadena pesada:	Sec. con núm. de ident. de cadena ligera:	VH Sec. con núm. de ident.:	VL Sec. con núm. de ident.:
	158	1263	57	102	99
	159	1263	57	102	104
	160	1263	57	36	99
M428L, N434S, LALA PS	161	1264	57	37	38
	162	1264	57	36	38
	163	1264	57	102	99
	164	1264	57	102	104
	165	1264	57	36	99
M428L, N434S, LALA PG	166	1265	57	37	38
	167	1265	57	36	38
	168	1265	57	102	99
	169	1265	57	102	104
	170	1265	57	36	99
M428L, N434S, LAGA	171	1266	57	37	38
	172	1266	57	36	38
	173	1266	57	102	99
	174	1266	57	102	104
	175	1266	57	36	99
T250Q, M428L	176	1267	57	37	38
	177	1267	57	36	38
	178	1267	57	102	99
	179	1267	57	102	104
	180	1267	57	36	99
T250Q, M428L, LALA	181	1268	57	37	38
	182	1268	57	36	38
	183	1268	57	102	99
	184	1268	57	102	104
	185	1268	57	36	99
T250Q, M428L, LALA PS	186	1269	57	37	38
	187	1269	57	36	38
	188	1269	57	102	99
	189	1269	57	102	104
	190	1269	57	36	99
T250Q, M428L, LALA PG	191	1270	57	37	38
	192	1270	57	36	38
	193	1270	57	102	99
	194	1270	57	102	104
	195	1270	57	36	99
T250Q, M428L, LAGA	196	1271	57	37	38
	197	1271	57	36	38
	198	1271	57	102	99

Mutaciones	Combinación	Sec. con núm. de ident. de cadena pesada:	Sec. con núm. de ident. de cadena ligera:	VH Sec. con núm. de ident.:	VL Sec. con núm. de ident.:
	199	1271	57	102	104
	200	1271	57	36	99
T307A, E380A, N434A	201	1272	57	37	38
	202	1272	57	36	38
	203	1272	57	102	99
	204	1272	57	102	104
	205	1272	57	36	99
T307A, E380A, N434A, LALA	206	1273	57	37	38
	207	1273	57	36	38
	208	1273	57	102	99
	209	1273	57	102	104
	210	1273	57	36	99
T307A, E380A, N434A, LALA PS	211	1274	57	37	38
	212	1274	57	36	38
	213	1274	57	102	99
	214	1274	57	102	104
	215	1274	57	36	99
T307A, E380A, N434A, LALA PG	216	1275	57	37	38
	217	1275	57	36	38
	218	1275	57	102	99
	219	1275	57	102	104
	220	1275	57	36	99
T307A, E380A, N434A, LAGA	221	1276	57	37	38
	222	1276	57	36	38
	223	1276	57	102	99
	224	1276	57	102	104
	225	1276	57	36	99
V308P	226	1277	57	37	38
	227	1277	57	36	38
	228	1277	57	102	99
	229	1277	57	102	104
	230	1277	57	36	99
V308P, LALA	231	1278	57	37	38
	232	1278	57	36	38
	233	1278	57	102	99
	234	1278	57	102	104
	235	1278	57	36	99
V308P, LALA PS	236	1279	57	37	38
	237	1279	57	36	38
	238	1279	57	102	99
	239	1279	57	102	104

Mutaciones	Combinación	Sec. con núm. de ident. de cadena pesada:	Sec. con núm. de ident. de cadena ligera:	VH Sec. con núm. de ident.:	VL Sec. con núm. de ident.:
	240	1279	57	36	99
V308P, LALA PG	241	1280	57	37	38
	242	1280	57	36	38
	243	1280	57	102	99
	244	1280	57	102	104
	245	1280	57	36	99
V308P, LAGA	246	1281	57	37	38
	247	1281	57	36	38
	248	1281	57	102	99
	249	1281	57	102	104
	250	1281	57	36	99
H285D, T307Q, A378V	251	1282	57	37	38
	252	1282	57	36	38
	253	1282	57	102	99
	254	1282	57	102	104
	255	1282	57	36	99
H285D, T307Q, A378V, LALA	256	1283	57	37	38
	257	1283	57	36	38
	258	1283	57	102	99
	259	1283	57	102	104
	260	1283	57	36	99
H285D, T307Q, A378V, LALA PS	261	1284	57	37	38
	262	1284	57	36	38
	263	1284	57	102	99
	264	1284	57	102	104
	265	1284	57	36	99
H285D, T307Q, A378V, LALA PG	266	1285	57	37	38
	267	1285	57	36	38
	268	1285	57	102	99
	269	1285	57	102	104
	270	1285	57	36	99
H285D, T307Q, A378V, LAGA	271	1286	57	37	38
	272	1286	57	36	38
	273	1286	57	102	99
	274	1286	57	102	104
	275	1286	57	36	99
L309D, Q311H, N434S	276	1287	57	37	38
	277	1287	57	36	38
	278	1287	57	102	99
	279	1287	57	102	104
	280	1287	57	36	99

Mutaciones	Combinación	Sec. con núm. de ident. de cadena pesada:	Sec. con núm. de ident. de cadena ligera:	VH Sec. con núm. de ident.:	VL Sec. con núm. de ident.:
L309D, Q311H, N434S, LALA	281	1288	57	37	38
	282	1288	57	36	38
	283	1288	57	102	99
	284	1288	57	102	104
	285	1288	57	36	99
L309D, Q311H, N434S, LALA PS	286	1289	57	37	38
	287	1289	57	36	38
	288	1289	57	102	99
	289	1289	57	102	104
	290	1289	57	36	99
L309D, Q311H, N434S, LALA PG	291	1290	57	37	38
	292	1290	57	36	38
	293	1290	57	102	99
	294	1290	57	102	104
	295	1290	57	36	99
L309D, Q311H, N434S, LAGA	296	1291	57	37	38
	297	1291	57	36	38
	298	1291	57	102	99
	299	1291	57	102	104
	300	1291	57	36	99
I253A, H310A, H435A	301	1292	57	37	38
	302	1292	57	36	38
	303	1292	57	102	99
	304	1292	57	102	104
	305	1292	57	36	99
I253A, H310A, H435A, LALA	306	1293	57	37	38
	307	1293	57	36	38
	308	1293	57	102	99
	309	1293	57	102	104
	310	1293	57	36	99
I253A, H310A, H435A, LALA PS	311	1294	57	37	38
	312	1294	57	36	38
	313	1294	57	102	99
	314	1294	57	102	104
	315	1294	57	36	99
I253A, H310A, H435A, LALA PG	316	1295	57	37	38
	317	1295	57	36	38
	318	1295	57	102	99
	319	1295	57	102	104
	320	1295	57	36	99
	321	1296	57	37	38

Mutaciones	Combinación	Sec. con núm. de ident. de cadena pesada:	Sec. con núm. de ident. de cadena ligera:	VH Sec. con núm. de ident.:	VL Sec. con núm. de ident.:
I253A, H310A, H435A, LAGA	322	1296	57	36	38
	323	1296	57	102	99
	324	1296	57	102	104
	325	1296	57	36	99
N434S, Q311I	326	1297	57	37	38
	327	1297	57	36	38
	328	1297	57	102	99
	329	1297	57	102	104
	330	1297	57	36	99
N434S, Q311I, LALA	331	1298	57	37	38
	332	1298	57	36	38
	333	1298	57	102	99
	334	1298	57	102	104
	335	1298	57	36	99
N434S, Q311I, LALA PS	336	1299	57	37	38
	337	1299	57	36	38
	338	1299	57	102	99
	339	1299	57	102	104
	340	1299	57	36	99
N434S, Q311I, LALA PG	341	1300	57	37	38
	342	1300	57	36	38
	343	1300	57	102	99
	344	1300	57	102	104
	345	1300	57	36	99
N434S, Q311I, LAGA	346	1301	57	37	38
	347	1301	57	36	38
	348	1301	57	102	99
	349	1301	57	102	104
	350	1301	57	36	99
N434S, Q311V	351	1302	57	37	38
	352	1302	57	36	38
	353	1302	57	102	99
	354	1302	57	102	104
	355	1302	57	36	99
N434S, Q311V, LALA	356	1303	57	37	38
	357	1303	57	36	38
	358	1303	57	102	99
	359	1303	57	102	104
	360	1303	57	36	99
N434S, Q311V, LALA PS	361	1304	57	37	38
	362	1304	57	36	38

Mutaciones	Combinación	Sec. con núm. de ident. de cadena pesada:	Sec. con núm. de ident. de cadena ligera:	VH Sec. con núm. de ident.:	VL Sec. con núm. de ident.:
	363	1304	57	102	99
	364	1304	57	102	104
	365	1304	57	36	99
N434S, Q311V, LALA PG	366	1305	57	37	38
	367	1305	57	36	38
	368	1305	57	102	99
	369	1305	57	102	104
	370	1305	57	36	99
N434S, Q311V, LAGA	371	1306	57	37	38
	372	1306	57	36	38
	373	1306	57	102	99
	374	1306	57	102	104
	375	1306	57	36	99
N434S, Y436I	376	1307	57	37	38
	377	1307	57	36	38
	378	1307	57	102	99
	379	1307	57	102	104
	380	1307	57	36	99
N434S, Y436I, LALA	381	1308	57	37	38
	382	1308	57	36	38
	383	1308	57	102	99
	384	1308	57	102	104
	385	1308	57	36	99
N434S, Y436I, LALA PS	386	1309	57	37	38
	387	1309	57	36	38
	388	1309	57	102	99
	389	1309	57	102	104
	390	1309	57	36	99
N434S, Y436I, LALA PG	391	1310	57	37	38
	392	1310	57	36	38
	393	1310	57	102	99
	394	1310	57	102	104
	395	1310	57	36	99
N434S, Y436I, LAGA	396	1311	57	37	38
	397	1311	57	36	38
	398	1311	57	102	99
	399	1311	57	102	104
	400	1311	57	36	99
N434S, Y436V	401	1312	57	37	38
	402	1312	57	36	38
	403	1312	57	102	99

Mutaciones	Combinación	Sec. con núm. de ident. de cadena pesada:	Sec. con núm. de ident. de cadena ligera:	VH Sec. con núm. de ident.:	VL Sec. con núm. de ident.:
	404	1312	57	102	104
	405	1312	57	36	99
N434S, Y436V, LALA	406	1313	57	37	38
	407	1313	57	36	38
	408	1313	57	102	99
	409	1313	57	102	104
	410	1313	57	36	99
N434S, Y436V, LALA PS	411	1314	57	37	38
	412	1314	57	36	38
	413	1314	57	102	99
	414	1314	57	102	104
	415	1314	57	36	99
N434S, Y436V, LALA PG	416	1315	57	37	38
	417	1315	57	36	38
	418	1315	57	102	99
	419	1315	57	102	104
	420	1315	57	36	99
N434S, Y436V, LAGA	421	1316	57	37	38
	422	1316	57	36	38
	423	1316	57	102	99
	424	1316	57	102	104
	425	1316	57	36	99
N434A	426	1317	57	37	38
	427	1317	57	36	38
	428	1317	57	102	99
	429	1317	57	102	104
	430	1317	57	36	99
N434A, LALA	431	1318	57	37	38
	432	1318	57	36	38
	433	1318	57	102	99
	434	1318	57	102	104
	435	1318	57	36	99
N434A, LALA PS	436	1319	57	37	38
	437	1319	57	36	38
	438	1319	57	102	99
	439	1319	57	102	104
	440	1319	57	36	99
N434A, LALA PG	441	1320	57	37	38
	442	1320	57	36	38
	443	1320	57	102	99
	444	1320	57	102	104

Mutaciones	Combinación	Sec. con núm. de ident. de cadena pesada:	Sec. con núm. de ident. de cadena ligera:	VH Sec. con núm. de ident.:	VL Sec. con núm. de ident.:
	445	1320	57	36	99
N434A, LAGA	446	1321	57	37	38
	447	1321	57	36	38
	448	1321	57	102	99
	449	1321	57	102	104
	450	1321	57	36	99
M252Y, V308P, N434Y	451	1322	57	37	38
	452	1322	57	36	38
	453	1322	57	102	99
	454	1322	57	102	104
	455	1322	57	36	99
M252Y, V308P, N434Y, LALA	456	1323	57	37	38
	457	1323	57	36	38
	458	1323	57	102	99
	459	1323	57	102	104
	460	1323	57	36	99
M252Y, V308P, N434Y, LALA PS	461	1324	57	37	38
	462	1324	57	36	38
	463	1324	57	102	99
	464	1324	57	102	104
	465	1324	57	36	99
M252Y, V308P, N434Y, LALA PG	466	1325	57	37	38
	467	1325	57	36	38
	468	1325	57	102	99
	469	1325	57	102	104
	470	1325	57	36	99
M252Y, V308P, N434Y, LAGA	471	1326	57	37	38
	472	1326	57	36	38
	473	1326	57	102	99
	474	1326	57	102	104
	475	1326	57	36	99
L234F, L235Q, K322Q, M252Y, S254T, T256E	476	1327	57	37	38
	477	1327	57	36	38
	478	1327	57	102	99
	479	1327	57	102	104
	480	1327	57	36	99
E294delta/T307P/N434Y	481	1328	57	37	38
	482	1328	57	36	38
	483	1328	57	102	99
	484	1328	57	102	104
	485	1328	57	36	99

Mutaciones	Combinación	Sec. con núm. de ident. de cadena pesada:	Sec. con núm. de ident. de cadena ligera:	VH Sec. con núm. de ident.:	VL Sec. con núm. de ident.:
E294delta/T30 7P/N434Y, LALA	486	1329	57	37	38
	487	1329	57	36	38
	488	1329	57	102	99
	489	1329	57	102	104
	490	1329	57	36	99
E294delta/T30 7P/N434Y, LALA PS	491	1330	57	37	38
	492	1330	57	36	38
	493	1330	57	102	99
	494	1330	57	102	104
	495	1330	57	36	99
E294delta/T30 7P/N434Y, LALA PG	496	1331	57	37	38
	497	1331	57	36	38
	498	1331	57	102	99
	499	1331	57	102	104
	500	1331	57	36	99
E294delta/T30 7P/N434Y, LAGA	501	1332	57	37	38
	502	1332	57	36	38
	503	1332	57	102	99
	504	1332	57	102	104
	505	1332	57	36	99
T256N/A378V/S 383N/N434Y	506	1333	57	37	38
	507	1333	57	36	38
	508	1333	57	102	99
	509	1333	57	102	104
	510	1333	57	36	99
T256N/A378V/S 383N/N434Y, LALA	511	1334	57	37	38
	512	1334	57	36	38
	513	1334	57	102	99
	514	1334	57	102	104
	515	1334	57	36	99
T256N/A378V/S 383N/N434Y, LALA PS	516	1335	57	37	38
	517	1335	57	36	38
	518	1335	57	102	99
	519	1335	57	102	104
	520	1335	57	36	99
T256N/A378V/S 383N/N434Y, LALA PG	521	1336	57	37	38
	522	1336	57	36	38
	523	1336	57	102	99
	524	1336	57	102	104
	525	1336	57	36	99
	526	1337	57	37	38

Mutaciones	Combinación	Sec. con núm. de ident. de cadena pesada:	Sec. con núm. de ident. de cadena ligera:	VH Sec. con núm. de ident.:	VL Sec. con núm. de ident.:
T256N/A378V/S 383N/N434Y, LAGA	527	1337	57	36	38
	528	1337	57	102	99
	529	1337	57	102	104
	530	1337	57	36	99
E294delta	531	1338	57	37	38
	532	1338	57	36	38
	533	1338	57	102	99
	534	1338	57	102	104
	535	1338	57	36	99
E294delta LALA	536	1339	57	37	38
	537	1339	57	36	38
	538	1339	57	102	99
	539	1339	57	102	104
	540	1339	57	36	99
E294delta LALA PS	541	1340	57	37	38
	542	1340	57	36	38
	543	1340	57	102	99
	544	1340	57	102	104
	545	1340	57	36	99
E294delta LALA PG	546	1341	57	37	38
	547	1341	57	36	38
	548	1341	57	102	99
	549	1341	57	102	104
	550	1341	57	36	99
E294delta LAGA	551	1342	57	37	38
	552	1342	57	36	38
	553	1342	57	102	99
	554	1342	57	102	104
	555	1342	57	36	99
T256D/N286D/T 307R/Q311V/A3 78V	556	1343	57	37	38
	557	1343	57	36	38
	558	1343	57	102	99
	559	1343	57	102	104
	560	1343	57	36	99
T256D/N286D/T 307R/Q311V/A3 78V, LALA	561	1344	57	37	38
	562	1344	57	36	38
	563	1344	57	102	99
	564	1344	57	102	104
	565	1344	57	36	99
	566	1345	57	37	38
	567	1345	57	36	38

Mutaciones	Combinación	Sec. con núm. de ident. de cadena pesada:	Sec. con núm. de ident. de cadena ligera:	VH Sec. con núm. de ident.:	VL Sec. con núm. de ident.:
T256D/N286D/T307R/Q311V/A378V, LALA PS	568	1345	57	102	99
	569	1345	57	102	104
	570	1345	57	36	99
T256D/N286D/T307R/Q311V/A378V, LALA PG	571	1346	57	37	38
	572	1346	57	36	38
	573	1346	57	102	99
	574	1346	57	102	104
	575	1346	57	36	99
T256D/N286D/T307R/Q311V/A378V, LAGA	576	1347	57	37	38
	577	1347	57	36	38
	578	1347	57	102	99
	579	1347	57	102	104
	580	1347	57	36	99
T256D/T307Q	581	1348	57	37	38
	582	1348	57	36	38
	583	1348	57	102	99
	584	1348	57	102	104
	585	1348	57	36	99
T256D/T307Q, LALA	586	1349	57	37	38
	587	1349	57	36	38
	588	1349	57	102	99
	589	1349	57	102	104
	590	1349	57	36	99
T256D/T307Q, LALA PS	591	1350	57	37	38
	592	1350	57	36	38
	593	1350	57	102	99
	594	1350	57	102	104
	595	1350	57	36	99
T256D/T307Q, LALA PG	596	1351	57	37	38
	597	1351	57	36	38
	598	1351	57	102	99
	599	1351	57	102	104
	600	1351	57	36	99
T256D/T307Q, LAGA	601	1352	57	37	38
	602	1352	57	36	38
	603	1352	57	102	99
	604	1352	57	102	104
	605	1352	57	36	99
T256D/T307W	606	1353	57	37	38
	607	1353	57	36	38
	608	1353	57	102	99

Mutaciones	Combinación	Sec. con núm. de ident. de cadena pesada:	Sec. con núm. de ident. de cadena ligera:	VH Sec. con núm. de ident.:	VL Sec. con núm. de ident.:
	609	1353	57	102	104
	610	1353	57	36	99
T256D/T307W LALA	611	1354	57	37	38
	612	1354	57	36	38
	613	1354	57	102	99
	614	1354	57	102	104
	615	1354	57	36	99
T256D/T307W LALA PS	616	1355	57	37	38
	617	1355	57	36	38
	618	1355	57	102	99
	619	1355	57	102	104
	620	1355	57	36	99
T256D/T307W LALA PG	621	1356	57	37	38
	622	1356	57	36	38
	623	1356	57	102	99
	624	1356	57	102	104
	625	1356	57	36	99
T256D/T307W LAGA	626	1357	57	37	38
	627	1357	57	36	38
	628	1357	57	102	99
	629	1357	57	102	104
	630	1357	57	36	99
M252Y/T256D	631	1358	57	37	38
	632	1358	57	36	38
	633	1358	57	102	99
	634	1358	57	102	104
	635	1358	57	36	99
M252Y/T256D, LALA	636	1359	57	37	38
	637	1359	57	36	38
	638	1359	57	102	99
	639	1359	57	102	104
	640	1359	57	36	99
M252Y/T256D, LALA PS	641	1360	57	37	38
	642	1360	57	36	38
	643	1360	57	102	99
	644	1360	57	102	104
	645	1360	57	36	99
M252Y/T256D, LALA PG	646	1361	57	37	38
	647	1361	57	36	38
	648	1361	57	102	99
	649	1361	57	102	104

Mutaciones	Combinación	Sec. con núm. de ident. de cadena pesada:	Sec. con núm. de ident. de cadena ligera:	VH Sec. con núm. de ident.:	VL Sec. con núm. de ident.:
	650	1361	57	36	99
M252Y/T256D, LAGA	651	1362	57	37	38
	652	1362	57	36	38
	653	1362	57	102	99
	654	1362	57	102	104
	655	1362	57	36	99
T307Q/Q311V/A 378V	656	1363	57	37	38
	657	1363	57	36	38
	658	1363	57	102	99
	659	1363	57	102	104
	660	1363	57	36	99
T307Q/Q311V/A 378V, LALA	661	1364	57	37	38
	662	1364	57	36	38
	663	1364	57	102	99
	664	1364	57	102	104
	665	1364	57	36	99
T307Q/Q311V/A 378V, LALA PS	666	1365	57	37	38
	667	1365	57	36	38
	668	1365	57	102	99
	669	1365	57	102	104
	670	1365	57	36	99
T307Q/Q311V/A 378V, LALA PG	671	1366	57	37	38
	672	1366	57	36	38
	673	1366	57	102	99
	674	1366	57	102	104
	675	1366	57	36	99
T307Q/Q311V/A 378V, LAGA	676	1367	57	37	38
	677	1367	57	36	38
	678	1367	57	102	99
	679	1367	57	102	104
	680	1367	57	36	99

En modalidades adicionales, el anticuerpo puede comprender las secuencias de polipéptidos combinadas de constante pesada, variable pesada (VH), constante ligera y variable ligera (VL) en las combinaciones 1 a 25 como se muestra anteriormente en la Tabla 2, pero en donde la

región constante de cadena pesada comprende uno o más de los siguientes residuos:

5 el residuo en la posición 250 es Q, el residuo en la posición 252 es Y, el residuo en la posición 252 es F, el residuo en la posición 252 es W, el residuo en la posición 252 es T, el residuo en la posición 253 es A, el residuo en la posición 254 es T, el residuo en la posición 256 es E, el residuo en la posición 256 es S, el
10 residuo en la posición 256 es R, el residuo en la posición 256 es Q, el residuo en la posición 256 es D, el residuo en la posición 259 es I, el residuo en la posición 285 es D, el residuo en la posición 285 es N, el residuo en la posición
15 286 es D, el residuo en la posición 294 se ha eliminados, el residuo en la posición 307 es A, el residuo en la posición 307 es Q, el residuo en la posición 307 es P, el residuo en la posición 307 es R, el residuo en la posición 307
20 es W, el residuo en la posición 308 es P, el residuo en la posición 308 es F, el residuo en la posición 309 es P, el residuo en la posición 309 es D, el residuo en la posición 309 es N, el residuo en la posición 310 es A, el residuo en
25 la posición 311 es S, el residuo en la posición 311 es I, el residuo en la posición 311 es V, el

residuo en la posición 311 es H, el residuo en la posición 315 es D, el residuo en la posición 378 es V, el residuo en la posición 380 es A, el residuo en la posición 385 es R, el residuo en la posición 385 es D, el residuo en la posición 385 es S, el residuo en la posición 385 es T, el residuo en la posición 385 es H, el residuo en la posición 385 es K, el residuo en la posición 385 es A, el residuo en la posición 385 es G, el residuo en la posición 386 es T, el residuo en la posición 386 es P, el residuo en la posición 386 es D, el residuo en la posición 386 es S, el residuo en la posición 386 es K, el residuo en la posición 386 es R, el residuo en la posición 386 es I, el residuo en la posición 386 es M, el residuo en la posición 387 es R, el residuo en la posición 387 es P, el residuo en la posición 387 es H, el residuo en la posición 387 es S, el residuo en la posición 387 es T, el residuo en la posición 387 es A, el residuo en la posición 389 es P, el residuo en la posición 389 es S, el residuo en la posición 389 es N, el residuo en la posición 428 es L, el residuo en la posición 433 es K, el residuo en la posición 433 es R, el residuo en la posición 433 es S, el residuo en la posición 433 es I, el residuo en la posición

433 es P, el residuo en la posición 433 es Q, el
residuo en la posición 434 es F, el residuo en
la posición 434 es H, el residuo en la posición
434 es Y, el residuo en la posición 434 es A, el
5 residuo en la posición 434 es S, el residuo en
la posición 435 es A, el residuo en la posición
436 es H, el residuo en la posición 436 es I o
el residuo en la posición 436 es V.

En una modalidad, el anticuerpo o fragmento de
10 este comprende una secuencia de polipéptidos de cadena
pesada del N-terminal al C-terminal de la sec. con núm. de
ident.: 37 seguida de la sec. con núm. de ident.: 1239 y
una secuencia de polipéptidos de cadena ligera del N-
terminal al C-terminal de la sec. con núm. de ident.: 38
15 seguida de la sec. con núm. de ident.: 57. En una modalidad,
el anticuerpo o fragmento de este comprende una secuencia
de polipéptidos de cadena pesada del N-terminal al C-
terminal de la sec. con núm. de ident.: 36 seguida de la
sec. con núm. de ident.: 1239 y una secuencia de
20 polipéptidos de cadena ligera del N-terminal al C-terminal
de la sec. con núm. de ident.: 38 seguida de la sec. con
núm. de ident.: 57. En una modalidad, el anticuerpo o
fragmento de este comprende una secuencia de polipéptidos
de cadena pesada del N-terminal al C-terminal de la sec.
25 con núm. de ident.: 102 seguida de la sec. con núm. de
ident.: 1239 y una secuencia de polipéptidos de cadena

ligera del N-terminal al C-terminal de la sec. con núm. de
ident.: 99 seguida de la sec. con núm. de ident.: 57. En
una modalidad, el anticuerpo o fragmento de este comprende
una secuencia de polipéptidos de cadena pesada del N-
5 terminal al C-terminal de la sec. con núm. de ident.: 102
seguida de la sec. con núm. de ident.: 1239 y una secuencia
de polipéptidos de cadena ligera del N-terminal al C-
terminal de la sec. con núm. de ident.: 104 seguida de la
sec. con núm. de ident.: 57. En una modalidad, el anticuerpo
10 o fragmento de este comprende una secuencia de polipéptidos
de cadena pesada del N-terminal al C-terminal de la sec.
con núm. de ident.: 36 seguida de la sec. con núm. de
ident.: 1239 y una secuencia de polipéptidos de cadena
ligera del N-terminal al C-terminal de la sec. con núm. de
15 ident.: 99 seguida de la sec. con núm. de ident.: 57.

En una modalidad, el anticuerpo o fragmento de
este comprende una secuencia de polipéptidos de cadena
pesada del N-terminal al C-terminal de la sec. con núm. de
ident.: 37 seguida de la sec. con núm. de ident.: 1264 y
20 una secuencia de polipéptidos de cadena ligera del N-
terminal al C-terminal de la sec. con núm. de ident.: 38
seguida de la sec. con núm. de ident.: 57. En una modalidad,
el anticuerpo o fragmento de este comprende una secuencia
de polipéptidos de cadena pesada del N-terminal al C-
25 terminal de la sec. con núm. de ident.: 36 seguida de la
sec. con núm. de ident.: 1264 y una secuencia de

polipéptidos de cadena ligera del N-terminal al C-terminal de la sec. con núm. de ident.: 38 seguida de la sec. con núm. de ident.: 57. En una modalidad, el anticuerpo o fragmento de este comprende una secuencia de polipéptidos de cadena pesada del N-terminal al C-terminal de la sec. con núm. de ident.: 102 seguida de la sec. con núm. de ident.: 1264 y una secuencia de polipéptidos de cadena ligera del N-terminal al C-terminal de la sec. con núm. de ident.: 99 seguida de la sec. con núm. de ident.: 57. En una modalidad, el anticuerpo o fragmento de este comprende una secuencia de polipéptidos de cadena pesada del N-terminal al C-terminal de la sec. con núm. de ident.: 102 seguida de la sec. con núm. de ident.: 1264 y una secuencia de polipéptidos de cadena ligera del N-terminal al C-terminal de la sec. con núm. de ident.: 104 seguida de la sec. con núm. de ident.: 57. En una modalidad, el anticuerpo o fragmento de este comprende una secuencia de polipéptidos de cadena pesada del N-terminal al C-terminal de la sec. con núm. de ident.: 36 seguida de la sec. con núm. de ident.: 1264 y una secuencia de polipéptidos de cadena ligera del N-terminal al C-terminal de la sec. con núm. de ident.: 99 seguida de la sec. con núm. de ident.: 57.

Un anticuerpo anti-LPAR1 descrito en la presente descripción puede comprender, en algunas modalidades, una región constante Fc humana variante que se une al receptor Fc neonatal humano (FcRn) con mayor afinidad que la de la

región constante Fc humana nativa de la que se derivó la región constante Fc humana variante. Por ejemplo, la región constante Fc puede comprender una o más (p. ej., dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, u ocho o más) sustituciones de aminoácidos en relación con la región constante Fc humana nativa de la cual se derivó la región constante Fc humana variante. Las sustituciones pueden aumentar la afinidad de unión de un anticuerpo IgG que contiene la región constante Fc variante para FcRn a 6.0 de pH, mientras se mantiene la dependencia del pH de la interacción. Ver, p. ej., Hinton et al. (2004) *J Biol Chem* 279:6213-6216 y Datta-Mannan et al. (2007) *Drug Metab Dispos* 35:1-9. Los métodos para probar si una o más sustituciones en la región constante Fc de un anticuerpo aumentan la afinidad de la región constante Fc para FcRn a 6.0 de pH (mientras se mantiene la dependencia de pH de la interacción) se conocen en la técnica y se ilustran en los ejemplos de trabajo. Ver, p. ej., Datta-Mannan et al. (2007) *J Biol Chem* 282(3):1709-1717; publicación internacional núm. WO 98/23289; publicación internacional núm. WO 97/34631; y la patente de los EE. UU. núm. 6,277,375, cuyas descripciones se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad.

Las sustituciones que mejoran la afinidad de unión de una región constante Fc de anticuerpos para FcRn son conocidas en la técnica e incluyen, p. ej., (1) la sustitución triple M252Y/S254T/T256E descrita en

Dall'Acqua et al. (2006) *J Biol Chem* 281: 23514-23524; (2) las sustituciones M428L o T250Q/M428L descritas en Hinton et al. (2004) *J Biol Chem* 279:6213-6216 y Hinton et al. (2006) *J Immunol* 176:346-356; y (3) las sustituciones N434A o T307/E380A/N434A descritas en Petkova et al. (2006) *Int Immunol* 18(12):1759-69. Los pares de sustitución adicionales: P257I/Q311I, P257I/N434H, y D376V/N434H se describen en p. ej., Datta-Mannan et al. (2007) *J Biol Chem* 282(3):1709-1717, cuya descripción se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad.

En algunas modalidades, la región constante variante tiene una sustitución en el residuo de aminoácido 255 de EU por valina. En algunas modalidades, la región constante variante tiene una sustitución en el residuo de aminoácido 309 de EU por asparagina. En algunas modalidades, la región constante variante tiene una sustitución en el residuo de aminoácido 312 de EU por isoleucina. En algunas modalidades, la región constante variante tiene una sustitución en el residuo de aminoácido 386 de EU.

En algunas modalidades, la región constante Fc variante comprende no más de 30 (p. ej., no más de 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, nueve, ocho, siete, seis, cinco, cuatro, tres, o dos) sustituciones, inserciones, o delecciones de aminoácidos en relación con la región constante nativa de la que se deriva. En algunas modalidades, la región

constante Fc variante comprende una o más sustituciones de aminoácidos seleccionadas del grupo que consiste en: M252Y, S254T, T256E, N434S, M428L, V259I, T250I, y V308F. En algunas modalidades, la región constante Fc humana variante
5 comprende una metionina en la posición 428 y una asparagina en la posición 434, cada una en la numeración de EU. En algunas modalidades, la región constante Fc variante comprende una sustitución doble 428L/434S como se describe en, p. ej., la patente de los EE. UU. núm. 8,088,376.

10 En algunas modalidades, la región constante variante comprende una sustitución en la posición de aminoácido 237, 238, 239, 248, 250, 252, 254, 255, 256, 257, 258, 265, 270, 286, 289, 297, 298, 303, 305, 307, 308, 309, 311, 312, 314, 315, 317, 325, 332, 334, 360, 376, 380, 382,
15 384, 385, 386, 387, 389, 424, 428, 433, 434, o 436 (numeración de EU) en relación con la región constante Fc humana nativa. En algunas modalidades, la sustitución se selecciona del grupo que consiste en: metionina por glicina en la posición 237; alanina por prolina en la posición 238; lisina por serina
20 en la posición 239; isoleucina por lisina en la posición 248; alanina, fenilalanina, isoleucina, metionina, glutamina, serina, valina, triptófano, o tirosina por treonina en la posición 250; fenilalanina, triptófano, o tirosina por metionina en la posición 252; treonina por serina en la
25 posición 254; ácido glutámico por arginina en la posición 255; ácido aspártico, ácido glutámico, o glutamina por

treonina en la posición 256; alanina, glicina, isoleucina, leucina, metionina, asparagina, serina, treonina, o valina por prolina en la posición 257; histidina por ácido glutámico en la posición 258; alanina por ácido aspártico en la posición 265; fenilalanina por ácido aspártico en la posición 270; alanina, o ácido glutámico por asparagina en la posición 286; histidina por treonina en la posición 289; alanina por asparagina en la posición 297; glicina por serina en la posición 298; alanina por valina en la posición 303; alanina por valina en la posición 305; alanina, ácido aspártico, fenilalanina, glicina, histidina, isoleucina, lisina, leucina, metionina, asparagina, prolina, glutamina, arginina, serina, valina, triptófano, o tirosina por treonina en la posición 307; alanina, fenilalanina, isoleucina, leucina, metionina, prolina, glutamina, o treonina, por valina en la posición 308; alanina, ácido aspártico, ácido glutámico, prolina, o arginina por leucina o valina en la posición 309; alanina, histidina, o isoleucina por glutamina en la posición 311; alanina o histidina por ácido aspártico en la posición 312; lisina o arginina por leucina en la posición 314; alanina o histidina por asparagina en la posición 315; alanina por lisina en la posición 317; glicina por asparagina en la posición 325; valina por isoleucina en la posición 332; leucina por lisina en la posición 334; histidina por lisina en la posición 360; alanina por ácido aspártico en la posición 376; alanina por ácido glutámico en

la posición 380; alanina por ácido glutámico en la posición 382; alanina por asparagina o serina en la posición 384; ácido aspártico o histidina por glicina en la posición 385; prolina por glutamina en la posición 386; ácido glutámico por prolina en la posición 387; alanina o serina por asparagina en la posición 389; alanina por serina en la posición 424; alanina, ácido aspártico, fenilalanina, glicina, histidina, isoleucina, lisina, leucina, asparagina, prolina, glutamina, serina, treonina, valina, triptófano, o tirosina por metionina en la posición 428; lisina por histidina en la posición 433; alanina, fenilalanina, histidina, serina, triptófano, o tirosina por asparagina en la posición 434; e histidina por tirosina o fenilalanina en la posición 436, todas en la numeración de EU.

En una modalidad, el anticuerpo o fragmento de este es un anticuerpo humano o fragmento de este. Por lo tanto, el anticuerpo o fragmento de este puede derivarse de una secuencia de inmunoglobulina (Ig) humana. La CDR, el marco y/o la región constante del anticuerpo (o fragmento de este) pueden derivarse de una secuencia de Ig humana, en particular una secuencia de IgG humana. La CDR, el marco y/o la región constante pueden ser sustancialmente idénticas para una secuencia de Ig humana, en particular, una secuencia de IgG humana. Una ventaja de usar anticuerpos humanos es que tienen una inmunogenicidad baja o nula en humanos.

Un anticuerpo o fragmento de este también puede ser quimérico, por ejemplo, una quimera de anticuerpo humano-ratón.

Alternativamente, el anticuerpo o fragmento de este se deriva de una especie no humana, tal como un ratón. Tales anticuerpos no humanos pueden modificarse para aumentar su similitud con las variantes de anticuerpos producidas naturalmente en seres humanos, por lo tanto, el anticuerpo o fragmento de este puede humanizarse parcial o totalmente. Por lo tanto, en una modalidad, el anticuerpo o fragmento de este se humaniza. Adecuadamente, el anticuerpo o fragmento de este es un anticuerpo humano o fragmento de este.

En una modalidad, el anticuerpo o fragmento de este puede ser una "variante funcionalmente activa" que también incluye variantes alélicas de origen natural, así como mutantes o cualquier otra variante de origen no natural. Como se conoce en la técnica, una variante alélica es una forma alternativa de un (poli)péptido que se caracteriza por tener una sustitución, delección, o adición de uno o más aminoácidos que esencialmente no alteran la función biológica del polipéptido. A manera de ejemplo no limitante, dichas variantes funcionalmente activas pueden funcionar aun cuando los marcos que contienen las CDR se modifican, cuando las CDR mismas se modifican, cuando dichas CDR se injertan en marcos alternativos, o cuando se incorporan extensiones de N-terminal o C-terminal. Además, los dominios de unión que

contienen CDR pueden emparejarse con cadenas de pares diferentes tales como las compartidas con otro anticuerpo. Al compartir con las denominadas cadenas ligeras "comunes" o cadenas pesadas "comunes", dichos dominios de unión aún
5 pueden funcionar. Además, dichos dominios de unión pueden funcionar cuando se multimerizan.

Polipéptidos dirigidos a epítomos

En la presente descripción se proporcionan
10 polipéptidos que se unen a un epítomo del LPAR1. La unión del epítomo en LPAR1 en determinadas modalidades puede tener un efecto sobre la actividad de LPAR1, tal como prevenir o reducir la tasa de proteínas G que interactúan con LPAR1, y de esta manera afectar la inflamación, fibrosis,
15 proliferación y migración de células. El polipéptido puede tener un efecto de bloqueo mediante la prevención de la unión o interacción de otro anticuerpo o molécula (p. ej., LPA) o mediante la estabilización de una estructura de LPAR1 que evita la señalización corriente abajo (es decir, el efecto
20 de bloqueo puede no necesariamente ser al prevenir la interacción de otra molécula). Adecuadamente, los polipéptidos de la invención son específicos para LPAR1, y no se unen significativamente a otros antígenos.

La presente invención proporciona polipéptidos
25 que pueden unirse a una o más de las regiones 30-44, 106-120, 190-204 y 280-294 del LPAR1 de longitud completa

cuando se usa la numeración de UniProt Q92633 (sec. con
núm. de ident.: 65-68, Ejemplo 6).

En una modalidad, el polipéptido puede unirse a
uno o más, tales como dos, tres, cuatro, cinco, seis,
5 siete, ocho, nueve, diez o más residuos de aminoácidos
dentro de las regiones descritas.

El polipéptido no necesita unirse a todos los
aminoácidos dentro del rango definido. Por ejemplo, un
anticuerpo que se une a un epítipo que comprende residuos
10 de aminoácidos dentro de la región de aminoácidos 30-44 de
la sec. con núm. de ident.: 62 (UniProt Q92633), solo puede
unirse con uno o más de los residuos de aminoácidos en
dicho rango, *p. ej.*, los residuos de aminoácidos en cada
extremo del rango (*es decir*, los aminoácidos 30 y 44), que
15 incluyen opcionalmente aminoácidos dentro del rango (*es
decir*, aminoácidos 32, 34, 36, 38 y 40).

Adecuadamente el polipéptido se une a un epítipo
del LPAR1 que comprende al menos uno de los aminoácidos 30-
44 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.:
20 62), tal como que comprende los aminoácidos 35 y 36 del
LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62)
y/o que comprende los aminoácidos 37 y 38 del LPAR1 de
longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62) y/o que
comprende los aminoácidos 32, 39, 40 y 41 del LPAR1 de
25 longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).
Adecuadamente, el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1

que comprende al menos dos, tal como al menos tres, tal como al menos cuatro, tal como al menos cinco, tal como al menos diez, tal como todos los aminoácidos 30-44 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).

5 Adecuadamente, el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 que comprende al menos uno de los aminoácidos 106-120 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62), tal como que comprende el aminoácido 114 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).

10 Adecuadamente, el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 que comprende al menos dos, tal como al menos tres, tal como al menos cuatro, tal como al menos cinco, tal como al menos diez, tal como todos los aminoácidos 106-120 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).

15 Adecuadamente, el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 que comprende al menos uno de los aminoácidos 190-204 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62), tal como que comprende el aminoácido 193 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62)

20 y/o que comprende los aminoácidos 191, 192, 194 y 197 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62)

y/o que comprende el aminoácido 190 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62). Adecuadamente el

polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 que comprende al
25 menos dos, tal como al menos tres, tal como al menos cuatro, tal como al menos cinco, tal como al menos diez,

tal como todos los aminoácidos 190-204 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).

Adecuadamente, el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 que comprende al menos uno de los aminoácidos 280-294 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62), tal como que comprende el aminoácido 286 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62) y/o que comprende el aminoácido 285 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62). Adecuadamente el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 que comprende al menos dos, tal como al menos tres, tal como al menos cuatro, tal como al menos cinco, tal como al menos diez, tal como todos los aminoácidos 280-294 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).

Más adecuadamente, el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 que comprende o consiste en los aminoácidos 30-44, 106-120, 190-204 y 280-294 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).

Adecuadamente, el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 que comprende el residuo 36 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62). Adecuadamente, el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 que comprende el residuo 193 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62). Adecuadamente, el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 que comprende el residuo 35 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).

Adecuadamente, el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 que comprende el residuo 286 del LPAR1 (sec. con núm. de ident.: 62). Adecuadamente, el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 que comprende uno o más de los residuos 36, 35, 193 o 286 del LPAR1 de longitud completa (sec. con
5 núm. de ident.: 62).

Adecuadamente, el polipéptido se une a un epítipo conformacional del LPAR1 humano que comprende uno o más residuos ubicados dentro de la hélice de recubrimiento del N-terminal y uno o más residuos ubicados dentro del dominio
10 extracelular 2. Más adecuadamente, el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 que comprende los residuos 36 y 193 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).

En una modalidad, se proporciona un polipéptido en donde el polipéptido se une al mismo, o esencialmente al mismo, epítipo como, un polipéptido como se define en la presente descripción.
15

En una modalidad adicional, se proporciona un polipéptido en donde el polipéptido compite con un polipéptido como se define en la presente descripción para unirse al LPAR1.
20

Secuencias de polipéptidos

Los polipéptidos de la invención pueden describirse por referencia a sus secuencias de CDR.
25

Los polipéptidos específicos proporcionados por la presente invención y sus CDR incluyen los siguientes:

Tabla 3: HCDR específicas

HCDR1	HCDR2	HCDR3
SSGIS (HCDR1 12) sec. con núm. de ident.: 1	EILPRSGYTNYNQFTG (HCDR2 12) sec. con núm. de ident.: 2	DFKGGRYAMDY (HCDR3 12) sec. con núm. de ident.: 3
SYGIS (HCDR1 02) sec. con núm. de ident.: 7	EILPRSGYTNYNEKFKG (HCDR2 01) sec. con núm. de ident.: 8	DFGSSRYAMDY (HCDR3 01) sec. con núm. de ident.: 12
RYWMS (HCDR1 63D8) sec. con núm. de ident.: 107	EIYPRSGNTYYNEKFKG (HCDR2 02) sec. con núm. de ident.: 9	DYGSSRYAMDY (HCDR3 02) sec. con núm. de ident.: 13
	EIYPRSGYTNYNEKFKG (HCDR2 04) sec. con núm. de ident.: 10	DYDNSRYALDY (HCDR3 04) sec. con núm. de ident.: 14
	EILPRSGYTNYNEGFTG (HCDR2 07) sec. con núm. de ident.: 11	DKGPSRYTMDY (HCDR3 11) sec. con núm. de ident.: 15
	EIQPRSGYTNYNQFTG (HCDR2 17) sec. con núm. de ident.: 100	DKGPARYTMDY (HCDR3 17) sec. con núm. de ident.: 101
	EINPSRSAINYSPSLKD (HCDR2 63D8) sec. con núm. de ident.: 108	QGQRLRYGMDY (HCDR3 63D8) sec. con núm. de ident.: 109

Tabla 4: LCDR específicas

LCDR1	LCDR2	LCDR3
QASQSVRYNVA (LCDR1 12) sec. con núm. de ident.: 4	YASNRYD (LCDR2 12) sec. con núm. de ident.: 5	QHHYSSPLTF (LCDR3 12) sec. con núm. de ident.: 6
KASQSVRYNVA (LCDR1 01) sec. con núm. de ident.: 16	YASNRYT (LCDR2 01) sec. con núm. de ident.: 19	QQHYNSPLTF (01 LCDR3) sec. con núm. de ident.: 20
KASQSVGNNVA (LCDR1 02) sec. con núm. de ident.: 17	YASNRYE (LCDR2 15) sec. con núm. de ident.: 98	QHHYSSPLTF (02 LCDR3) sec. con núm. de ident.: 21
KASQSVGYNVA (LCDR1 04) sec. con núm. de ident.: 18	WTSTRHT (LCDR2 63D8) sec. con núm. de ident.: 111	QHHYNSPLTF (LCDR3 05) sec. con núm. de ident.: 22
QASQSIRYNVA (LCDR1 18) sec. con núm. de ident.: 103		QQHYGTPLT (LCDR3 63D8) sec. con núm. de ident.: 112
RASQDVRTAVA (LCDR1 63D8) sec. con núm. de ident.: 110		

Tabla 5: Combinaciones específicas de CDR

Anticuerpo	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCDR1	LCDR2	LCDR3
Anticuerpo 1	HCDR1 12 sec. con núm. de ident.: 1	HCDR2 01 sec. con núm. de ident.: 8	HCDR3 01 sec. con núm. de ident.: 12	LCDR1 01 sec. con núm. de ident.: 16	LCDR2 01 sec. con núm. de ident.: 19	LCDR3 01 sec. con núm. de ident.: 20
Anticuerpo 2	HCDR1 02 sec. con núm. de ident.: 7	HCDR2 02 sec. con núm. de ident.: 9	HCDR3 02 sec. con núm. de ident.: 13	LCDR1 02 sec. con núm. de ident.: 17	LCDR2 01 sec. con núm. de ident.: 19	LCDR3 02 sec. con núm. de ident.: 21
Anticuerpo 3 (misma combinación que el Anticuerpo 1)	HCDR1 12 sec. con núm. de ident.: 1	HCDR2 01 sec. con núm. de ident.: 8	HCDR3 01 sec. con núm. de ident.: 12	LCDR1 01 sec. con núm. de ident.: 16	LCDR2 01 sec. con núm. de ident.: 19	LCDR3 01 sec. con núm. de ident.: 20
Anticuerpo 4	HCDR1 12 sec. con núm. de ident.: 1	HCDR2 04 sec. con núm. de ident.: 10	HCDR3 04 sec. con núm. de ident.: 14	LCDR1 04 sec. con núm. de ident.: 18	LCDR2 01 sec. con núm. de ident.: 19	LCDR3 12 sec. con núm. de ident.: 6
Anticuerpo 5	HCDR1 12 sec. con núm. de ident.: 1	HCDR2 01 sec. con núm. de ident.: 8	HCDR3 01 sec. con núm. de ident.: 12	LCDR1 01 sec. con núm. de ident.: 16	LCDR2 01 sec. con núm. de ident.: 19	LCDR3 05 sec. con núm. de ident.: 22
Anticuerpo 6	HCDR1 12 sec. con núm. de ident.: 1	HCDR2 01 sec. con núm. de ident.: 8	HCDR3 01 sec. con núm. de ident.: 12	LCDR1 01 sec. con núm. de ident.: 16	LCDR2 01 sec. con núm. de ident.: 19	LCDR3 12 sec. con núm. de ident.: 6
Anticuerpo 7	HCDR1 12 sec. con núm. de	HCDR2 07 sec. con núm. de	HCDR3 01 sec. con núm. de	LCDR1 12 sec. con núm. de	LCDR2 01 sec. con núm. de	LCDR3 01 sec. con núm. de

	ident.: 1	ident.: 11	ident.: 12	ident.: 4	ident.: 19	ident.: 20
Anticuerpo 8	HCDR1 12 sec. con núm. de ident.: 1	HCDR2 07 sec. con núm. de ident.: 11	HCDR3 01 sec. con núm. de ident.: 12	LCDR1 12 sec. con núm. de ident.: 4	LCDR2 01 sec. con núm. de ident.: 19	LCDR3 12 sec. con núm. de ident.: 6
Anticuerpo 9	HCDR1 12 sec. con núm. de ident.: 1	HCDR2 12 sec. con núm. de ident.: 2	HCDR3 01 sec. con núm. de ident.: 12	LCDR1 12 sec. con núm. de ident.: 4	LCDR2 01 sec. con núm. de ident.: 19	LCDR3 12 sec. con núm. de ident.: 6
Anticuerpo 10	HCDR1 12 sec. con núm. de ident.: 1	HCDR2 12 sec. con núm. de ident.: 2	HCDR3 12 sec. con núm. de ident.: 3	LCDR1 12 sec. con núm. de ident.: 4	LCDR2 01 sec. con núm. de ident.: 19	LCDR3 12 sec. con núm. de ident.: 6
Anticuerpo 11	HCDR1 12 sec. con núm. de ident.: 1	HCDR2 12 sec. con núm. de ident.: 2	HCDR3 11 sec. con núm. de ident.: 15	LCDR1 12 sec. con núm. de ident.: 4	LCDR2 01 sec. con núm. de ident.: 19	LCDR3 12 sec. con núm. de ident.: 6
Anticuerpo 12	HCDR1 12 sec. con núm. de ident.: 1	HCDR2 12 sec. con núm. de ident.: 2	HCDR3 12 sec. con núm. de ident.: 3	LCDR1 12 sec. con núm. de ident.: 4	LCDR2 12 sec. con núm. de ident.: 5	LCDR3 12 sec. con núm. de ident.: 6
Anticuerpo 13	HCDR1 12 sec. con núm. de ident.: 1	HCDR2 12 sec. con núm. de ident.: 2	HCDR3 11 sec. con núm. de ident.: 15	LCDR1 12 sec. con núm. de ident.: 4	LCDR2 12 sec. con núm. de ident.: 5	LCDR3 12 sec. con núm. de ident.: 6
Anticuerpo 14 (misma combinación que el Anticuerpo 7)	HCDR1 12 sec. con núm. de ident.: 1	HCDR2 07 sec. con núm. de ident.: 11	HCDR3 01 sec. con núm. de ident.: 12	LCDR1 12 sec. con núm. de ident.: 4	LCDR2 01 sec. con núm. de ident.: 19	LCDR3 01 sec. con núm. de ident.: 20

Anticuerpo 15	HCDR1 12 sec. con núm. de ident.: 1	HCDR2 12 sec. con núm. de ident.: 2	HCDR3 12 sec. con núm. de ident.: 3	LCDR1 12 sec. con núm. de ident.: 4	LCDR2 15 sec. con núm. de ident.: 98	LCDR3 12 sec. con núm. de ident.: 6
Anticuerpo 16 (misma combinación que el Anticuerpo 15)	HCDR1 12 sec. con núm. de ident.: 1	HCDR2 12 sec. con núm. de ident.: 2	HCDR3 12 sec. con núm. de ident.: 3	LCDR1 12 sec. con núm. de ident.: 4	LCDR2 15 sec. con núm. de ident.: 98	LCDR3 12 sec. con núm. de ident.: 6
Anticuerpo 17	HCDR1 12 sec. con núm. de ident.: 1	HCDR2 17 sec. con núm. de ident.: 100	HCDR3 17 sec. con núm. de ident.: 101	LCDR1 12 sec. con núm. de ident.: 4	LCDR2 15 sec. con núm. de ident.: 98	LCDR3 12 sec. con núm. de ident.: 6
Anticuerpo 18	HCDR1 12 sec. con núm. de ident.: 1	HCDR2 17 sec. con núm. de ident.: 100	HCDR3 17 sec. con núm. de ident.: 101	LCDR1 18 sec. con núm. de ident.: 103	LCDR2 15 sec. con núm. de ident.: 98	LCDR3 12 sec. con núm. de ident.: 6
63D8	HCDR1 63D8 sec. con núm. de ident.: 107	HCDR2 63D8 sec. con núm. de ident.: 108	HCDR3 63D8 sec. con núm. de ident.: 109	LCDR1 63D8 sec. con núm. de ident.: 110	LCDR2 63D8 sec. con núm. de ident.: 111	LCDR3 63D8 sec. con núm. de ident.: 112

El polipéptido puede comprender tres CDR de cadena pesada (HCDR 1-3). El polipéptido puede comprender tres CDR de cadena ligera (LCDR 1-3). Preferentemente, el polipéptido comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR 1-3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR 1-3).

El polipéptido puede comprender una HCDR1 que comprende una secuencia que tiene al menos 40 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 80 % de identidad con la sec.

con núm. de ident.: 1 o la sec. con núm. de ident.: 7. El polipéptido puede comprender una HCDR1 que consiste en una secuencia que tiene al menos 40 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 1 o la sec. con núm. de ident.: 7. Adecuadamente, el polipéptido comprende una HCDR1 que comprende la sec. con núm. de ident.: 1 o la sec. con núm. de ident.: 7. Más adecuadamente, el polipéptido comprende una HCDR1 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 1 o la sec. con núm. de ident.: 7. Más adecuadamente, el polipéptido comprende una HCDR1 que comprende la sec. con núm. de ident.: 1, o más adecuadamente que consiste en la sec. con núm. de ident.: 1.

El polipéptido puede comprender una HCDR2 que comprende una secuencia que tiene al menos 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 85 %, tal como al menos 90 % de identidad con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 2, 8 a 11, o 100. El polipéptido puede comprender una HCDR2 que consiste en una secuencia que tiene al menos 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 85 %, tal como al menos 90 % de identidad con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 2, 8 a 11, o 100. Adecuadamente, el polipéptido comprende una HCDR2 que comprende una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 2, 8 a 11, o 100. Más adecuadamente, el polipéptido comprende una HCDR2 que consiste en una cualquiera de las

sec. con núms. de ident.: 2, 8 a 11 o 100, tal como una HCDR2 que comprende la sec. con núm. de ident.: 2 o más adecuadamente que consiste en la sec. con núm. de ident.: 2.

El polipéptido puede comprender una HCDR3 que
5 comprende una secuencia que tiene al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 % de identidad con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 3, 12 a 15, o 101. El polipéptido puede comprender una HCDR3 que consiste en una secuencia que tiene al menos
10 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 % de identidad con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 3, 12 a 15, o 101. Adecuadamente, el polipéptido comprende una HCDR3 que comprende una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 3, 12 a 15, o
15 101. Más adecuadamente, el polipéptido comprende una HCDR3 que consiste en una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 3, 12 a 15, o 101. Más adecuadamente, el polipéptido comprende una HCDR3 que comprende la sec. con núm. de ident.: 3, tal como una HCDR3 que consiste en la sec. con núm. de
20 ident.: 3. Alternativamente, el polipéptido comprende una HCDR3 que comprende la sec. con núm. de ident.: 15, tal como que consiste en la sec. con núm. de ident.: 15. Alternativamente, el polipéptido comprende una HCDR3 que comprende la sec. con núm. de ident.: 101, tal como que
25 consiste en la sec. con núm. de ident.: 101.

El polipéptido puede comprender una LCDR1 que comprende una secuencia que tiene al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 % de identidad con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 4, 16 a 18, o 103. El polipéptido puede comprender una LCDR1 que consiste en una secuencia que tiene al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 % de identidad con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 4, 16 a 18, o 103. Adecuadamente, el polipéptido comprende una LCDR1 que comprende una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 4, 16 a 18, o 103. Más adecuadamente, el polipéptido comprende una LCDR1 que consiste en una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 4, 16 a 18, o 103. Más adecuadamente el polipéptido comprende una LCDR1 que comprende la sec. con núm. de ident.: 4, o más adecuadamente que consiste en la sec. con núm. de ident.: 4. Más adecuadamente el polipéptido comprende una LCDR1 que comprende la sec. con núm. de ident.: 103, o más adecuadamente que consiste en la sec. con núm. de ident.: 103.

El polipéptido puede comprender una LCDR2 que comprende una secuencia que tiene al menos 50 % de identidad, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 5, 19 o 98. El polipéptido puede comprender una LCDR2 que consiste en una secuencia que tiene al menos 50 % de

identidad, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 5, 19 o 98. Adecuadamente el polipéptido comprende una LCDR2 que comprende la sec. con núm. de ident.: 5, 19 o 98. Más adecuadamente el polipéptido comprende una LCDR2 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 5, 19 o 98. Más adecuadamente el polipéptido comprende una LCDR2 que comprende la sec. con núm. de ident.: 5, que consiste más adecuadamente en la sec. con núm. de ident.: 5.

El polipéptido puede comprender una LCDR3 que comprende una secuencia que tiene al menos 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 % de identidad con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 6, o 20 a 22. El polipéptido puede comprender una LCDR3 que consiste en una secuencia que tiene al menos 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 % de identidad con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 6, o 20 a 22. Más adecuadamente el polipéptido comprende una LCDR3 que comprende una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 6, o 20 a 22. Más adecuadamente, el polipéptido comprende una LCDR3 que consiste en una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 6, o 20 a 22, más adecuadamente el polipéptido comprende una LCDR3 que comprende la sec. con núm. de ident.: 6, que consiste más adecuadamente en la sec. con núm. de ident.: 6.

Alternativamente, el polipéptido puede comprender una HCDR1 que comprende, tal como que consiste en, una secuencia que tiene al menos 40 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 80 %, tal como 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 107. Adecuadamente, el polipéptido comprende una HCDR2 que comprende, tal como que consiste en, una secuencia que tiene al menos 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 85 %, tal como al menos 90 %, tal como 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 108. Adecuadamente, el polipéptido comprende una HCDR3 que comprende, tal como que consiste en, una secuencia que tiene al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 %, tal como 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 109. Adecuadamente, el polipéptido comprende una LCDR1 que comprende, tal como que consiste en, una secuencia que tiene al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 % tal como 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 110. Adecuadamente, el polipéptido comprende una LCDR2 que comprende, tal como que consiste en, una secuencia que tiene al menos 50 % de identidad, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 % de identidad, tal como 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 111. Adecuadamente, el polipéptido comprende una LCDR3 que comprende, tal como que consiste en, una secuencia

que tiene al menos 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como 100 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 112.

En una modalidad, el polipéptido comprende

- 5 (a) una HCDR1 que comprende la sec. con núm. de ident.: 1, una HCDR2 que comprende la sec. con núm. de ident.: 2, una HCDR3 que comprende la sec. con núm. de ident.: 3, una LCDR1 que comprende la sec. con núm. de ident.: 4, una LCDR2 que comprende la sec. con núm. de ident.: 5 y una LCDR3 que comprende la sec. con núm. de ident.: 6;
- 10 (b) una HCDR1 que comprende la sec. con núm. de ident.: 1, una HCDR2 que comprende la sec. con núm. de ident.: 8, una HCDR3 que comprende la sec. con núm. de ident.: 12, una LCDR1 que comprende la sec. con núm. de ident.: 16, una LCDR2 que comprende la sec. con núm. de ident.: 19 y una LCDR3 que comprende la sec. con núm. de ident.: 20;
- 15 (c) una HCDR1 que comprende la sec. con núm. de ident.: 7, una HCDR2 que comprende la sec. con núm. de ident.: 9, una HCDR3 que comprende la sec. con núm. de ident.: 13, una LCDR1 que comprende la sec. con núm. de ident.: 17, una LCDR2 que comprende la sec.
- 20
- 25

con núm. de ident.: 19 y una LCDR3 que
comprende la sec. con núm. de ident.: 21;

(d) una HCDR1 que comprende la sec. con núm. de
ident.: 1, una HCDR2 que comprende la sec.
5 con núm. de ident.: 10, una HCDR3 que
comprende la sec. con núm. de ident.: 14, una
LCDR1 que comprende la sec. con núm. de
ident.: 18, una LCDR2 que comprende la sec.
con núm. de ident.: 19 y una LCDR3 que
10 comprende la sec. con núm. de ident.: 6;

(e) una HCDR1 que comprende la sec. con núm. de
ident.: 1, una HCDR2 que comprende la sec.
con núm. de ident.: 8, una HCDR3 que
comprende la sec. con núm. de ident.: 12,
15 una LCDR1 que comprende la sec. con núm. de
ident.: 16, una LCDR2 que comprende la sec.
con núm. de ident.: 19 y una LCDR3 que
comprende la sec. con núm. de ident.: 22;

(f) una HCDR1 que comprende la sec. con núm. de
20 ident.: 1, una HCDR2 que comprende la sec.
con núm. de ident.: 8, una HCDR3 que
comprende la sec. con núm. de ident.: 12,
una LCDR1 que comprende la sec. con núm. de
ident.: 16, una LCDR2 que comprende la sec.
25 con núm. de ident.: 19 y una LCDR3 que
comprende la sec. con núm. de ident.: 6;

- 5 (g) una HCDR1 que comprende la sec. con núm. de
ident.: 1, una HCDR2 que comprende la sec.
con núm. de ident.: 11, una HCDR3 que
comprende la sec. con núm. de ident.: 12, una
LCDR1 que comprende la sec. con núm. de
ident.: 4, una LCDR2 que comprende la sec.
con núm. de ident.: 19 y una LCDR3 que
comprende la sec. con núm. de ident.: 20;
- 10 (h) una HCDR1 que comprende la sec. con núm. de
ident.: 1, una HCDR2 que comprende la sec.
con núm. de ident.: 11, una HCDR3 que
comprende la sec. con núm. de ident.: 12, una
LCDR1 que comprende la sec. con núm. de
ident.: 4, una LCDR2 que comprende la sec.
15 con núm. de ident.: 19 y una LCDR3 que
comprende la sec. con núm. de ident.: 6;
- 20 (i) una HCDR1 que comprende la sec. con núm. de
ident.: 1, una HCDR2 que comprende la sec.
con núm. de ident.: 2, una HCDR3 que
comprende la sec. con núm. de ident.: 12,
una LCDR1 que comprende la sec. con núm. de
ident.: 4, una LCDR2 que comprende la sec.
con núm. de ident.: 19 y una LCDR3 que
comprende la sec. con núm. de ident.: 6;
- 25 (j) una HCDR1 que comprende la sec. con núm. de
ident.: 1, una HCDR2 que comprende la sec.

con núm. de ident.: 2, una HCDR3 que
comprende la sec. con núm. de ident.: 3, una
LCDR1 que comprende la sec. con núm. de
ident.: 4, una LCDR2 que comprende la sec.
5 con núm. de ident.: 19 y una LCDR3 que
comprende la sec. con núm. de ident.: 6;

(k) una HCDR1 que comprende la sec. con núm. de
ident.: 1, una HCDR2 que comprende la sec.
con núm. de ident.: 2, una HCDR3 que
10 comprende la sec. con núm. de ident.: 15,
una LCDR1 que comprende la sec. con núm. de
ident.: 4, una LCDR2 que comprende la sec.
con núm. de ident.: 19 y una LCDR3 que
comprende la sec. con núm. de ident.: 6;

15 (l) una HCDR1 que comprende la sec. con núm. de
ident.: 1, una HCDR2 que comprende la sec.
con núm. de ident.: 2, una HCDR3 que
comprende la sec. con núm. de ident.: 15,
una LCDR1 que comprende la sec. con núm. de
20 ident.: 4, una LCDR2 que comprende la sec.
con núm. de ident.: 5 y una LCDR3 que
comprende la sec. con núm. de ident.: 6;

(m) una HCDR1 que comprende la sec. con núm. de
ident.: 1, una HCDR2 que comprende la sec.
con núm. de ident.: 2, una HCDR3 que
25 comprende la sec. con núm. de ident.: 3, una

LCDR1 que comprende la sec. con núm. de ident.: 4, una LCDR2 que comprende la sec. con núm. de ident.: 98 y una LCDR3 que comprende la sec. con núm. de ident.: 6;

- 5 (n) una HCDR1 que comprende la sec. con núm. de ident.: 1, una HCDR2 que comprende la sec. con núm. de ident.: 100, una HCDR3 que comprende la sec. con núm. de ident.: 101, una LCDR1 que comprende la sec. con núm. de ident.: 4, una LCDR2 que comprende la sec. con núm. de ident.: 98 y una LCDR3 que comprende la sec. con núm. de ident.: 6 o
- 10 (o) una HCDR1 que comprende la sec. con núm. de ident.: 1, una HCDR2 que comprende la sec. con núm. de ident.: 100, una HCDR3 que comprende la sec. con núm. de ident.: 101, una LCDR1 que comprende la sec. con núm. de ident.: 103, una LCDR2 que comprende la sec. con núm. de ident.: 98 y una LCDR3 que
- 15 comprende la sec. con núm. de ident.: 6.
- 20

Más adecuadamente, el polipéptido comprende

- (a) una HCDR1 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 1, una HCDR2 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 2, una HCDR3 que
- 25 consiste en la sec. con núm. de ident.: 3, una LCDR1 que consiste en la sec. con núm.

de ident.: 4, una LCDR2 que consiste en la
sec. con núm. de ident.: 5 y una LCDR3 que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 6;

5 (b) una HCDR1 que consiste en la sec. con núm.
de ident.: 1, una HCDR2 que consiste en la
sec. con núm. de ident.: 8, una HCDR3 que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 12,
una LCDR1 que consiste en la sec. con núm.
de ident.: 16, una LCDR2 que consiste en la
10 sec. con núm. de ident.: 19 y una LCDR3 que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 20;

(c) una HCDR1 que consiste en la sec. con núm.
de ident.: 7, una HCDR2 que consiste en la
sec. con núm. de ident.: 9, una HCDR3 que
15 consiste en la sec. con núm. de ident.: 13,
una LCDR1 que consiste en la sec. con núm.
de ident.: 17, una LCDR2 que consiste en la
sec. con núm. de ident.: 19 y una LCDR3 que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 21;

20 (d) una HCDR1 que consiste en la sec. con núm.
de ident.: 1, una HCDR2 que consiste en la
sec. con núm. de ident.: 10, una HCDR3 que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 14,
una LCDR1 que consiste en la sec. con núm.
25 de ident.: 18, una LCDR2 que consiste en la

sec. con núm. de ident.: 19 y una LCDR3 que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 6;

(e) una HCDR1 que consiste en la sec. con núm.
de ident.: 1, una HCDR2 que consiste en la
5 sec. con núm. de ident.: 8, una HCDR3 que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 12,
una LCDR1 que consiste en la sec. con núm.
de ident.: 16, una LCDR2 que consiste en la
sec. con núm. de ident.: 19 y una LCDR3 que
10 consiste en la sec. con núm. de ident.: 22;

(f) una HCDR1 que consiste en la sec. con núm.
de ident.: 1, una HCDR2 que consiste en la
sec. con núm. de ident.: 8, una HCDR3 que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 12,
15 una LCDR1 que consiste en la sec. con núm.
de ident.: 16, una LCDR2 que consiste en la
sec. con núm. de ident.: 19 y una LCDR3 que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 6;

(g) una HCDR1 que consiste en la sec. con núm.
de ident.: 1, una HCDR2 que consiste en la
20 sec. con núm. de ident.: 11, una HCDR3 que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 12,
una LCDR1 que consiste en la sec. con núm.
de ident.: 4, una LCDR2 que consiste en la
25 sec. con núm. de ident.: 19 y una LCDR3 que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 20;

- (h) una HCDR1 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 1, una HCDR2 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 11, una HCDR3 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 12, una LCDR1 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 4, una LCDR2 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 19 y una LCDR3 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 6;
- (i) una HCDR1 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 1, una HCDR2 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 2, una HCDR3 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 12, una LCDR1 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 4, una LCDR2 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 19 y una LCDR3 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 6;
- (j) una HCDR1 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 1, una HCDR2 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 2, una HCDR3 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 3, una LCDR1 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 4, una LCDR2 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 19 y una LCDR3 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 6;
- (k) una HCDR1 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 1, una HCDR2 que consiste en la

sec. con núm. de ident.: 2, una HCDR3 que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 15,
una LCDR1 que consiste en la sec. con núm.
de ident.: 4, una LCDR2 que consiste en la
5 sec. con núm. de ident.: 19 y una LCDR3 que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 6;
(l) una HCDR1 que consiste en la sec. con núm.
de ident.: 1, una HCDR2 que consiste en la
sec. con núm. de ident.: 2, una HCDR3 que
10 consiste en la sec. con núm. de ident.: 15,
una LCDR1 que consiste en la sec. con núm.
de ident.: 4, una LCDR2 que consiste en la
sec. con núm. de ident.: 5 y una LCDR3 que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 6;
15 (m) una HCDR1 que consiste en la sec. con núm.
de ident.: 1, una HCDR2 que consiste en la
sec. con núm. de ident.: 2, una HCDR3 que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 3,
una LCDR1 que consiste en la sec. con núm.
20 de ident.: 4, una LCDR2 que consiste en la
sec. con núm. de ident.: 98 y una LCDR3 que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 6;
(n) una HCDR1 que consiste en la sec. con núm.
de ident.: 1, una HCDR2 que consiste en la
25 sec. con núm. de ident.: 100, una HCDR3 que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 101,

una LCDR1 que consiste en la sec. con núm.
de ident.: 4, una LCDR2 que consiste en la
sec. con núm. de ident.: 98 y una LCDR3 que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 6 o
5 (o) una HCDR1 que consiste en la sec. con núm.
de ident.: 1, una HCDR2 que consiste en la
sec. con núm. de ident.: 100, una HCDR3 que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 101,
una LCDR1 que consiste en la sec. con núm.
10 de ident.: 103, una LCDR2 que consiste en la
sec. con núm. de ident.: 98 y una LCDR3 que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 6.

El polipéptido puede comprender cuatro regiones
marco de cadena pesada (HFR1-HFR4).

15 El polipéptido puede comprender una HFR1 que
comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos
50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal
como al menos 80 %, tal como al menos 90 % de identidad con
la sec. con núm. de ident.: 40, una HFR2 que comprende o
20 consiste en una secuencia que tiene al menos 50 %, tal como
al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos
80 %, tal como al menos 90 % de identidad con la sec. con
núm. de ident.: 41, una HFR3 que comprende o consiste en
una secuencia que tiene al menos 50 %, tal como al menos
25 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal
como al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de

ident.: 42 y/o una HFR4 que comprende o consiste en una
secuencia que tiene al menos 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.:

5 43. Adecuadamente, el polipéptido comprende una HFR1 que comprende la sec. con núm. de ident.: 40, una HFR2 que comprende la sec. con núm. de ident.: 41, una HFR3 que comprende la sec. con núm. de ident.: 42 y/o una HFR4 que comprende la sec. con núm. de ident.: 43. Más adecuadamente,

10 el polipéptido comprende una HFR1 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 40, una HFR2 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 41, una HFR3 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 42 y/o una HFR4 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 43.

15 Alternativamente, el polipéptido puede comprender una HFR1 que comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 48, una HFR2 que

20 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 49, una HFR3 que comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 50 %, tal como

25 al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 % de identidad con la sec. con

núm. de ident.: 50 y/o una HFR4 que comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 51. Adecuadamente, el polipéptido comprende una HFR1 que comprende la sec. con núm. de ident.: 48, una HFR2 que comprende la sec. con núm. de ident.: 49, una HFR3 que comprende la sec. con núm. de ident.: 50 y/o una HFR4 que comprende la sec. con núm. de ident.: 51. Más adecuadamente, el polipéptido comprende una HFR1 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 48, una HFR2 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 49, una HFR3 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 50 y/o una HFR4 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 51.

El polipéptido puede comprender cuatro regiones marco de cadena ligera (LFR1-LFR4).

El polipéptido puede comprender una LFR1 que comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 44, una LFR2 que comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 45, una LFR3 que comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 50 %, tal

como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 46 y/o una LFR4 que comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 47. Adecuadamente, el polipéptido comprende una LFR1 que comprende la sec. con núm. de ident.: 44, una LFR2 que comprende la sec. con núm. de ident.: 45, una LFR3 que comprende la sec. con núm. de ident.: 46 y/o una LFR4 que comprende la sec. con núm. de ident.: 47. Más adecuadamente el polipéptido comprende una LFR1 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 44, una LFR2 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 45, una LFR3 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 46 y/o una LFR4 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 47.

Alternativamente, el polipéptido puede comprender una LFR1 que comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 52, una LFR2 que comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 53, una LFR3 que comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 50 %, tal como

al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 54 y/o una LFR4 que comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 55. Adecuadamente, el polipéptido comprende una LFR1 que comprende la sec. con núm. de ident.: 52, una LFR2 que comprende la sec. con núm. de ident.: 53 a una LFR3 que comprende la sec. con núm. de ident.: 54 y/o una LFR4 que comprende la sec. con núm. de ident.: 55. Más adecuadamente, el polipéptido comprende una LFR1 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 52, una LFR2 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 53, una LFR3 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 54 y/o una LFR4 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 55.

Los polipéptidos de la invención pueden describirse como referencia a sus secuencias de región VH y VL. Los polipéptidos pueden comprender una región VH y/o una región VL, más adecuadamente una región VH y una región VL.

Los polipéptidos específicos proporcionados por la presente invención y sus secuencias de región VH y VL incluyen lo siguiente:

Tabla 6: Combinaciones específicas de las regiones VH y VL

	VH	VL
Anticuerpo 1	VH 1 sec. con núm. de ident.: 23	VL 1 sec. con núm. de ident.: 24
Anticuerpo 2	VH 2 sec. con núm. de ident.: 25	VL 2 sec. con núm. de ident.: 26
Anticuerpo 3	VH 3 sec. con núm. de ident.: 27	VL 3 sec. con núm. de ident.: 28
Anticuerpo 4	VH 4 sec. con núm. de ident.: 29	VL 4 sec. con núm. de ident.: 30
Anticuerpo 5	VH 3 sec. con núm. de ident.: 27	VL 5 sec. con núm. de ident.: 31
Anticuerpo 6	VH 3 sec. con núm. de ident.: 27	VL 6 sec. con núm. de ident.: 32
Anticuerpo 7	VH 7 sec. con núm. de ident.: 33	VL 7 sec. con núm. de ident.: 34
Anticuerpo 8	VH 7 sec. con núm. de ident.: 33	VL 11 sec. con núm. de ident.: 39
Anticuerpo 9	VH 9 sec. con núm. de ident.: 35	VL 11 sec. con núm. de ident.: 39
Anticuerpo 10	VH 12 sec. con núm. de ident.: 36	VL 11 sec. con núm. de ident.: 39
Anticuerpo 11	VH 11 sec. con núm. de ident.: 37	VL 11 sec. con núm. de ident.: 39
Anticuerpo 12	VH 12 sec. con núm. de ident.: 36	VL 12 sec. con núm. de ident.: 38
Anticuerpo 13	VH 11	VL 12

	VH	VL
	sec. con núm. de ident.: 37	sec. con núm. de ident.: 38
Anticuerpo 14	VH 14 sec. con núm. de ident.: 96	VL 14 sec. con núm. de ident.: 97
Anticuerpo 15	VH 12 sec. con núm. de ident.: 36	VL 15 sec. con núm. de ident.: 99
Anticuerpo 16	VH 12 sec. con núm. de ident.: 36	VL 15 sec. con núm. de ident.: 99
Anticuerpo 17	VH 17 sec. con núm. de ident.: 102	VL 15 sec. con núm. de ident.: 99
Anticuerpo 18	VH 17 sec. con núm. de ident.: 102	VL 18 sec. con núm. de ident.: 104
63D8	VH 63D8 sec. con núm. de ident.: 113	VL 63D8 sec. con núm. de ident.: 114

La región VH puede comprender una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 %, tal como al menos 95 %, tal como al menos 98 %, tal como al menos 99 % de identidad de secuencia con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 23, 25, 27, 29, 33, 35, 36, 37, 96 o 102. Adecuadamente, la región VH consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 %, tal como al menos 95 %, tal como al menos 98 %, tal como al menos 99 % de identidad de secuencia con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 23, 25, 27, 29, 33, 35, 36, 37, 96 o 102.

Adecuadamente, la región VH comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 23, 25, 27, 29, 33, 35, 36, 37, 96 o 102, más adecuadamente la región VH comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 36 o la sec. con núm. de ident.: 37. Alternativamente, la región VH comprende la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 102. Adecuadamente la región VH consiste en una secuencia de aminoácidos de las sec. con núms. de ident.: 23, 25, 27, 29, 33, 35, 36, 37, 96 o 102, más adecuadamente la región VH consiste en una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 36 o la sec. con núm. de ident.: 37. Alternativamente, la región VH consiste en la secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 102.

La región VL puede comprender una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 %, tal como al menos 95 %, tal como al menos 98 %, tal como al menos 99 % de identidad de secuencia con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 24, 26, 28, 30, 31, 32, 34, 38, 39, 97, 99 o 104. Adecuadamente, la región VL consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 %, tal como al menos 95 %, tal como al menos 98 %, tal como al menos 99 % de identidad de secuencia con

una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 24, 26, 28, 30, 31, 32, 34, 38, 39, 97, 99 o 104.

Adecuadamente, la región VL comprende una secuencia de aminoácidos de las sec. con núms. de ident.:
5 24, 26, 28, 30, 31, 32, 34, 38, 39, 97, 99 o 104. Más adecuadamente, la región VL comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 38 o la sec. con núm. de ident.: 39. Alternativamente, la región VL comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm.
10 de ident.: 99 o la sec. con núm. de ident.: 104.

Adecuadamente, la región VL consiste en una secuencia de aminoácidos de las sec. con núms. de ident.: 24, 26, 28, 30, 31, 32, 34, 38, 39, 97, 99 o 104. Más adecuadamente, la región VL consiste en una secuencia de
15 aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 38 o la sec. con núm. de ident.: 39. Alternativamente, la región VL consiste en una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 99 o la sec. con núm. de ident.: 104.

En una modalidad, el polipéptido comprende
20 (a) una región VH que comprende la sec. con núm. de ident.: 23 y una región VL que comprende la sec. con núm. de ident.: 24;
(b) una región VH que comprende la sec. con núm. de ident.: 25 y una región VL que comprende
25 la sec. con núm. de ident.: 26;

- (c) una región VH que comprende la sec. con núm.
de ident.: 27 y una región VL que comprende
la sec. con núm. de ident.: 28;
- 5 (d) una región VH que comprende la sec. con núm.
de ident.: 29 y una región VL que comprende
la sec. con núm. de ident.: 30;
- (e) una región VH que comprende la sec. con núm.
de ident.: 27 y una región VL que comprende
la sec. con núm. de ident.: 31;
- 10 (f) una región VH que comprende la sec. con núm.
de ident.: 27 y una región VL que comprende
la sec. con núm. de ident.: 32;
- (g) una región VH que comprende la sec. con núm.
de ident.: 33 y una región VL que comprende
15 la sec. con núm. de ident.: 34;
- (h) una región VH que comprende la sec. con núm.
de ident.: 33 y una región VL que comprende
la sec. con núm. de ident.: 39;
- (i) una región VH que comprende la sec. con núm.
20 de ident.: 35 y una región VL que comprende
la sec. con núm. de ident.: 39;
- (j) una región VH que comprende la sec. con núm.
de ident.: 36 y una región VL que comprende
la sec. con núm. de ident.: 39;

- (k) una región VH que comprende la sec. con núm. de ident.: 37 y una región VL que comprende la sec. con núm. de ident.: 39;
- 5 (l) una región VH que comprende la sec. con núm. de ident.: 36 y una región VL que comprende la sec. con núm. de ident.: 38;
- (m) una región VH que comprende la sec. con núm. de ident.: 37 y una región VL que comprende la sec. con núm. de ident.: 38;
- 10 (n) una región VH que comprende la sec. con núm. de ident.: 96 y una región VL que comprende la sec. con núm. de ident.: 97;
- (o) una región VH que comprende la sec. con núm. de ident.: 36 y una región VL que comprende la sec. con núm. de ident.: 99;
- 15 (p) una región VH que comprende la sec. con núm. de ident.: 102 y una región VL que comprende la sec. con núm. de ident.: 99 o
- (q) una región VH que comprende la sec. con núm. de ident.: 102 y una región VL que comprende la sec. con núm. de ident.: 104.
- 20
- Más adecuadamente, el polipéptido comprende
- (a) una región VH que consiste en la sec. con núm. de ident.: 23 y una región VL que
- 25 consiste en la sec. con núm. de ident.: 24;

- (b) una región VH que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 25 y una región VL que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 26;
- 5 (c) una región VH que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 27 y una región VL que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 28;
- (d) una región VH que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 29 y una región VL que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 30;
- 10 (e) una región VH que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 27 y una región VL que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 31;
- (f) una región VH que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 27 y una región VL que
15 consiste en la sec. con núm. de ident.: 32;
- (g) una región VH que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 33 y una región VL que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 34;
- (h) una región VH que consiste en la sec. con
20 núm. de ident.: 33 y una región VL que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 39;
- (i) una región VH que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 35 y una región VL que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 39;

- (j) una región VH que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 36 y una región VL que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 39;
- (k) una región VH que consiste en la sec. con
5 núm. de ident.: 37 y una región VL que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 39;
- (l) una región VH que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 36 y una región VL que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 38;
- (m) una región VH que consiste en la sec. con
10 núm. de ident.: 37 y una región VL que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 38;
- (n) una región VH que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 96 y una región VL que
15 consiste en la sec. con núm. de ident.: 97;
- (o) una región VH que consiste en las sec. con
núms. de ident.: 36 y una región VL que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 99;
- (p) una región VH que consiste en la sec. con
20 núm. de ident.: 102 y una región VL que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 99 o
- (q) una región VH que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 102 y una región VL que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 104.

25 Los inventores han identificado múltiples
residuos en los polipéptidos de la invención que pueden

sustituirse sin pérdida significativa de función, sin pérdida de función, o que proporcionan una mejora de la función (ver, por ejemplo, el Ejemplo 7 y la Tabla 10).

Por consiguiente, en una modalidad, el
5 polipéptido comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1-HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1-LCDR3) (en donde las CDR en esta modalidad se definen por un sistema de numeración distinto a Kabat) en donde HCDR1 comprende (p. ej., consiste en) $X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ (sec. con núm. de ident.:
10 72), HCDR2 comprende (p. ej., consiste en) $X_7IX_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}YX_{16}-X_{17}X_{18}FX_{19}G$ (sec. con núm. de ident.: 76), HCDR3 comprende (p. ej., consiste en) $DX_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}-DY$ (sec. con núm. de ident.: 80), LCDR1 comprende (p. ej., consiste en)
15 $X_{30}X_{31}X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}-X_{39}X_{40}$ (sec. con núm. de ident.: 84), LCDR2 comprende (p. ej., consiste en) $X_{41}AX_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}$ (sec. con núm. de ident.: 88) y LCDR3 comprende (p. ej., consiste en) $X_{47}X_{48}X_{49}X_{50}X_{51}X_{52}PLX_{53}$ (sec. con núm. de ident.: 92), en donde:

20 el aminoácido de X_1 se selecciona del grupo que consiste en S, Y, T, G, R, E, K, D y N;
el aminoácido de X_2 se selecciona del grupo que consiste en K, R, L, T, G, V, A, S, F, W, Q, M, Y, I, E, H, N, D y P;

el aminoácido de X_3 se selecciona del grupo que
consiste en R, K, H, T, S, F, G, V, A, L, N, Q,
E, M, P, W y I;

5 el aminoácido de X_4 se selecciona del grupo que
consiste en A y G;

el aminoácido de X_5 se selecciona del grupo que
consiste en M e I;

el aminoácido de X_6 se selecciona del grupo que
comprende S, E, G, D, L, T, N, Q, I, V, A, K, M,
10 H e Y;

el aminoácido de X_7 se selecciona del grupo que
consiste en E;

el aminoácido de X_8 se selecciona del grupo que
consiste en L, Q y D;

15 el aminoácido de X_9 se selecciona del grupo que
consiste en P, A, G, F, S, T y W;

el aminoácido de X_{10} se selecciona del grupo que
consiste en R;

el aminoácido de X_{11} se selecciona del grupo que
20 consiste en S, T y D;

el aminoácido de X_{12} se selecciona del grupo que
consiste en G, R, S, Y, A, T, D, E y W;

el aminoácido de X_{13} se selecciona del grupo que
consiste en Y;

25 el aminoácido de X_{14} se selecciona del grupo que
consiste en T;

el aminoácido de X₁₅ se selecciona del grupo que
consiste en N, H y S;

el aminoácido de X₁₆ se selecciona del grupo que
consiste en R, N, F, K, Q, V, D, E, Y, G, M, P,
5 W, H, L, I, S, T y A;

el aminoácido de X₁₇ se selecciona del grupo que
consiste en Q, A, I, S, P, T, N, V, G, H, L, M,
W, K, R, F, D, Y y E;

el aminoácido de X₁₈ se selecciona del grupo que
10 consiste en G, D, E, H, L, V, Y, A, F, I, K, Q,
W, R, M, P, S y N;

el aminoácido de X₁₉ se selecciona del grupo que
consiste en T, K, Q, E, R y M;

el aminoácido de X₂₀ se selecciona del grupo que
15 consiste en R, F, K, I, A, L, V, W, Y, M, P, Q,
G y S;

el aminoácido de X₂₁ no está presente o se
selecciona del grupo que consiste en K y R;

el aminoácido de X₂₂ se selecciona del grupo que
20 consiste en , R, A, H, S, Q, T, P, M, W, Y, G,
L, F, V, E y N;

el aminoácido de X₂₃ no está presente o se
selecciona del grupo que consiste en K y R:

el aminoácido de X₂₄ se selecciona del grupo que
25 consiste en R, Y, A, H, P, L, K, G, Q, N, I, F,
W, S, T, M, E, V y D;

el aminoácido de X₂₅ se selecciona del grupo que
consiste en A, Q, T, S, G, V, R, I, H, K, P, L,
M y F;

5 el aminoácido de X₂₆ se selecciona del grupo que
consiste en R y S;

el aminoácido de X₂₇ se selecciona del grupo que
consiste en Y, H, Q y A;

el aminoácido de X₂₈ se selecciona del grupo que
consiste en A, T, S, D y E;

10 el aminoácido de X₂₉ se selecciona del grupo que
consiste en M y L;

el aminoácido de X₃₀ se selecciona del grupo que
consiste en Q, K, R, S y T;

el aminoácido de X₃₁ se selecciona del grupo que
consiste en A, S y T;

15 el aminoácido de X₃₂ se selecciona del grupo que
consiste en S, T y D;

el aminoácido de X₃₃ se selecciona del grupo que
consiste en Q, G, R, K, L, M, P, Y, S, A, N, H,
W, D, E, F, T y I;

20 el aminoácido de X₃₄ se selecciona del grupo que
consiste en S, G, H, N, T, Y y D;

el aminoácido de X₃₅ se selecciona del grupo que
consiste en V, A e I;

25 el aminoácido de X₃₆ se selecciona del grupo que
consiste en R, K, S, G y A;

el aminoácido de X₃₇ se selecciona del grupo que
consiste en Y, F, L, Q, S, H, T, G, I, M, V, W,
K, N, R, D y P;

5 el aminoácido de X₃₈ se selecciona del grupo que
consiste en N, A, G, H, Q, S, Y, F y W;

el aminoácido de X₃₉ se selecciona del grupo que
consiste en V, I, M y L;

el aminoácido de X₄₀ se selecciona del grupo que
consiste en A, G y D;

10 el aminoácido de X₄₁ se selecciona del grupo que
consiste en Y, H, R, T, A, D, K, L, N, Q, M, W,
E, F y S;

el aminoácido de X₄₂ se selecciona del grupo que
consiste en S, K, M, Q, R, V, Y, G, E, D, T, A,
15 F, I, N, W, H y L;

el aminoácido de X₄₃ se selecciona del grupo que
consiste en N, K, R, Q, T, Y, A, S, D y E;

el aminoácido de X₄₄ se selecciona del grupo que
consiste en R, L, K y A;

20 el aminoácido de X₄₅ se selecciona del grupo que
consiste en Y, I, K, M, Q, R, V, A, N, S, W, H,
L, T, P, D, F, G y E;

el aminoácido de X₄₆ se selecciona del grupo que
consiste en T, A, D, E, Q, R, S, H, K, P, L, F,
25 G, I, M, V, W, Y y N;

el aminoácido de X₄₇ se selecciona del grupo que
 consiste en Q, S y L;
 el aminoácido de X₄₈ se selecciona del grupo que
 consiste en H, N, S, T, A, Q y V;
 5 el aminoácido de X₄₉ se selecciona del grupo que
 consiste en H, A, D y F;
 el aminoácido de X₅₀ se selecciona del grupo que
 consiste en Y y L;
 el aminoácido de X₅₁ se selecciona del grupo que
 10 consiste en S, K, V, D, N, R, H, T, A, G, Q, I,
 M, F, W, Y y L;
 el aminoácido de X₅₂ se selecciona del grupo que
 consiste en S, A, T, G, V, W e Y; y
 el aminoácido de X₅₃ se selecciona del grupo que
 15 consiste en T e Y.

Por consiguiente, en una modalidad adicional el
 polipéptido comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1-
 HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1-LCDR3) (en donde
 las CDR en esta modalidad se definen por un sistema de
 20 numeración distinto a Kabat) en donde HCDR1 comprende
 (p. ej., consiste en) X₁X₂X₃X₄X₅X₆ (sec. con núm. de ident.:
 73), HCDR2 comprende (p. ej., consiste en)
 X₇IX₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅YX₁₆-X₁₇X₁₈FX₁₉G (sec. con núm. de ident.:
 77), HCDR3 comprende (p. ej., consiste en)
 25 DX₂₀X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄X₂₅X₂₆X₂₇X₂₈X₂₉-DY (sec. con núm. de ident.: 81),
 LCDR1 comprende (p. ej., consiste en) X₃₀X₃₁X₃₂X₃₃X₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈-

X₃₉X₄₀ (sec. con núm. de ident.: 85), LCDR2 comprende (p. ej., consiste en) X₄₁A X₄₂X₄₃X₄₄X₄₅X₄₆ (sec. con núm. de ident.: 89) y LCDR3 comprende (p. ej., consiste en) X₄₇X₄₈X₄₉X₅₀X₅₁X₅₂PLX₅₃ (sec. con núm. de ident.: 93), en donde:

- 5 el aminoácido de X₁ se selecciona del grupo que
 consiste en S, Y, T, G, R, E y K;
 el aminoácido de X₂ se selecciona del grupo que
 consiste en K, R, L, T, G, V, A, S, F, W, Q, M,
 Y, I, E, H y N;
- 10 el aminoácido de X₃ se selecciona del grupo que
 consiste en R, K, H, T, S, F, G, V, A, L, N, Q,
 E, M, P y W;
 el aminoácido de X₄ se selecciona del grupo que
 consiste en A y G;
- 15 el aminoácido de X₅ se selecciona del grupo que
 consiste en M e I;
 el aminoácido de X₆ se selecciona del grupo que
 comprende S, E, G, D, L, T, N, Q, I, V, A, K y M;
 el aminoácido de X₇ se selecciona del grupo que
- 20 consiste en E;
 el aminoácido de X₈ se selecciona del grupo que
 consiste en L y Q;
 el aminoácido de X₉ se selecciona del grupo que
 consiste en P, A, G, F, S y T;
- 25 el aminoácido de X₁₀ se selecciona del grupo que
 consiste en R;

el aminoácido de X_{11} se selecciona del grupo que
consiste en S, T y D;

el aminoácido de X_{12} se selecciona del grupo que
consiste en G, R, S, Y, A, T, D, E y W;

5 el aminoácido de X_{13} se selecciona del grupo que
consiste en Y;

el aminoácido de X_{14} se selecciona del grupo que
consiste en T;

el aminoácido de X_{15} se selecciona del grupo que
consiste en N, H y S;

10 el aminoácido de X_{16} se selecciona del grupo que
consiste en R, N, F, K, Q, V, D, E, Y, G, M, P,
W, H y L;

el aminoácido de X_{17} se selecciona del grupo que
consiste en Q, A, I, S, P, T, N, V, G, H, L, M,
15 W, K, R, F, D, Y y E;

el aminoácido de X_{18} se selecciona del grupo que
consiste en G, D, E, H, L, V, Y, A, F, I, K, Q,
W, R, M, P y S;

20 el aminoácido de X_{19} se selecciona del grupo que
consiste en T, K, Q, E, R y M;

el aminoácido de X_{20} se selecciona del grupo que
consiste en R, F, K, I, A, L, V, W, Y y M;

el aminoácido de X_{21} no está presente o se
25 selecciona del grupo que consiste en K y R;

el aminoácido de X_{22} se selecciona del grupo que
consiste en K, R, A, H, S, Q, T, P, M, W, Y, G,
L, F y V;

5 el aminoácido de X_{23} no está presente o se
selecciona del grupo que consiste en K y R:

el aminoácido de X_{24} se selecciona del grupo que
consiste en R, Y, A, H, P, L, K, G, Q, N, I, F,
W, S, T, M, E, V y D;

10 el aminoácido de X_{25} se selecciona del grupo que
consiste en A, Q, T, S, G, V, R y I;

el aminoácido de X_{26} se selecciona del grupo que
consiste en R y S;

el aminoácido de X_{27} se selecciona del grupo que
consiste en Y;

15 el aminoácido de X_{28} se selecciona del grupo que
consiste en A, T, S y D;

el aminoácido de X_{29} se selecciona del grupo que
consiste en M y L;

20 el aminoácido de X_{30} se selecciona del grupo que
consiste en Q, K, R, S y T;

el aminoácido de X_{31} se selecciona del grupo que
consiste en A, S y T;

el aminoácido de X_{32} se selecciona del grupo que
consiste en S, T y D;

el aminoácido de X₃₃ se selecciona del grupo que
consiste en Q, G, R, K, L, M, P, Y, S, A, N, H,
W, D y E;

5 el aminoácido de X₃₄ se selecciona del grupo que
consiste en S, G, H, N, T e Y;

el aminoácido de X₃₅ se selecciona del grupo que
consiste en V, A e I;

el aminoácido de X₃₆ se selecciona del grupo que
consiste en R, K, S y G;

10 el aminoácido de X₃₇ se selecciona del grupo que
consiste en Y, F, L, Q, S, H, T, G, I, M, V, W,
K, N y R;

el aminoácido de X₃₈ se selecciona del grupo que
consiste en N, A, G, H, Q y S;

15 el aminoácido de X₃₉ se selecciona del grupo que
consiste en V, I, M y L;

el aminoácido de X₄₀ se selecciona del grupo que
consiste en A, G y D;

el aminoácido de X₄₁ se selecciona del grupo que
20 consiste en Y, H, R, T, A, D, K, L, N y Q;

el aminoácido de X₄₂ se selecciona del grupo que
consiste en S, K, M, Q, R, V, Y, G, E, D, T, A,
F, I, N, W y H;

el aminoácido de X₄₃ se selecciona del grupo que
25 consiste en N, K, R, Q, T, Y, A, S, D y E;

el aminoácido de X₄₄ se selecciona del grupo que
consiste en R, L y K;

el aminoácido de X₄₅ se selecciona del grupo que
consiste en Y, I, K, M, Q, R, V, A, N, S, W, H,
5 L, T, P, D, F y G;

el aminoácido de X₄₆ se selecciona del grupo que
consiste en T, A, D, E, Q, R, S, H, K, P, L, F,
G, I, M, V, W, Y y N;

el aminoácido de X₄₇ se selecciona del grupo que
10 consiste en Q, S y L;

el aminoácido de X₄₈ se selecciona del grupo que
consiste en H, N, S, T, A y Q;

el aminoácido de X₄₉ se selecciona del grupo que
consiste en H;

15 el aminoácido de X₅₀ se selecciona del grupo que
consiste en Y y L;

el aminoácido de X₅₁ se selecciona del grupo que
consiste en S, K, V, D, N, R, H, T, A, G, Q, I,
M, F, W y Y;

20 el aminoácido de X₅₂ se selecciona del grupo que
consiste en S, A, T y G; y

el aminoácido de X₅₃ se selecciona del grupo que
consiste en T e Y.

Por consiguiente, en una modalidad adicional el

25 polipéptido comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1-
HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1-LCDR3) (en donde

las CDR en esta modalidad se definen por un sistema de numeración distinto a Kabat) en donde HCDR1 comprende (p. ej., consiste en) X₁X₂X₃X₄X₅X₆ (sec. con núm. de ident.: 74), HCDR2 comprende (p. ej., consiste en) X₇IX₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅YX₁₆-X₁₇X₁₈FX₁₉G (sec. con núm. de ident.: 78), HCDR3 comprende (p. ej., consiste en) DX₂₀X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄X₂₅X₂₆X₂₇X₂₈X₂₉-DY (sec. con núm. de ident.: 82), LCDR1 comprende (p. ej., consiste en) X₃₀X₃₁X₃₂X₃₃X₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈-X₃₉X₄₀ (sec. con núm. de ident.: 86), LCDR2 comprende (p. ej., consiste en) X₄₁AX₄₂X₄₃X₄₄X₄₅X₄₆ (sec. con núm. de ident.: 90) y LCDR3 comprende (p. ej., consiste en) X₄₇X₄₈X₄₉X₅₀X₅₁X₅₂PLX₅₃ (sec. con núm. de ident.: 94), en donde:

el aminoácido de X₁ se selecciona del grupo que consiste en S, Y, T, G y R;

el aminoácido de X₂ se selecciona del grupo que consiste en K, R, L, T, G, V, A, S, F, W, Q, M, Y, I y E;

el aminoácido de X₃ se selecciona del grupo que consiste en R, K, H, T, S, F, G, V, A, L, N y Q;

el aminoácido de X₄ se selecciona del grupo que consiste en A y G;

el aminoácido de X₅ se selecciona del grupo que consiste en M e I;

el aminoácido de X₆ se selecciona del grupo que comprende S, E, G, D, L, T, N, Q, I, V y A;

el aminoácido de X₇ se selecciona del grupo que
consiste en E;

el aminoácido de X₈ se selecciona del grupo que
consiste en L y Q;

5 el aminoácido de X₉ se selecciona del grupo que
consiste en P, A, G, F y S;

el aminoácido de X₁₀ se selecciona del grupo que
consiste en R;

10 el aminoácido de X₁₁ se selecciona del grupo que
consiste en S y T;

el aminoácido de X₁₂ se selecciona del grupo que
consiste en G, R, S, Y, A y T;

el aminoácido de X₁₃ se selecciona del grupo que
consiste en Y;

15 el aminoácido de X₁₄ se selecciona del grupo que
consiste en T;

el aminoácido de X₁₅ se selecciona del grupo que
consiste en N, H y S;

20 el aminoácido de X₁₆ se selecciona del grupo que
consiste en R, N, F, K, Q, V, D, E, Y, G, M y P;

el aminoácido de X₁₇ se selecciona del grupo que
consiste en Q, A, I, S, P, T, N, V, G, H, L, M,
W, K, R y F;

25 el aminoácido de X₁₈ se selecciona del grupo que
consiste en G, D, E, H, L, V, Y, A, F, I, K, Q,
W, R, M, P y S;

el aminoácido de X₁₉ se selecciona del grupo que
consiste en T, K, Q, E, R y M;

el aminoácido de X₂₀ se selecciona del grupo que
consiste en R, F, K, I, A, L, V, W y Y;

5 el aminoácido de X₂₁ no está presente o se
selecciona del grupo que consiste en K y R;

el aminoácido de X₂₂ se selecciona del grupo que
consiste en K, R, A, H, S, Q, T, P, M, W, G e Y;

el aminoácido de X₂₃ no está presente o se
10 selecciona del grupo que consiste en K y R:

el aminoácido de X₂₄ se selecciona del grupo que
consiste en R, Y, A, H, P, L, K, G, Q, N, I, F,
W, S, T, M, E y V;

el aminoácido de X₂₅ se selecciona del grupo que
15 consiste en A, Q, T, S, G y V;

el aminoácido de X₂₆ se selecciona del grupo que
consiste en R;

el aminoácido de X₂₇ se selecciona del grupo que
consiste en Y;

20 el aminoácido de X₂₈ se selecciona del grupo que
consiste en A, T, S y D;

el aminoácido de X₂₉ se selecciona del grupo que
consiste en M;

el aminoácido de X₃₀ se selecciona del grupo que
25 consiste en Q, K, R, S y T;

el aminoácido de X₃₁ se selecciona del grupo que
consiste en A, S y T;

el aminoácido de X₃₂ se selecciona del grupo que
consiste en S, T y D;

5 el aminoácido de X₃₃ se selecciona del grupo que
consiste en Q, G, R, K, L, M, P, Y, S, A, N, H y
W;

el aminoácido de X₃₄ se selecciona del grupo que
consiste en S, G, H, N, T e Y;

10 el aminoácido de X₃₅ se selecciona del grupo que
consiste en V, A e I;

el aminoácido de X₃₆ se selecciona del grupo que
consiste en R, K y S;

el aminoácido de X₃₇ se selecciona del grupo que
consiste en Y, F, L, Q, S, H, T, G, I, M, V, W,
15 K, N y R;

el aminoácido de X₃₈ se selecciona del grupo que
consiste en N, A, G, H, Q y S;

el aminoácido de X₃₉ se selecciona del grupo que
consiste en V, I, M y L;

20 el aminoácido de X₄₀ se selecciona del grupo que
consiste en A, G y D;

el aminoácido de X₄₁ se selecciona del grupo que
consiste en Y, H, R, y T;

el aminoácido de X₄₂ se selecciona del grupo que
consiste en S, K, M, Q, R, V, Y, G, E, D, T, A,
F, I, N y W;

5 el aminoácido de X₄₃ se selecciona del grupo que
consiste en N, K, R, Q, T, Y, A y S;

el aminoácido de X₄₄ se selecciona del grupo que
consiste en R, L y K;

el aminoácido de X₄₅ se selecciona del grupo que
consiste en Y, I, K, M, Q, R, V, A, N, S, W, H,
10 L, T, P, D y F;

el aminoácido de X₄₆ se selecciona del grupo que
consiste en T, A, D, E, Q, R, S, H, K, P, L, F,
G, I, M, V, W, Y y N;

el aminoácido de X₄₇ se selecciona del grupo que
15 consiste en Q y S;

el aminoácido de X₄₈ se selecciona del grupo que
consiste en H, N, S, T, A y Q;

el aminoácido de X₄₉ se selecciona del grupo que
consiste en H;

20 el aminoácido de X₅₀ se selecciona del grupo que
consiste en Y;

el aminoácido de X₅₁ se selecciona del grupo que
consiste en S, K, V, D, N, R, H, T, A y G;

el aminoácido de X₅₂ se selecciona del grupo que
25 consiste en S y A; y

el aminoácido de X₅₃ se selecciona del grupo que consiste en T e Y.

Por consiguiente, en una modalidad adicional el polipéptido comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1-
5 HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1-LCDR3) (en donde las CDR en esta modalidad se definen por un sistema de numeración distinto a Kabat) en donde HCDR1 comprende (p. ej., consiste en) X₁X₂X₃X₄X₅X₆ (sec. con núm. de ident.: 75), HCDR2 comprende (p. ej., consiste en)
10 X₇IX₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅YX₁₆-X₁₇X₁₈FX₁₉G (sec. con núm. de ident.: 79), HCDR3 comprende (p. ej., consiste en) DX₂₀X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄X₂₅X₂₆X₂₇X₂₈X₂₉-DY (sec. con núm. de ident.: 83), LCDR1 comprende (p. ej., consiste en) X₃₀X₃₁X₃₂X₃₃X₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈-X₃₉X₄₀ (sec. con núm. de ident.: 87), LCDR2 comprende (p. ej.,
15 consiste en) X₄₁AX₄₂X₄₃X₄₄X₄₅X₄₆ (sec. con núm. de ident.: 91) y LCDR3 comprende (p. ej., consiste en) X₄₇X₄₈X₄₉X₅₀X₅₁X₅₂PLX₅₃ (sec. con núm. de ident.: 95), en donde:

el aminoácido de X₁ se selecciona del grupo que consiste en S, Y, T y G;

20 el aminoácido de X₂ se selecciona del grupo que consiste en K, R, L, T, G, V, A, S, F, W, Q, M e Y;

el aminoácido de X₃ se selecciona del grupo que consiste en R, K, H, T, S, F, G y V;

25 el aminoácido de X₄ se selecciona del grupo que consiste en A y G;

el aminoácido de X₅ se selecciona del grupo que
consiste en M e I;

el aminoácido de X₆ se selecciona del grupo que
consiste en S, E, G, D, L y T;

5 el aminoácido de X₇ se selecciona del grupo que
consiste en E;

el aminoácido de X₈ se selecciona del grupo que
consiste en L y Q;

el aminoácido de X₉ se selecciona del grupo que
consiste en P, A y G;

10 el aminoácido de X₁₀ se selecciona del grupo que
consiste en R;

el aminoácido de X₁₁ se selecciona del grupo que
consiste en S y T;

15 el aminoácido de X₁₂ se selecciona del grupo que
consiste en G y R;

el aminoácido de X₁₃ se selecciona del grupo que
consiste en Y;

el aminoácido de X₁₄ se selecciona del grupo que
consiste en T;

20 el aminoácido de X₁₅ se selecciona del grupo que
consiste en N, H y S;

el aminoácido de X₁₆ se selecciona del grupo que
consiste en R, N, F, K, Q, V, D y E;

25 el aminoácido de X₁₇ se selecciona del grupo que
consiste en Q, A, I, S, P, T, N y V;

el aminoácido de X₁₈ se selecciona del grupo que
consiste en G, D, E, H, L, V, Y, A, F, I, K, Q,
W y R;

5 el aminoácido de X₁₉ se selecciona del grupo que
consiste en T y K;

el aminoácido de X₂₀ se selecciona del grupo que
consiste en R, F, K e I;

el aminoácido de X₂₁ no está presente o se
selecciona del grupo que consiste en K y R;

10 el aminoácido de X₂₂ se selecciona del grupo que
consiste en K, G y R;

el aminoácido de X₂₃ no está presente o se
selecciona del grupo que consiste en K y R:

15 el aminoácido de X₂₄ se selecciona del grupo que
consiste en R, Y, A, H, P, L, K, G, Q, N, I, F y
W;

el aminoácido de X₂₅ se selecciona del grupo que
consiste en A, Q, T, S y G;

20 el aminoácido de X₂₆ se selecciona del grupo que
consiste en R;

el aminoácido de X₂₇ se selecciona del grupo que
consiste en Y;

el aminoácido de X₂₈ se selecciona del grupo que
consiste en A, T y S;

25 el aminoácido de X₂₉ se selecciona del grupo que
consiste en M;

el aminoácido de X₃₀ se selecciona del grupo que
consiste en Q, K, R, S y T;

el aminoácido de X₃₁ se selecciona del grupo que
consiste en A y S;

5 el aminoácido de X₃₂ se selecciona del grupo que
consiste en S y T;

el aminoácido de X₃₃ se selecciona del grupo que
consiste en Q, G, R, K, L, M, P, Y y S;

el aminoácido de X₃₄ se selecciona del grupo que
consiste en S, G, H y N;

10 el aminoácido de X₃₅ se selecciona del grupo que
consiste en V, A e I;

el aminoácido de X₃₆ se selecciona del grupo que
consiste en R;

15 el aminoácido de X₃₇ se selecciona del grupo que
consiste en Y, F, L, Q, S, H, T, G, I, M, V y W;

el aminoácido de X₃₈ se selecciona del grupo que
consiste en N, A, G, H, Q y S;

el aminoácido de X₃₉ se selecciona del grupo que
consiste en V, I, M y L;

20 el aminoácido de X₄₀ se selecciona del grupo que
consiste en A y G;

el aminoácido de X₄₁ se selecciona del grupo que
consiste en Y y H;

25 el aminoácido de X₄₂ se selecciona del grupo que
consiste en S, K, M, Q, R, V, Y, G y E;

el aminoácido de X₄₃ se selecciona del grupo formado por N, K y R;

el aminoácido de X₄₄ se selecciona del grupo que consiste en R, L y K;

5 el aminoácido de X₄₅ se selecciona del grupo que consiste en Y, I, K, M, Q, R, V, A, N, S, W y H;

el aminoácido de X₄₆ se selecciona del grupo que consiste en T, A, D, E, Q, R, S, H, K, P, L, F, G, I, M y V;

10 el aminoácido de X₄₇ se selecciona del grupo que consiste en Q;

el aminoácido de X₄₈ se selecciona del grupo que consiste en H, N, S y T;

el aminoácido de X₄₉ se selecciona del grupo que

15 consiste en H;

el aminoácido de X₅₀ se selecciona del grupo que consiste en Y;

el aminoácido de X₅₁ se selecciona del grupo que consiste en S, K y V;

20 el aminoácido de X₅₂ se selecciona del grupo que consiste en S y A; y

el aminoácido de X₅₃ se selecciona del grupo que consiste en T.

En una modalidad, el polipéptido comprende tres

25 CDR de cadena pesada (HCDR1-HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1-LCDR3) (en donde las CDR en esta modalidad

se definen por un sistema de numeración distinto a Kabat) en donde HCDR1 comprende (p. ej., consiste en) $X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ (sec. con núm. de ident.: 72), HCDR2 comprende (p. ej., consiste en) $X_7IX_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}YX_{16}-X_{17}X_{18}FX_{19}G$ (sec. con núm. de ident.: 76), HCDR3 comprende (p. ej., consiste en) $DX_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}-DY$ (sec. con núm. de ident.: 80), LCDR1 comprende (p. ej., consiste en) $X_{30}X_{31}X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}-X_{39}X_{40}$ (sec. con núm. de ident.: 84), LCDR2 comprende (p. ej., consiste en) $X_{41}AX_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}$ (sec. con núm. de ident.: 88) y LCDR3 comprende (p. ej., consiste en) $X_{47}X_{48}X_{49}X_{50}X_{51}X_{52}PLX_{53}$ (sec. con núm. de ident.: 92), en donde los aminoácidos X_1 a X_{53} corresponden a X_1 a X_{53} como se menciona en la columna "Numeración de CDR" de la Tabla 10 y se seleccionan cada uno de los aminoácidos mencionados en las filas correspondientes de la columna "Residuos probados" de la Tabla 10. Más adecuadamente, los aminoácidos X_1 a X_{53} se seleccionan cada uno de los aminoácidos mencionados en las filas correspondientes en las columnas 'Función de 20-40 % del mejor residuo', 'Función de 40-60 % del mejor residuo', 'función de 60-80 % del mejor residuo' y 'Mejor(es) residuo(s)' de la Tabla 10. Más adecuadamente, los aminoácidos X_1 a X_{53} se seleccionan cada uno de los aminoácidos mencionados en las filas correspondientes en las columnas 'Función 40-60 % del mejor residuo', 'Función 60-80 % del mejor residuo' y 'Mejor(es) residuo(s)' de la Tabla 10. Más adecuadamente, los

aminoácidos X_1 a X_{53} se seleccionan cada uno de los aminoácidos mencionados en las filas correspondientes en las columnas 'Función de 60-80 % del mejor residuo' y 'Mejor(es) residuo(s)' de la Tabla 10. Más adecuadamente,
 5 los aminoácidos X_1 a X_{53} se seleccionan cada uno de los aminoácidos mencionados en las filas correspondientes en la columna 'Mejor(es) residuo(s)' de la Tabla 10.

En una modalidad el polipéptido comprende una región VH y una región VL en donde la región VH comprende
 10 (p. ej., consiste en) la secuencia de polipéptidos

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFX₁X₂X₃X₄X₅X₆WVRQAPGQ
 GLEWX₇GX₈I

X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆YX₁₇X₁₈X₁₉FX₂₀GRFX₂₁X₂₂SADKSX₂₃ST
 AYLQISSSLKAEDTAVYX₂₄CARDX₂₅X₂₆X₂₇X₂₈X₂₉X₃₀X₃₁X₃₂DYWX₃₃

15 QGTTVTVSS (sec. con núm. de ident.: 70)

y la región VL comprende (p. ej., consiste en) la secuencia de polipéptidos

X₃₄IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCX₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉X₄₀X₄₁X₄₂X₄₃X₄₄X₄₅
 WYQQKPGKAPKLLIYX₄₆AX₄₇X₄₈X₄₉X₅₀X₅₁GVPSRFSGSGSGTDFTF

20 ISSLPEDIATYX₅₂CX₅₃X₅₄X₅₅ X₅₆X₅₇X₅₈PLX₅₉FGGGTKLEIK
 (sec. con núm. de ident.: 71)

en donde los aminoácidos X_1 a X_{59} corresponden a X_1 a X_{59} como se menciona en la columna 'Numeración de longitud completa' de la Tabla 10 y se selecciona
 25 cada uno a partir de los aminoácidos mencionados en las filas correspondientes en la columna

'Residuos probados' de la Tabla 10 (en donde en esta modalidad las CDR se definen por un sistema de numeración distinto a Kabat). Más adecuadamente, los aminoácidos X_1 a X_{59} se seleccionan cada uno de los aminoácidos mencionados en las filas correspondientes en las columnas 'Función de 20-40 % del mejor residuo', 'Función de 40-60 % del mejor residuo', 'Función de 60-80 % del mejor residuo' y 'Mejor(es) residuo(s)' de la Tabla 10. Más adecuadamente, los aminoácidos X_1 a X_{59} se seleccionan cada uno de los aminoácidos mencionados en las filas correspondientes en las columnas 'Función 40-60 % del mejor residuo', 'Función 60-80 % del mejor residuo' y 'Mejor(es) residuo(s)' de la Tabla 10. Más adecuadamente, los aminoácidos X_1 a X_{59} se seleccionan cada uno de los aminoácidos mencionados en las filas correspondientes en las columnas 'Función de 60-80 % del mejor residuo' y 'Mejor(es) residuo(s)' de la Tabla 10. Más adecuadamente, los aminoácidos X_1 a X_{59} se seleccionan cada uno de los aminoácidos mencionados en las filas correspondientes en la columna 'Mejor(es) residuo(s)' de la Tabla 10.

En determinadas modalidades, el residuo de HCDR2 correspondiente al residuo número 5 de la sec. con núm. de

ident.: 2 es arginina y/o el residuo de HCDR3 correspondiente al número de residuo 6 de la sec. con núm. de ident.: 3 es arginina y/o el residuo de HCDR3 correspondiente al residuo número 7 de la sec. con núm. de ident.: 3 es tirosina y/o el
5 residuo de LCDR2 correspondiente al residuo número 1 de la sec. con núm. de ident.: 5 es tirosina y/o el residuo de LCDR3 correspondiente al residuo número 3 de la sec. con núm. de ident.: 6 es histidina.

En determinadas modalidades, el residuo H53 es
10 arginina y/o el residuo H100 es arginina y/o el residuo H100A es tirosina y/o el residuo L50 es tirosina y/o el residuo L91 es histidina de acuerdo con la numeración de Kabat.

En determinadas modalidades, el residuo correspondiente a la posición 74 de la sec. con núm. de
15 ident.: 70 puede seleccionarse a partir de lisina o treonina.

En determinadas modalidades, el polipéptido comprende los residuos de parátipo seleccionados como muy probables en la Figura 4. Adecuadamente, el residuo correspondiente a la posición 47 de la sec. con núm. de
20 ident.: 418 es triptófano, el residuo correspondiente a la posición 103 de la sec. con núm. de ident.: 418 es glicina, el residuo correspondiente a la posición 105 de la sec. con núm. de ident.: 418 es tirosina, el residuo correspondiente a la posición 31 de la sec. con núm. de
25 ident.: 39 es tirosina, y el residuo correspondiente a la posición 92 de la sec. con núm. de ident.: 39 es tirosina.

En modalidades adicionales, el polipéptido comprende además los residuos de parátipo seleccionados como muy probables en la Figura 4. Adecuadamente, el residuo correspondiente a la posición 52 de la sec. con núm. de ident.: 418 es leucina, el residuo correspondiente a la posición 54 de la sec. con núm. de ident.: 418 es arginina, el residuo correspondiente a la posición 104 de la sec. con núm. de ident.: 418 es arginina, el residuo correspondiente a la posición 26 de la sec. con núm. de ident. 39 es serina, el residuo correspondiente a la posición 27 de la sec. con núm. de ident.: 39 es glutamina, el residuo correspondiente a la posición 49 de la sec. con núm. de ident.: 39 es tirosina, y el residuo correspondiente a la posición 91 de la sec. con núm. de ident. 39 es histidina.

En modalidades adicionales, el polipéptido comprende además los residuos de parátipo seleccionados como probables en la Figura 4. Adecuadamente, el residuo correspondiente a la posición 55 de la sec. con núm. de ident.: 418 es serina, el residuo correspondiente a la posición 58 de la sec. con núm. de ident.: 418 es treonina, el residuo correspondiente a la posición 59 de la sec. con núm. de ident.: 418 es asparagina, el residuo correspondiente a la posición 62 de la sec. con núm. de ident.: 418 es glutamina, el residuo correspondiente a la posición 100 de la sec. con núm. de ident.: 418 es fenilalanina, el residuo correspondiente a la posición 1 de la sec. con núm. de ident.:

39 es serina, el residuo correspondiente a la posición 29 de la sec. con núm. de ident.: 39 es valina, el residuo correspondiente a la posición 90 de la sec. con núm. de ident.: 39 es histidina, y el residuo correspondiente a la posición 93 de la sec. con núm. de ident.: 39 es serina.

En modalidades adicionales, el polipéptido comprende además los residuos de parátipo seleccionados como posibles en la Figura 4. Adecuadamente, el residuo correspondiente a la posición 31 de la sec. con núm. de ident.: 418 es serina, el residuo correspondiente a la posición 60 de la sec. con núm. de ident.: 418 es tirosina, el residuo correspondiente a la posición 61 de la sec. con núm. de ident.: 418 es asparagina, el residuo correspondiente a la posición 65 de la sec. con núm. de ident.: 418 es treonina, el residuo correspondiente a la posición 99 de la sec. con núm. de ident.: 418 es ácido aspártico, el residuo correspondiente a la posición 101 de la sec. con núm. de ident.: 418 es arginina, el residuo correspondiente a la posición 102 de la sec. con núm. de ident.: 418 es serina, el residuo correspondiente a la posición 25 de la sec. con núm. de ident.: 39 es la alanina, el residuo correspondiente a la posición 30 de la sec. con núm. de ident.: 39 es arginina, el residuo correspondiente a la posición 67 de la sec. con núm. de ident.: 39 es serina, el residuo correspondiente a la posición 89 de la sec. con núm. de

ident.: 39 es glutamina, y el residuo correspondiente a la posición 94 de la sec. con núm. de ident.: 39 es serina.

En una modalidad, la región VH comprende, tal como consiste en, una secuencia de aminoácidos que tiene
5 al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 %, tal como al menos 95 %, tal como al menos 98 %, tal como al menos 99 %, tal como 100 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 113. Adecuadamente, la región VL comprende, tal como
10 consiste en, una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 %, tal como al menos 95 %, tal como al menos 98 %, tal como al menos 99 %, tal como 100 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 114.

15 Los polipéptidos de la invención pueden describirse como referencia a sus secuencias de región constante de cadena pesada o secuencias de región constante de cadena ligera. Los polipéptidos de la invención pueden describirse alternativamente como referencia a sus
20 secuencias de cadena pesada o ligera. Los polipéptidos pueden comprender una región constante de cadena pesada y/o una región constante de cadena ligera, más adecuadamente una región constante de cadena pesada y una región constante de cadena ligera.

25 Las regiones constantes específicas proporcionadas por la presente invención incluyen las siguientes:

Tabla 7: Combinaciones específicas de regiones de cadena pesada, cadena ligera y constantes

	Constante pesada	Constante ligera	Cadena pesada	Cadena ligera
Anticuerpo 11	Constante pesada 12 sec. con núm. de ident.: 56	Constante ligera 12 sec. con núm. de ident.: 57	HC 11 sec. con núm. de ident.: 60	LC 11 sec. con núm. de ident.: 61
Anticuerpo 12	Constante pesada 12 sec. con núm. de ident.: 56	Constante ligera 12 sec. con núm. de ident.: 57	HC 12 sec. con núm. de ident.: 58	LC 12 sec. con núm. de ident.: 59
Anticuerpo 13	Constante pesada 12 sec. con núm. de ident.: 56	Constante ligera 12 sec. con núm. de ident.: 57	HC 11 sec. con núm. de ident.: 60	LC 12 sec. con núm. de ident.: 59
Anticuerpo 15	Constante pesada 12 sec. con núm. de ident.: 56	Constante ligera 12 sec. con núm. de ident.: 57	HC 12 sec. con núm. de ident.: 58	LC 15 sec. con núm. de ident.: 1219
Anticuerpo 16	Constante pesada 16 sec. con núm. de ident.: 1235	Constante ligera 12 sec. con núm. de ident.: 57	HC 16 sec. con núm. de ident.: 1236	LC 15 sec. con núm. de ident.: 1219
Anticuerpo 17	Constante pesada 12 sec. con núm. de ident.: 56	Constante ligera 12 sec. con núm. de ident.: 57	HC 17 sec. con núm. de ident.: 1220	LC 15 sec. con núm. de ident.: 1219
Anticuerpo 18	Constante pesada 12 sec. con núm. de ident.: 56	Constante ligera 12 sec. con núm. de ident.: 57	HC 17 sec. con núm. de ident.: 1220	LC 18 sec. con núm. de ident.: 1221

Adecuadamente, la cadena pesada comprende una secuencia de polipéptidos que tiene al menos 50 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 58, la sec. con núm. de ident.: 60, la sec. con núm. de ident.: 1220 o la sec. con núm. de ident.: 1236. Más adecuadamente, la cadena pesada comprende la sec. con núm. de ident.: 58, la sec. con núm. de ident.: 60, la sec. con núm. de ident.: 1220 o la sec. con núm. de ident.: 1236. Más adecuadamente, la cadena pesada consiste en la sec. con núm. de ident.: 58, la sec. con núm. de ident.: 60, la sec. con núm. de ident.: 1220 o la sec. con núm. de ident.: 1236.

Adecuadamente, la cadena pesada comprende una secuencia de polipéptidos que tiene al menos 50 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 58 o la sec. con núm. de ident.: 60. Más adecuadamente, la cadena pesada comprende la sec. con núm. de ident.: 58 o la sec. con núm. de ident.: 60. Más adecuadamente, la cadena pesada consiste en la sec. con núm. de ident.: 58 o la sec. con núm. de ident.: 60.

Adecuadamente, la cadena ligera comprende una secuencia de polipéptidos que tiene al menos 50 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 59, la sec. con núm. de ident.: 61, la sec. con núm. de ident.: 1219 o la sec. con núm. de ident.: 1221. Más adecuadamente, la cadena ligera

comprende la sec. con núm. de ident.: 59, la sec. con núm. de ident.: 61, la sec. con núm. de ident.: 1219 o la sec. con núm. de ident.: 1221. Más adecuadamente, la cadena ligera consiste en sec. con núm. de ident.: 59, la sec. con núm. de ident.: 61, la sec. con núm. de ident.: 1219 o la sec. con núm. de ident.: 1221.

Adecuadamente, la cadena ligera comprende una secuencia de polipéptidos que tiene al menos 50 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 59 o la sec. con núm. de ident.: 61. Más adecuadamente, la cadena ligera comprende la sec. con núm. de ident.: 59 o la sec. con núm. de ident.: 61. Más adecuadamente, la cadena ligera consiste en la sec. con núm. de ident.: 59 o la sec. con núm. de ident.: 61.

Los polipéptidos de la invención pueden describirse como referencia a múltiples secuencias de polipéptidos combinadas.

Adecuadamente, el polipéptido (tal como un anticuerpo o fragmento de este) comprende una HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 en donde HCDR1 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 1, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 2, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 3, LCDR1 comprende

o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 4, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 5 y LCDR3
5 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 6.

Adecuadamente, el polipéptido (tal como un anticuerpo o fragmento de este) comprende una HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 en donde HCDR1 comprende o
10 consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 1, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 2, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de
15 identidad con la sec. con núm. de ident.: 15, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 4, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 5 y LCDR3
20 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 6.

Adecuadamente, el polipéptido (tal como un anticuerpo o fragmento de este) comprende una HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 en donde HCDR1 comprende o
25 consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 1, HCDR2

comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos
80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 2, HCDR3
comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos
80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 3, LCDR1
5 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos
80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 4, LCDR2
comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos
80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 98 y
LCDR3 comprende o consiste en una secuencia que tiene al
10 menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 6.

Adecuadamente, el polipéptido (tal como un
anticuerpo o fragmento de este) comprende una HCDR1, HCDR2,
HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 en donde HCDR1 comprende o
consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de
15 identidad con la sec. con núm. de ident.: 1, HCDR2 comprende
o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de
identidad con la sec. con núm. de ident.: 100, HCDR3
comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos
80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 101, LCDR1
20 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos
80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 4, LCDR2
comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos
80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 98 y
LCDR3 comprende o consiste en una secuencia que tiene al
25 menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 6.

Adecuadamente, el polipéptido (tal como un anticuerpo o fragmento de este) comprende una HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 y LCDR3 en donde HCDR1 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 1, HCDR2 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 100, HCDR3 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 101, LCDR1 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 103, LCDR2 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 98 y LCDR3 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 6.

Adecuadamente, el polipéptido (tal como un anticuerpo o fragmento de este) comprende una región VH que comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núms. de ident.: 36 o la sec. con núm. de ident. 102 y una región VL que comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 99 o 104.

Adecuadamente, el polipéptido (tal como un anticuerpo o fragmento de este) comprende además regiones constantes de cadena pesada y ligera.

Adecuadamente, el polipéptido (tal como un anticuerpo) comprende o consiste en una cadena pesada que comprende o consiste en la sec. con núm. de ident.: 58 o la sec. con núm. de ident.: 61 y una cadena ligera que
5 comprende o consiste en la sec. con núm. de ident.: 59 o la sec. con núm. de ident.: 60.

En una modalidad, se proporciona un polipéptido de una cualquiera de las secuencias descritas en la presente descripción. En una modalidad, se proporciona un
10 polinucleótido que codifica una cualquiera de las secuencias de polipéptidos descritas en la presente descripción.

Se entenderá que las modalidades que se refieren en la presente descripción a "al menos 80 %" u "80 % o más" incluyen todos los valores iguales o mayores que 80 %, tales como 85 %, 90 %, 95 %, 97 %, 98 %, 99 % o 100 % de
15 identidad de secuencia.

En lugar del porcentaje de identidad de secuencia, las modalidades equivalentes pueden definirse también con uno o más cambios de aminoácidos, por ejemplo, una o más
20 adiciones, sustituciones y/o deleciones. En una modalidad, la secuencia puede comprender hasta cinco cambios de aminoácidos, tal como hasta tres cambios de aminoácidos, en particular hasta dos cambios de aminoácidos. Por ejemplo, la secuencia puede comprender hasta cinco sustituciones de
25 aminoácidos, tal como hasta tres sustituciones de aminoácidos, en particular hasta una o dos sustituciones de

aminoácidos. Por ejemplo, la CDR3 del polipéptido de la presente invención puede comprender o consistir de manera más adecuada en una secuencia que tenga no más de 2, más adecuadamente no más de 1 sustitución(es) en comparación con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 3.

Para los fragmentos que comprenden las regiones VH y VL, estas pueden asociarse ya sea covalentemente (p. ej., a través de enlaces disulfuro o un enlazador) o no covalentemente. El fragmento de anticuerpo descrito en la presente descripción puede comprender un scFv, es decir, un fragmento que comprende una región VH y una región VL unida por un enlazador. En una modalidad, la región VH y VL se unen por medio de un enlazador polipeptídico (p. ej., sintético). El enlazador polipeptídico puede comprender un enlazador $(\text{Gly}_4\text{Ser})_n$, donde n = de 1 a 8, p. ej., 2, 3, 4, 5, 6 o 7. En una modalidad adicional, el enlazador comprende la sec. con núm. de ident.: 69. En una modalidad adicional, el enlazador consiste en la sec. con núm. de ident.: 69.

En una modalidad, se proporciona un polipéptido que comprende una o más de una secuencia HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, LCDR3, VH o VL proporcionada en el listado de secuencias adjunto, o un polipéptido que comparte al menos 90 %, tal como al menos 95 %, tal como al menos 99 % de identidad con este. Más adecuadamente, el polipéptido es un anticuerpo o un fragmento de este.

Modificaciones de la secuencia del anticuerpo

Los anticuerpos y fragmentos de estos pueden modificarse mediante el uso de métodos conocidos. Las modificaciones de secuencias a las moléculas de anticuerpos descritas en la presente descripción pueden incorporarse fácilmente por los expertos en la técnica. Los siguientes ejemplos no son limitantes.

Durante el descubrimiento de anticuerpos y la recuperación de secuencias de las genotecas de fagos, los dominios variables de anticuerpo deseados pueden reformatearse en IgG de longitud completa por subclonación. Para acelerar el proceso, los dominios variables frecuentemente se transfieren usando enzimas de restricción. Estos sitios de restricción pueden introducir aminoácidos adicionales/alternativos y alejarlos de la secuencia canónica (tales secuencias canónicas pueden encontrarse, por ejemplo, en el sistema de información internacional ImMunoGeneTics [IMGT, por sus siglas en inglés], ver <http://www.imgt.org>). Estas pueden introducirse como modificaciones de secuencia de cadena ligera kappa o lambda.

Unión

El polipéptido de la invención puede unirse al LPAR1 con una afinidad de unión (K_D) menor que 3.0×10^{-7} M (es decir, 300 nM), menor que 2.5×10^{-7} M (es decir, 250 nM), menor que 2.0×10^{-7} M (es decir, 200 nM) o menor que

1.5 x 10⁻⁷ M (*es decir*, 150 nM). En una modalidad adicional, la K_D es 1.3 x 10⁻⁷ M (*es decir*, 130 nM) o menos, tal como 1.0 x 10⁻⁷ M (*es decir*, 100 nM) o menos. En aun otra modalidad, la K_D es menor que 6.0 x 10⁻⁸ M (*es decir*, 60 nM), tal como menor que 5.0 x 10⁻⁸ M (*es decir*, 50 nM), menor que 4.0 x 10⁻⁸ M (*es decir*, 40 nM), menor que 3.0 x 10⁻⁸ M (*es decir*, 30 nM) o menor que 2.0 x 10⁻⁸ M (*es decir*, 20 nM). En modalidades adicionales, la K_D puede ser 1.5 x 10⁻⁸ M (*es decir*, 15 nM) o menos, tal como 1.0 x 10⁻⁸ M (*es decir*, 10 nM) o menos, 9.0 x 10⁻⁹ M (*es decir*, 9 nM) o menos, 8.0 x 10⁻⁹ M (*es decir*, 8 nM) o menor, 7.0 x 10⁻⁹ M (*es decir*, 7 nM) o menos, 6.0 x 10⁻⁹ M (*es decir*, 6 nM) o menor, 5.0 x 10⁻⁹ M (*es decir*, 5 nM) o menos, 4.0 x 10⁻⁹ M (*es decir*, 4 nM) o menos, 3.0 x 10⁻⁹ M (*es decir*, 3 nM) o menos, 2.0 x 10⁻⁹ M (*es decir*, 2 nM) o menos, o 1.5 x 10⁻⁹ M (*es decir*, 1.5 nM) o menos o 1.0 x 10⁻⁹ M (*es decir*, 1 nM) o menos. Por ejemplo, de acuerdo con un aspecto, se proporciona un anticuerpo anti-LPAR1 que se une al LPAR1 con una afinidad de unión (K_D) menor que 1.5 x 10⁻⁷ M (*es decir*, 150 nM).

Adecuadamente, la K_D de un polipéptido de la invención se determina usando un ensayo de exclusión cinética (KinExA; un tipo de bioensayo en el que una solución que contiene receptor, ligando, y complejo receptor-ligando se expone al ligando adicional inmovilizado en una fase sólida). Adecuadamente, el KinExA usa células que expresan el LPAR1 como el compañero de unión titrado. Adecuadamente,

la K_D se mide a partir de un anticuerpo monovalente, tal como un Fab. En una modalidad, la K_D de un polipéptido de la invención puede establecerse mediante el método 1.14 detallado en la sección de Ejemplos a continuación.

5

Caracterización funcional

En la presente descripción se describen ensayos que pueden usarse para caracterizar la función de los polipéptidos de la invención. Por ejemplo, el polipéptido descrito en la presente descripción puede evaluarse midiendo la movilización de calcio o la producción de AMPc. LPAR1 envía señales predominantemente a través de Gi/o para inhibir la producción de AMPc y Gq/11 para promover la movilización del calcio. El LPAR1 también envía señal a través de G13 para promover la señalización de Rho.

El polipéptido descrito en la presente descripción también puede evaluarse midiendo la proliferación y migración celular. Por ejemplo, la síntesis de ADN, un marcador para la proliferación celular, puede medirse después de la aplicación del polipéptido a las células, p. ej., mediante incorporación de BrdU. La migración celular podría evaluarse al aplicar el polipéptido a las células antes de usar un microscopio de fluorescencia para contar la proporción de células que han migrado.

En ensayos funcionales, la salida puede medirse al calcular la concentración máxima media, también

denominada "EC50" o "concentración efectiva al 50 %". El término "IC50" se relaciona con la concentración inhibidora. Tanto EC50 como IC50 pueden medirse usando métodos conocidos en la técnica, tales como métodos de citometría de flujo. Para evitar dudas, los valores de EC50 en la presente solicitud se proporcionan usando el anticuerpo formateado con IgG1. Tales valores pueden convertirse fácilmente basado en el peso molecular del formato de anticuerpo para valores equivalentes de la siguiente manera:

10

$$(\mu\text{g/ml}) / (\text{MW en kDa}) = \mu\text{M}$$

Los mililitros pueden indicarse como "ml" o "mL" en la presente descripción y usarse indistintamente.

15

La EC50 para la regulación descendente tras la unión del polipéptido puede ser menor que 0.5 $\mu\text{g/ml}$, tal como menor que 0.4 $\mu\text{g/ml}$, 0.3 $\mu\text{g/ml}$, 0.2 $\mu\text{g/ml}$, 0.15 $\mu\text{g/ml}$, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ o 0.05 $\mu\text{g/ml}$. En particular, dichos valores de EC50 son cuando el anticuerpo se mide en un formato de IgG1. Por ejemplo, el valor EC50 puede medirse usando citometría de flujo.

20

En una modalidad, el polipéptido de la invención modula la función de LPAR1. Más adecuadamente, el polipéptido sobre la unión al LPAR1 es un inhibidor de LPAR1, tal como un agonista inverso de LPAR1. En una

25

modalidad, el polipéptido de la invención es un inhibidor alostérico de LPAR1.

Adecuadamente, la unión al LPAR1 reduce la señalización Gi/o por el LPAR1.

5 Adecuadamente, la unión al LPAR1 reduce o previene la reducción constitutiva o inducida por LPA en la producción de AMPc (por ejemplo, aumenta la producción de AMPc en el ensayo detallado a continuación (y utilizado en el Ejemplo 1.7)). En una modalidad, la producción de
10 AMPc aumenta en al menos 10 %, tal como al menos 50 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 100 %, tal como al menos 150 %, tal como al menos 200 %, tal como al menos 250 %, tal como al menos 300 %.

Adecuadamente, la unión al LPAR1 reduce o
15 previene la movilización de calcio inducida por LPA (por ejemplo, reduce la movilización de calcio en el ensayo detallado en el Ejemplo 1.8).

En una modalidad, el polipéptido en la unión al LPAR1 reduce la actividad de LPAR1 en al menos 10 %, tal
20 como al menos 20 %, tal como al menos 30 %, tal como al menos 40 %, tal como al menos 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 %, tal como al menos 95 %, tal como al menos 98 %, tal como al menos 99 %, tal como al menos 100 %. Más
25 adecuadamente, la actividad de LPAR1 se indica mediante un ensayo detallado en los Ejemplos 1.1 a 1.16, tal como el

ensayo detallado en el Ejemplo 1.7 o 1.11. Más adecuadamente, la actividad de LPAR1 se indica mediante el ensayo HTRF de AMPc descrito a continuación.

5 Ensayo HTRF de AMPc

Las células Gi/Gq de CHO-K1 EDG2 se siembran en placas de múltiples pocillos a 3000 células por 25 µl de medio de crecimiento completo y se incuban durante 24 horas a 37 °C. Las células se privan de suero durante 4 horas a 10 37 °C. Después de la privación de suero, el medio se descarta y se reemplaza con 5 µl del regulador de ensayo celular (HBSS + 0.1 % (p/v) BSA + 20 mM de HEPES). Las células se estimulan con anticuerpos humanos o sobrenadantes que contienen anticuerpos humanos en diversas concentraciones y se incuban 15 durante 15 minutos a 37 °C. Después de la preincubación, las células se estimulan con LPA (0.5 µM) y forskolina (5 µM) y se incuban durante 1 hora a 37 °C. Las soluciones de trabajo de AMPc y anti-AMPc-d2 se preparan en lisis y en el regulador de detección y se añaden a todos los pocillos de la placa. 20 Después de la incubación en la oscuridad durante 1 hora a temperatura ambiente, las placas se leen sobre un lector de placas. Las concentraciones de AMPc se determinan mediante la aplicación de relaciones de fluorescencia de 620/665 nm a una curva estándar de concentraciones de AMPc conocidas.

25 La unión de un anticuerpo de la invención al LPAR1 en la superficie de una célula viva se indica

adecuadamente usando el ensayo CIFAT de transfección transitoria descrito más abajo.

CIFAT de transfección transitoria

5 Las células de CHO-K1 se siembran en placas de múltiples pocillos a 20,000 células por 200 µl de medio de crecimiento completo y se incuban durante 24 horas a 37 °C. En un tubo estéril, se diluyen 0.030 ul/pocillo de PEI en 10 ul/pocillo de medio de transfección (DMEM suplementado con 2 mM de L-glutamina y penicilina-estreptomicina). La PEI diluida se añade a 100 ng/pocillo de ADN antes de mezclar inmediatamente e incubar la mezcla durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añade 200 µl/pocillo de medio de crecimiento completo a la mezcla de PEI-ADN, después se
10 retira el medio en los pocillos y se añade 200 ul de mezcla de medio de crecimiento completo/PEI/ADN en los pocillos de la placa celular adherente. La placa se incuba durante 24 horas a 37 °C. El medio se desecha y se reemplaza con 200 µl de medio de crecimiento completo. La placa se incuba durante
15 24 horas a 37 °C. Se retira el medio de los pocillos y las células se incuban con el anticuerpo primario a concentraciones variables durante 75 minutos a 37 °C. Después del lavado y fijación celular con PFA al 4 %, se detecta la unión de los anticuerpos usando un anticuerpo de
20 detección antihumano de cabra, se incuba durante 1 hora a temperatura ambiente. Se mide la fluorescencia a 488 nm.

Anticuerpos multiespecíficos

Los anticuerpos de la presente invención pueden ser monoespecíficos o pueden unirse a dianas adicionales y por lo tanto ser biespecíficos o multiespecíficos. Los anticuerpos multiespecíficos pueden ser específicos para diferentes epítomos de un polipéptido diana o pueden ser específicos para más de un polipéptido diana. Por lo tanto, en una modalidad, el polipéptido de la invención está comprendido en un constructo que comprende una primera especificidad de unión al LPAR1 y una segunda especificidad de unión para un segundo epítomo diana.

La segunda especificidad de unión puede dirigirse a un antígeno en la misma célula que LPAR1 o en una célula diferente del mismo tipo de tejido o de un tipo de tejido diferente. En determinadas modalidades, el epítomo diana puede estar en una célula diferente que incluye una célula T diferente, una célula B, una célula tumoral, una célula tisular autoinmune o una célula infectada por virus. Alternativamente, el epítomo diana puede estar en la misma célula.

En una modalidad, el constructo comprende un polipéptido que se une a una diana distinta de LPAR1.

Inmunconjugados

Los polipéptidos (tales como anticuerpos o fragmentos de estos) de la presente invención pueden conjugarse con una entidad terapéutica, tal como una citotoxina o un agente quimioterapéutico. Con la máxima preferencia, el polipéptido se conjuga con una porción terapéutica que es un antifibrótico. Tales conjugados pueden denominarse inmunconjugados. Como se usa en la presente descripción, el término "inmunconjugado" se relaciona con un anticuerpo o fragmento de este que se enlaza química o biológicamente a otra entidad, tal como una citotoxina, un agente radiactivo, una citocina, un interferón, una entidad diana o indicadora, una enzima, una toxina, un péptido o proteína o un agente terapéutico. Con máxima preferencia, el agente terapéutico es un antifibrótico. El anticuerpo o fragmento de este puede enlazarse a la citotoxina, al agente radioactivo, citocina, interferón, diana o entidad indicadora, enzima, toxina, péptido o agente terapéutico en cualquier ubicación a lo largo de la molécula siempre que sea capaz de unirse a su diana. Los ejemplos de inmunconjugados incluyen conjugados anticuerpo-fármaco y proteínas de fusión anticuerpo-toxina. En una modalidad, el agente puede ser un segundo anticuerpo diferente al LPAR1. En determinadas modalidades, el anticuerpo puede conjugarse con un agente específico para una célula tumoral o una célula infectada por virus. El

tipo de la entidad terapéutica que puede conjugarse con el anticuerpo anti-LPAR1 tendrá en cuenta la afección a tratar y el efecto terapéutico deseado a lograr.

5 Polinucleótidos y vectores de expresión

En un aspecto de la invención, se proporciona un polinucleótido que codifica el polipéptido de la invención.

En un aspecto de la invención, se proporciona un polinucleótido que comprende o consiste en una secuencia que
10 tiene al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 %, tal como al menos 95 %, tal como al menos 99 % de identidad de secuencia con un polinucleótido que codifica una cualquiera de las porciones de las sec. con núms. de ident.: 1 a 22, 40 a 55, 72 a 95, 98, 100, 101, 103, y 107 a
15 112 que codifica HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2, LCDR3, HFR1, HFR2, HFR3, HFR4, LFR1, LFR2, LFR3 o LFR4 del dominio variable de cadena de inmunoglobulina codificado.

En un aspecto de la invención, el polinucleótido comprende una cualquiera de las sec. con núms. de ident.:
20 1368 a 1374.

Para expresar el polipéptido, los polinucleótidos descritos en la presente descripción pueden insertarse en vectores de expresión de tal manera que los genes se enlazan operativamente a las secuencias de control transcripcional y translacional (que pueden denominarse "casete de
25 expresión" como bien se entiende en la técnica). Por lo

tanto, en un aspecto de la invención se proporciona un vector de expresión que comprende una secuencia de polinucleótidos de la invención como se define en la presente descripción.

La presente invención también proporciona
5 secuencias de polinucleótidos y vectores de expresión y plásmidos que codifican todas las secuencias de polipéptidos descritas en la presente descripción, que incluyen cualquier secuencia de polipéptidos variante descrita en la presente descripción opcionalmente que
10 comprenden una o más sustituciones de aminoácidos.

Pueden realizarse mutaciones al ADN o ADNc que codifican polipéptidos que son silenciosos en cuanto a la secuencia de aminoácidos del polipéptido, pero que proporcionan codones preferidos para la traslación en un
15 huésped particular. Los codones preferidos para la traslación de un ácido nucleico en, *p. ej.*, *E. coli* y *S. cerevisiae*, así como también de mamíferos, específicamente humanos, son conocidos.

La mutación de polipéptidos puede lograrse, por
20 ejemplo, por sustituciones, adiciones o deleciones a un ácido nucleico que codifica el polipéptido. Las sustituciones, adiciones o deleciones a un ácido nucleico que codifica el polipéptido pueden introducirse por muchos métodos, que incluyen por ejemplo PCR propensa a errores, mezcla,
25 mutagénesis dirigida por oligonucleótidos, PCR por unidad, mutagénesis por PCR, mutagénesis *in vivo*, mutagénesis por

inserción de un casete, mutagénesis de conjunto recursivo, mutagénesis de conjunto exponencial, mutagénesis de sitio específico, reagrupamiento de genes, síntesis de genes artificiales, mutagénesis de saturación del sitio de genes
5 (GSSM, por sus siglas en inglés), reagrupamiento de ligadura sintética (SLR, por sus siglas en inglés) o una combinación de estos métodos. Las modificaciones, adiciones o deleciones a un ácido nucleico también pueden introducirse por medio de un método que comprende recombinación, recombinación
10 recursiva de secuencias, mutagénesis de ADN modificado con fosfotioato, mutagénesis de plantilla que contiene uracilo, mutagénesis dúplex con espacios, mutagénesis de reparación de desajustes puntuales, mutagénesis de cepa huésped con reparación deficiente, mutagénesis química, mutagénesis
15 radiogénica, mutagénesis por delección, mutagénesis de selección de restricciones, mutagénesis de purificación de restricciones, mutagénesis de conjunto, creación de multímero de ácido nucleico quimérico, o una combinación de estos.

En particular, puede usarse síntesis de genes
20 artificiales. Un gen que codifica un polipéptido de la invención puede producirse sintéticamente mediante, por ejemplo, una síntesis de ADN en fase sólida. Los genes completos pueden sintetizarse *de novo* sin la necesidad del ADN de plantilla precursor. Para obtener el oligonucleótido
25 deseado, los bloques de construcción se acoplan secuencialmente a la cadena de oligonucleótidos en

crecimiento en el orden requerido por la secuencia del producto. Al finalizar la agrupación de cadenas, el producto se libera de la fase sólida a la solución, se desprotege y se recolecta. Los productos pueden aislarse
5 mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés) para obtener los oligonucleótidos deseados en alta pureza.

Los vectores de expresión incluyen, por ejemplo, plásmidos, retrovirus, cósmidos, cromosomas artificiales de
10 levadura (YAC, por sus siglas en inglés) y episomas derivados del virus de Epstein-Barr (EBV, por sus siglas en inglés). El polinucleótido se liga en un vector de tal manera que las secuencias de control transcripcional y traslacional dentro del vector cumplan su función prevista
15 para regular la transcripción y traslación del polinucleótido. Las secuencias de expresión y/o control pueden incluir promotores, potenciadores, terminadores de transcripciones, un codón de iniciación (es decir, ATG) 5' a la secuencia codificante, señales de empalme para
20 intrones y codones de terminación. El vector de expresión y las secuencias de control de la expresión se seleccionan para ser compatibles con su expresión en la célula huésped usada. Por lo tanto, la invención proporciona además una secuencia de nucleótidos que codifica polipéptidos de la
25 invención que comprenden una región VH y una región VL unida por un enlazador sintético (que codifica la sec. con núm.

de ident.: 69). Se entenderá que los polinucleótidos o
vectores de expresión de la invención pueden comprender la
región VH, la región VL o ambas (que incluyen opcionalmente
el enlazador). Por lo tanto, los polinucleótidos que
5 codifican las regiones VH y VL pueden insertarse en vectores
separados, alternativamente secuencias que codifican ambas
regiones se insertan en el mismo vector de expresión.
El(Los) gen(es) del anticuerpo se inserta(n) en el vector
de expresión por métodos convencionales (p. ej., ligadura
10 de sitios de restricción complementarios en el
polinucleótido y el vector, o ligadura de extremos romos
si no están presentes sitios de restricción).

Un vector conveniente es aquel que codifica una
secuencia de inmunoglobulina de CH y/o CL funcionalmente
15 completa, con sitios de restricción adecuados diseñados
para que cualquier secuencia de VH o VL pueda insertarse
y expresarse fácilmente, como se describe en la presente
descripción. El vector de expresión también puede
codificar un péptido señal que facilita la secreción del
20 polipéptido de una célula huésped. El polinucleótido puede
clonarse en el vector de tal manera que el péptido señal
se enlaza en el marco con el extremo amino del polipéptido.
El péptido señal puede ser un péptido señal de
inmunoglobulina o un péptido señal heterólogo (es decir,
25 un péptido señal de una proteína no inmunoglobulina).

En un aspecto de la invención se proporciona una célula (p. ej., una célula huésped) que comprende el polinucleótido o vector de expresión como se define en la presente descripción. Se entenderá que la célula puede comprender un primer vector que codifica la cadena ligera del polipéptido, y un segundo vector que codifica la cadena pesada del polipéptido. Alternativamente, las cadenas pesada y ligera pueden codificarse tanto en el mismo vector de expresión introducido en la célula.

En una modalidad, el polinucleótido o vector de expresión codifica un anclaje de membrana o dominio transmembrana fusionado al polipéptido, en donde el polipéptido se presenta en una superficie extracelular de la célula.

La transformación puede realizarse mediante cualquier método conocido para introducir polinucleótidos en una célula huésped. Los métodos para la introducción de polinucleótidos heterólogos en células de mamíferos son bien conocidos en la técnica e incluyen transfección mediada por dextrano, precipitación con fosfato de calcio, transfección mediada por polibreno, fusión de protoplastos, electroporación, transducción, encapsulación del(de los) polinucleótido(s) en liposomas, inyección biolística y microinyección directa del ADN en núcleos. Además, las moléculas de ácido nucleico pueden introducirse en células de mamíferos por vectores virales.

Las líneas celulares de mamíferos disponibles como huéspedes para la expresión son bien conocidas en la técnica e incluyen muchas líneas celulares inmortalizadas disponibles de American Type Culture Collection (ATCC).
5 Estos incluyen, entre otros, células de ovario de hámster chino (CHO, por sus siglas en inglés), NSO, células SP2, células HeLa, células de riñón de hámster bebé (BHK, por sus siglas en inglés), células de riñón de mono (COS), células de carcinoma hepatocelular humano (p. ej., Hep
10 G2), células A549, células 3T3, y una cantidad de otras líneas celulares. Las células huésped de mamíferos incluyen células humanas, de ratón, de rata, de perro, de mono, de cerdo, de cabra, de bovino, de caballo y de hámster. Se seleccionan líneas celulares de particular
15 preferencia mediante la determinación de qué líneas celulares tienen altos niveles de expresión. Otras líneas celulares que pueden usarse son líneas celulares de insectos, tales como células Sf9, células anfibias, células bacterianas, células vegetales y células fúngicas.
20 Los fragmentos de unión al antígeno de anticuerpos tales como los fragmentos scFv y Fv pueden aislarse y expresarse en *E. coli* usando métodos conocidos en la técnica.

Los polipéptidos se producen cultivando las células huésped durante un periodo de tiempo suficiente para
25 permitir la expresión del polipéptido en las células huésped o, más preferentemente, la secreción del polipéptido en el

medio de cultivo en el que crecen las células huésped. Los polipéptidos pueden recuperarse del medio de cultivo usando métodos de purificación de proteínas habituales.

Los polipéptidos de la invención pueden
5 obtenerse y manipularse mediante el uso de las técnicas descritas, por ejemplo, en Green y Sambrook, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (2012) 4a edición Cold Spring Harbour Laboratory Press.

Pueden producirse anticuerpos monoclonales
10 usando tecnología de hibridoma, mediante la fusión de una célula B específica productora de anticuerpos con una célula de mieloma (cáncer de células B) que se selecciona por su capacidad para crecer en cultivo tisular y por una ausencia de síntesis de cadena de anticuerpos.

15 Un anticuerpo monoclonal dirigido contra un antígeno determinado puede obtenerse, por ejemplo, al:

- a) inmortalizar linfocitos obtenidos de la sangre periférica de un animal previamente inmunizado con un antígeno determinado, con
20 una célula inmortal y preferentemente con células de mieloma, para formar un hibridoma,
- b) cultivar las células inmortalizadas (hibridoma) formadas y recuperar las células que producen los anticuerpos que tienen la
25 especificidad deseada.

Alternativamente, no se requiere el uso de una célula de hibridoma. Los anticuerpos capaces de unirse a los antígenos diana como se describe en la presente descripción pueden aislarse de una genoteca de anticuerpos adecuada a través de una práctica de rutina, por ejemplo, usando la presentación en fagos, la presentación en levadura, la presentación en ribosomas, o la tecnología de visualización de mamíferos conocida en la técnica. Por consiguiente, pueden obtenerse anticuerpos monoclonales, por ejemplo, mediante un proceso que comprende las etapas de:

- a) clonación en vectores, especialmente en fagos y más particularmente en bacteriófagos filamentosos, secuencias de ADN o ADNc obtenidas de linfocitos especialmente linfocitos de sangre periférica de un animal (adecuadamente inmunizados con antígenos determinados),
- b) transformación de células procarióticas con los vectores anteriores en condiciones que permitan la producción de los anticuerpos,
- c) selección de los anticuerpos sometidos a selección de afinidad por antígeno,
- d) recuperación de los anticuerpos que tienen la especificidad deseada.

Opcionalmente, un polinucleótido aislado que codifica un polipéptido como se describe en la presente

descripción y que se une al LPAR1 también puede fabricarse fácilmente para hacer cantidades suficientes para emplearse como medicamento para mejorar los signos o síntomas de la enfermedad. Cuando se emplea como medicamento de esta
5 manera, típicamente el polinucleótido de interés se enlaza operativamente primero a un vector de expresión o casete de expresión diseñado para expresar dicho anticuerpo o fragmento de este en un sujeto o paciente. Tales casetes de expresión y métodos de suministro de polinucleótidos o
10 lo que en algún momento se denominan medicamentos "de base nucleica" son bien conocidos en la técnica. Para una revisión reciente ver Hollevoet & Declerck (2017).

Se proporciona también un método para la producción de un polipéptido, anticuerpo anti-LPAR1 o
15 fragmento o variante de este, que comprende el cultivo de una célula huésped de la invención en un medio de cultivo celular en condiciones para expresar la secuencia de ácido nucleico codificante del plásmido o vector dentro de la célula. El método puede comprender además obtener el
20 polipéptido, el anticuerpo anti-LPAR1 o fragmento o variante de este del sobrenadante de cultivo celular. La molécula de unión al antígeno obtenida puede formularse después en una composición farmacéutica. Además, se proporciona un método para producir una célula que expresa un polipéptido,
25 anticuerpo anti-LPAR1 o fragmento o variante de este, que comprende transfectar dicha célula con un plásmido o vector

de la invención. Dichas células pueden cultivarse después para la producción del polipéptido, anticuerpo anti-LPAR1 o fragmento o variante de este.

5 Receptor 1 del ácido lisofosfatídico (LPAR1)

El ácido lisofosfatídico (1-acil-2-hidroxi-sn-glicero-3-fosfato; LPA) pertenece a una familia de moléculas lipídicas endógenas que ejercen sus efectos a través de interacciones con la familia LPA de receptores acoplados a proteínas G (GPCR, por sus siglas en inglés), de los cuales actualmente existen 6 subtipos de receptores identificados. Los receptores de LPAR1-3 pertenecen a los GPCR de la familia del gen de diferenciación endotelial (EDG, por sus siglas en inglés) y los receptores de LPAR4-15 6 están estrechamente relacionados con los GPCR de la familia purinérgica. El receptor de LPAR1 predominantemente envía señales a través de Gi/o para inhibir la producción de AMPc y Gq/11 para promover la movilización del calcio, aunque también envía señales a través de G12/13 para activar 20 los factores de intercambio de nucleótidos (GEF, por sus siglas en inglés) de Rho GTPasa.

LPAR1 también puede denominarse LPAR-1, receptor 1 LPA, receptor de ácido lisofosfatídico 1 o receptor de ácido lisofosfatídico Edg-2.

25 La estructura cristalina de LPAR1 se resolvió en 2015 (Chrencik et al. 2015). Esta exhibe muchas de las

características típicas de una familia A de GPCR con 7 hélices transmembrana, y 94 del total de 364 aminoácidos orientados al solvente extracelular. Esto incluye una región de N-terminal de 50 aminoácidos de longitud. Sin embargo, de manera inusual el N-terminal forma un recubrimiento helicoidal en el lado extracelular, que se pliega sobre el grupo de 7 hélices hasta ocluir casi completamente el sitio de unión del ligando y enterrar el ligando. El LPAR1 humano comparte 99 %, 99 %, 97 % y 97 % de identidad de aminoácidos con sus ortólogos en monomolgus, mono rhesus, ratón y rata, respectivamente.

La región extracelular de LPAR1 comprende dominios extracelulares 0 a 3 (ECD0 a ECD3). En ECD0, la región de N-terminal, los residuos 25-50 de la sec. con núm. de ident.: 62 forman una hélice de recubrimiento inusual, sostenida en su lugar por un puente disulfuro entre ECD0 y ECD2. Como referencia a la sec. con núm. de ident.: 62, todo el N-terminal es los residuos 1-50, toda la hélice del recubrimiento del N-terminal es los residuos 25-50, todo el ECD1 es los residuos 106-121, todo el ECD2 es los residuos 185-204 y todo el ECD3 es los residuos 280-294.

En una modalidad, el LPAR1 es un LPAR1 humano. En una modalidad, el LPAR1 no es un LPAR1 humano. El LPAR1 puede ser LPAR1 nativo y/o LPAR1 de longitud completa. Alternativamente, el LPAR1 es un fragmento de LPAR1, tal como un fragmento que comprende una o más regiones

extracelulares de LPAR1. En determinadas modalidades, el fragmento de LPAR1 tiene al menos 50 aminoácidos de largo, tal como al menos 100 aminoácidos de largo, tal como al menos 150 aminoácidos de largo, tal como al menos 200 aminoácidos de largo, tal como al menos 250 aminoácidos de largo, tal como al menos 300 aminoácidos de largo, tal como al menos 350 aminoácidos de largo.

Adecuadamente, el LPAR1 comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 %, tal como al menos 95 %, tal como al menos 99 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 62, la sec. con núm. de ident.: 63 o la sec. con núm. de ident.: 64. Más adecuadamente, el LPAR1 comprende o consiste en la sec. con núm. de ident.: 62, la sec. con núm. de ident.: 63 o la sec. con núm. de ident.: 64.

En una modalidad, el LPAR1 es LPAR1 funcionalmente activo. Por 'funcionalmente activo' se entiende que el LPAR1 es capaz de señalizar a través de trayectorias de señalización corriente abajo (p. ej., AMPc, movilización de Ca). La unión de LPA al LPAR1 funcionalmente activo da como resultado la transducción de señalización corriente abajo y/o el LPAR1 funcionalmente activo mantiene un nivel constitutivo de señalización corriente abajo. El LPAR1 no funcionalmente activo no es capaz de iniciar la señalización.

En una modalidad adicional, el LPAR1 se localiza en la superficie extracelular. En una modalidad adicional, el LPAR1 está presente en la superficie de una célula viva. En una modalidad adicional, el polipéptido es un antagonista de LPAR1. En una modalidad adicional, el polipéptido es un antagonista de señalización mediada por LPA.

Composiciones

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición que comprende el polipéptido o constructo como se define en la presente descripción. En tales modalidades, la composición puede comprender el polipéptido o constructo, opcionalmente en combinación con otros excipientes. También se incluyen composiciones que comprenden uno o más agentes activos adicionales (p. ej., agentes activos adecuados para tratar las enfermedades mencionadas en la presente descripción).

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el polipéptido o constructo como se define en la presente descripción junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. El polipéptido o constructo de la invención pueden incorporarse en composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración a un sujeto. Típicamente, la composición farmacéutica comprende un polipéptido o un constructo de la invención y un portador

farmacéuticamente aceptable. Como se usa en este documento, la expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y similares que son fisiológicamente compatibles. Los ejemplos de portadores farmacéuticamente aceptables incluyen uno o más de agua, solución salina, sales, solución salina regulada con fosfato, dextrosa, glicerol, etanol y lo similar, así como combinaciones de estos. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol o cloruro de sodio en la composición. Pueden incluirse sustancias farmacéuticamente aceptables tales como humectantes o cantidades minoritarias de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, conservantes o reguladores, que potencian la vida útil o efectividad del polipéptido.

Las composiciones de esta invención pueden adoptar varias formas. Estas incluyen, por ejemplo, formas de dosificación líquidas, semisólidas y sólidas tales soluciones líquidas (p. ej., soluciones inyectables e infusibles), dispersiones o suspensiones, comprimidos, píldoras, polvos, liposomas y supositorios. La forma preferida depende del modo pretendido de administración y de la aplicación terapéutica.

Las composiciones preferidas típicas están en forma de soluciones inyectables o infusibles.

La manera de administración preferida es la parenteral (p. ej., intravenosa, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular). En una modalidad preferida, la administración es mediante inyección o infusión intravenosa. En otra modalidad preferida, la administración es mediante inyección subcutánea o intramuscular.

Las composiciones terapéuticas típicamente deben ser estériles y estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento. La composición puede formularse como una solución, microemulsión, dispersión, liposoma u otra estructura ordenada adecuada para la alta concentración de fármacos.

Está dentro del alcance de la invención usar la composición farmacéutica de la invención en métodos terapéuticos para el tratamiento de enfermedades como se describe en la presente descripción como un adyuvante, o junto con otras terapias establecidas normalmente usadas en el tratamiento de tales enfermedades.

En un aspecto adicional de la invención, el polipéptido, composición o composición farmacéutica se administra secuencialmente, simultáneamente o por separado con al menos un agente activo.

25

Tratamiento

Enfermedad renal crónica/enfermedad renal diabética
(CKD/DKD)

La enfermedad renal crónica (CKD, por sus siglas
5 en inglés) puede ser causada por muchos factores, que
incluye la diabetes, con 25-55 % de todos los pacientes de
diálisis en todo el mundo que tienen enfermedad renal
diabética. La CKD se caracteriza por la pérdida progresiva
de la función renal. Clínicamente, esto se diagnostica
10 inicialmente mediante una tasa de filtración glomerular
estimada (eGFR) de <60 ml/minuto (la eGFR de un adulto
saludables es >90 ml/minuto). La presencia de proteína en
la orina (proteinuria) es un indicador de daño renal y
pronóstico de un deterioro de la eGFR.

15 No se ha probado aún ningún inhibidor de LPAR1
en la enfermedad renal humana. Tres estudios publicados
examinan el efecto de la inhibición de LPAR1 (o LPAR1 y
LPAR3) en la función renal, en tres modelos separados
(Zhang *et al.* (2017), Li *et al.* (2017) y Lee JH *et al.*
20 (2019)). Los tres estudios descubrieron la reducción de la
albuminuria, así como de la fibrosis e inflamación renal.
Se ha descubierto que varios componentes de la trayectoria
de señalización del LPAR1 se regulan positivamente en
diferentes formas de enfermedad renal.

Cuando la CKD se asocia con y es causada por la diabetes, se conoce como enfermedad renal diabética (DKD, por sus siglas en inglés).

No se han probado previamente los inhibidores de LPAR1 en el tratamiento de DKD aunque existe evidencia significativa para vincular la biología de LPAR1 con la enfermedad clínica. Aunque LPAR1 desempeña un papel en un rango de trayectorias y enfermedades biológicas que incluyen dolor neuropático, crecimiento óseo y cáncer, tiene una importancia particular en tres ejes biológicos que están en el núcleo de la enfermedad renal; fibrosis, inflamación y síndrome metabólico. Estos tres ejes ejercen cambios específicos y medibles a los niveles de varios bioquímicos encontrados en la sangre y la orina. Estas encajan con moléculas que se encontró son moduladas por la inhibición de LPAR1 en un estudio de Fase II (Palmer et al. 2018) y varios estudios en animales.

La inactivación genética o inhibición farmacológica de LPAR1 ha sido protectora en varios modelos de fibrosis renal en ratón (Zhang et al., 2017; Pradère et al., 2007; Swaney et al. 2011). El ensayo de eficacia de Fase II para fibrosis pulmonar idiopática (Palmer et al. 2018) mostró que el inhibidor de moléculas pequeñas de LPAR1 era efectivo en mantener la capacidad vital forzada durante el período de estudio.

El LPAR1 desempeña un papel en la inducción de la inflamación. La adición de LPA a sangre entera activa la liberación de histamina a través de LPAR1 (Swaney *et al.* 2010). En una molécula murina de vasculitis, el reclutamiento de neutrófilos a las paredes vasculares para la inflamación dependía de la expresión de LPAR1 en los neutrófilos (Miyabe *et al.* 2019).

El aumento de la señalización a través del eje LPA/LPAR1 se ha vinculado con el síndrome metabólico y la salud cardiovascular. Li *et al.* (2017) descubrieron que LPAR1 se reguló positivamente de manera selectiva en una línea celular mesenquimatosa de riñón de ratón después de la exposición a una concentración alta de glucosa. Rancoule *et al.* (2013) descubrieron que los ratones tratados durante tres semanas con un inhibidor de LPAR1/3 tenían una tolerancia mejorada a una inyección i.p. de glucosa. Guo *et al.* (2013) descubrieron que la administración de adiponectina exógena a ratones *db/db* redujo significativamente la albuminuria y la evidencia histológica de fibrosis renal.

Se han publicado tres estudios que examinan el efecto de la inhibición de LPAR1 (o LPAR1 y LPAR3) en la función renal (Zhang *et al.* 2017, Li *et al.* 2017, Lee JH *et al.* 2019), que se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8: Impacto de la inhibición de LPAR1 en modelos en
ratón de nefropatía diabética

Autor del estudio:	Zhang et al. (2017)	Li et al. (2017)	Lee JH et al. (2019)
Modelo de diabetes	<i>db/db</i> <i>eNOS^{2/2}</i> (modelo agresivo)	<i>db/db</i> (modelo moderado)	Inducido por STZ (modelo de enfermedad temprana)
Duración del tratamiento del fármaco	12 semanas	8 semanas	8 semanas
Inhibidor de LPAR1	BMS-002 (LPAR1/3)	Ki16425 (LPAR1/3)	AM095 (LPAR1)
24 h de albuminuria vs. controles no tratados	~65 % de reducción	~30 % de reducción	~30 % de reducción

5

Los tres estudios descubrieron la reducción de la albuminuria, la fibrosis e inflamación renal.

Por el contrario, se ha descubierto una regulación positiva de los componentes de la trayectoria de señalización de LPAR1 en diferentes formas de enfermedad renal. Zhang et al. (2017) observaron un aumento en los niveles de autotaxina y LPAR1 en los riñones de pacientes con diabetes. Sasagawa et al. (1998) observaron un aumento de 2.6 veces en los niveles de ácido lisofosfatídico en el plasma de pacientes con insuficiencia renal en comparación con los controles.

10

15

Fibrosis peritoneal

Sakai *et al.* (2013) mostró que la delección genética de la inhibición farmacológica de ratones protegidos con LPAR1 contra la fibrosis en respuesta a la
5 lesión peritoneal CG.

Fibrosis hepática

En un modelo de ratón de NASH, el tratamiento con un antagonista de LPAR1 mostró una fuerte disminución en
10 la expresión de genes fibróticos e inflamatorios (Nishikawa *et al.* 2016). La correlación entre el grado de fibrosis hepática y el nivel plasmático de LPA se demostró en un estudio *in vivo* en ratones en respuesta a una lesión hepática crónica (Watanabe *et al.* 2007)

15

Fibrosis pulmonar idiopática (IPF, por sus siglas en inglés)

Como se describió anteriormente, el ensayo clínico de fase II de IPF mostró que un inhibidor de
20 moléculas pequeñas de LPAR1 era efectivo en el tratamiento de fibrosis de los pulmones (Palmer *et al.* 2018). Además, un estudio de ratón *in vivo* usando ratones deficientes en LPAR1 descubrió que la deficiencia de LPAR1 protegió a los ratones de la fibrosis y mortalidad después de una lesión
25 pulmonar (Tager *et al.* 2007)

Fibrosis dérmica

Con el uso de un modelo de ratón de fibrosis dérmica inducida por bleomicina, se descubrió que el ratón knockout de LPAR1 era resistente a los aumentos inducidos por bleomicina en el grosor dérmico y el colágeno (Castelino *et al.* 2011).

Esclerosis sistémica

El análisis espectrométrico de masa de los sueros de pacientes con esclerosis sistémica encontró niveles elevados de 2-araquidonoil-LPA (Tokumura *et al.* 2009).

Osteoartritis

El tratamiento con un antagonista de LPAR1 causó una disminución de la inflamación sinovial, daño del cartílago y erosión ósea en ratones (Orosa *et al.* 2014).

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención, se proporciona un polipéptido, constructo o composición como se define en la presente descripción para usarse como medicamento.

En una modalidad, el polipéptido, constructo o composición es para usarse en terapia, particularmente para usarse en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/o fibrótica, o cáncer. Adecuadamente, el polipéptido, constructo o composición es para usarse en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/o fibrótica.

Adecuadamente, el polipéptido, constructo o composición es para usarse en el tratamiento de enfermedades renales crónicas, fibrosis renal, fibrosis peritoneal, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar (p. ej., fibrosis pulmonar idiopática), fibrosis dérmica, esclerosis sistémica u osteoartritis. Adecuadamente, el polipéptido es para usarse en el tratamiento de la enfermedad renal crónica, tal como la enfermedad renal diabética. Alternativamente, el polipéptido, constructo o composición es para usarse en el tratamiento de enfermedades renales crónicas, fibrosis renal, fibrosis peritoneal, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar (p. ej., fibrosis pulmonar idiopática), fibrosis dérmica, esclerosis sistémica, osteoartritis, NASH, artritis reumatoide, dolor neuropático o cáncer.

En una modalidad adicional, se proporciona un método para tratar una enfermedad en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar el polipéptido, constructo o composición como se define en la presente descripción. En una modalidad adicional, se proporciona un método para tratar una enfermedad inflamatoria y/o enfermedad fibrótica en un sujeto que lo necesita, que comprende administrar el polipéptido, constructo o composición como se define en la presente descripción. En una modalidad adicional, se proporciona un método para tratar la enfermedad renal crónica, fibrosis renal, fibrosis peritoneal, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar

(p. ej., fibrosis pulmonar idiopática), fibrosis dérmica, esclerosis sistémica u osteoartritis que comprende administrar el polipéptido, constructo o composición como se define en la presente descripción. En una modalidad
5 adicional, se proporciona un método para tratar la enfermedad renal crónica, tal como una enfermedad renal diabética que comprende administrar el polipéptido, constructo o composición como se define en la presente descripción. Alternativamente, se proporciona un método
10 para tratar la enfermedad renal crónica, fibrosis renal, fibrosis peritoneal, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar (p. ej., fibrosis pulmonar idiopática), fibrosis dérmica, esclerosis sistémica, osteoartritis, NASH, artritis reumatoide, dolor neuropático o cáncer que comprende
15 administrar el polipéptido, constructo o composición como se define en la presente descripción.

De acuerdo con aspectos adicionales de la invención, se proporciona el uso de un polipéptido, constructo o composición como se define en la presente
20 descripción para la fabricación de un medicamento, para el tratamiento de la enfermedad. De acuerdo con aspectos adicionales de la invención, se proporciona el uso de un polipéptido, constructo o composición como se define en la presente descripción para la fabricación de un medicamento,
25 para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/o enfermedad fibrótica. En una modalidad adicional, se

proporciona el uso de un polipéptido, constructo o composición como se define en la presente descripción para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades renales crónicas, fibrosis renal, fibrosis peritoneal, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar (p. ej., fibrosis pulmonar idiopática), fibrosis dérmica, esclerosis sistémica u osteoartritis. En una modalidad adicional, se proporciona el uso de un polipéptido, constructo o composición como se define en la presente descripción para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades renales crónicas, tal como la enfermedad renal diabética. Alternativamente, se proporciona el uso de un polipéptido, constructo o composición como se define en la presente descripción para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades renales crónicas, fibrosis renal, fibrosis peritoneal, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar (p. ej., fibrosis pulmonar idiopática), fibrosis dérmica, esclerosis sistémica, osteoartritis, NASH, artritis reumatoide, dolor neuropático o cáncer.

En una modalidad, el polipéptido, constructo o composición se suministra en una cantidad terapéuticamente efectiva.

La presente invención se describirá ahora además por medio de los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1: Métodos

1.1 Protocolo de inmunización

5 Los ratones se inmunizaron con LPAR1. Después de la inmunización, se diseccionaron los bazo en DMEM y se homogeneizaron como se describe en Forbes *et al.* (2011). Después de lisar los glóbulos rojos y sedimentar los esplenocitos, los esplenocitos se resuspendieron en 1.5 ml de FBS y se refrigeraron durante 10 minutos antes de añadir 1.5 ml de DMSO al 20 % en FBS. Las células suspendidas se dividieron después en alícuotas en crioviales y se congelaron a una velocidad de -1 °C por minuto.

1.2 Aislamiento de hibridomas

15 Las células criopreservadas del bazo de ratones inmunizados se descongelaron y fusionaron con células de mieloma sp2/0 usando polietilenglicol para producir hibridomas. Los hibridomas se colocaron después en gel de medio de metilcelulosa y se seleccionaron hibridomas productivos usando el reactivo HAT (hipoxantina-aminopterina-timidina). Después de 5 días, las colonias de hibridoma productoras de IgG se identificaron usando el reactivo ClonDetect (Molecular Devices) y después se recolectaron y se sembraron en cultivos monoclonales. Los hibridomas reactivos al LPAR1 se identificaron mediante el

cribado de sobrenadantes de cultivo para la unión diferencial a células que expresan LPAR1 en un ensayo FACS. Brevemente, las células CHO se transfectaron transitoriamente con un plásmido para expresar LPAR1 o un GPCR irrelevante, y dos días después de la transfección de células CHO, se mezclaron los sobrenadantes de hibridoma con ambas poblaciones de células CHO. La unión del anticuerpo a las células se detectó con un anticuerpo secundario de IgG antirrátón. Los sobrenadantes de hibridoma que se unieron a las células CHO-LPAR1 pero no a las células GPCR CHO irrelevantes se definieron como agente de unión de LPAR1.

1.3 Aislamiento de genes Ig a partir del hibridoma

Se sometieron 10^6 células de hibridoma específicas de LPAR1 a la extracción total de ARN y la transcripción inversa para generar una genoteca de ADNc completa. La secuenciación de próxima generación de toda la genoteca de ADNc se realizó en un secuenciador Illumina HiSeq. Se ensamblaron cóntigos, y se extrajeron para las secuencias de ADN que codifican las secuencias de VH o VL de anticuerpos.

1.4 Generación de vectores recombinantes

Los fragmentos de ADN para las regiones VH o VL se clonaron en los vectores de expresión de la cadena ligera Kappa humana o la cadena pesada de IgG1 humana usando un método de clonación en exceso. Las secuencias de

región variable se optimizaron para Homo Sapiens y se clonaron en vectores a través de 5' BspEI y 3' Bsal o a través de 5' BssHII y 3' Apal. Se reconstituyeron muestras de ADN a escala mini a 100 ng/μl en agua de grado de cultivo celular. Se almacenaron plásmidos a -20 °C hasta que se necesitaron para la transfección.

1.5 Expresión de anticuerpos

Para la expresión de anticuerpos, se cultivaron células HEK293 a 37 °C al 8 % de CO₂ y se sembraron a una densidad de 2 x 10⁶ células. Plásmidos de la cadena pesada y ligera se cotransfectaron transitoriamente en células HEK293. Se añadieron potenciadores 18-22 horas después de la transfección. Los sobrenadantes se recogieron 5 días después de la transfección. Las células se agruparon por centrifugación a 1000 g durante 10 minutos y los sobrenadantes se dividieron en alícuotas en artículos de plástico estériles adecuados.

1.6 Purificación de anticuerpos

Los anticuerpos humanos expresados recombinantemente se purificaron a partir de sobrenadantes de cultivo celular usando columnas de 5 ml de flujo de gravedad de la proteína A. Antes de la carga de la muestra, la columna se equilibró con regulador de unión IgG de proteína A, pH 8.0. Los sobrenadantes de cultivo celular

se clarificaron usando filtros de 0.45 μ M y se mezclaron con regulador de unión IgG de proteína A 1:1, pH 8.0. Al pasar la muestra a través de la columna, el flujo pasante se recolectó y se pasó por la columna 5 veces posteriores.

5 Las columnas se lavaron con PBS y regulador de L-arginina de 0.5 M, pH 7. El anticuerpo se eluyó de la columna en Tris-HCl 1 M, pH 8.0, usando regulador de elución de IgG, pH 2.8. La muestra eluida se intercambió con regulador en PBS usando unidades de filtro centrífuga y se filtró estéril

10 usando filtros de tubo de centrífuga 0.2 μ M. Los anticuerpos purificados se almacenaron en PBS a 4 °C.

1.7 Ensayo HTRF de AMPc

Las células Gi/Gq CHO-K1 EDG2 de AMPc Hunter™

15 (DiscoverX) se sembraron en placas blancas de 384 pocillos a 3000 células por 25 μ l de medio de crecimiento completo y se incubaron durante 24 horas a 37 °C. Al día siguiente, las células se privaron de suero durante 4 horas a 37 °C. Después de la privación de suero, el medio se descartó y se reemplazó

20 con 5 μ l del regulador de ensayo celular (HBSS + BSA al 0.1 % (p/v) + 20 mM de HEPES). Las células se estimularon con anticuerpos humanos o sobrenadantes que contienen anticuerpos humanos en diversas concentraciones y se incubaron durante 15 minutos a 37 °C. Después de la preincubación, las células

25 se estimularon con LPA (0.5 μ M) y forskolina (5 μ M) y se incubaron durante 1 hora a 37 °C. Siguiendo el protocolo del

fabricante, se prepararon soluciones de trabajo de criptato de AMPc y anti-AMPc-d2 en lisis y el regulador de detección y se añadieron a todos los pocillos de la placa. Después de la incubación en la oscuridad durante 1 hora a temperatura ambiente, las placas se leyeron en un lector de placas. Las concentraciones de AMPc se determinaron usando Prism 5 (GraphPad Software, CA, EE. UU.) mediante la aplicación de las relaciones de fluorescencia de 620/665 nm a una curva estándar de concentraciones de AMPc conocidas.

10

1.8 Ensayo de movilización de calcio

Se sembraron fibroblastos pulmonares humanos a 8000 células por cavidad en 50 µl de medio de crecimiento completo en placas de 384 pocillos y se incubaron durante 24 horas a 37 °C. Al día siguiente, el medio se cambió a libre de suero y se incubó durante 24 horas a 37 °C. Después de la privación de suero, el medio se reemplazó con Fluo-4 sin tinte de lavado (Molecular Devices) diluido en el regulador (HBSS suplementado con 20 mM de HEPES, 2.5 mM de probenecid, BSA al 0.1 % (p/v), pH 7.4) y se equilibró durante 45 minutos a 37 °C. La placa se transfirió a la FLIPR para el ensayo de movilización de calcio. Se dispensaron anticuerpos humanos o sobrenadantes que contenían anticuerpos humanos sobre la placa en diversas concentraciones, mientras se registraba, durante 120 segundos y se incubaron durante 20 minutos a 37 °C. Después de la preincubación, la concentración de

ligando EC80 (100 nM LPA) se dispensó en línea, mientras se registraba, durante 120 segundos. Los datos se recolectaron en ScreenWorks versión 3.2 (Molecular Devices) y las unidades fluorescentes relativas (RFU, por sus siglas en inglés) representadas contra el logaritmo de la concentración del compuesto usando un análisis de regresión no lineal en Prism 5 (GraphPad Software, CA, EE. UU.)

1.9 Ensayo de incorporación de BrdU de HPF

Los fibroblastos pulmonares humanos se sembraron a 1500 células/pocillo en 35 µl de medio de ensayo (RPMI 1640 + L-glutamina 2 mM + HSA al 0,1 % (p/v) + penicilina-estreptomicina) en placas negras de 384 pocillos. Las células se incubaron durante 24 horas a 37 °C. Al día siguiente, las células se estimularon con anticuerpos humanos en diversas concentraciones y se incubaron durante 30 minutos a 37 °C. Después de la preincubación, las células se estimularon con LPA (10 µM) y se incubaron durante 8 horas a 37 °C. Para las siguientes etapas, se usaron reactivos del kit de proliferación celular DELFIA Perkin Elmer. Las células se trataron con 10 µM de solución de etiquetado de BrdU y se incubaron durante 16 horas a 37 °C. Después de 16 horas de incorporación de BrdU, se eliminó el medio y las células se fijaron. Después del lavado, se añadió una solución de trabajo anti-BrdU-EU a la placa y se incubó durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente. Después

de un lavado adicional, la solución inductora DELFIA se añadió a todos los pocillos de la placa seguido de 20 minutos de agitación a temperatura ambiente. La fluorescencia de resolución temporal se midió usando un lector de placas BMG LABTECH ClarioStar. Los niveles de fondo de RFU se restaron de los valores de RFU sin procesar detectados en cada pocillo y las curvas de concentración-respuesta ajustada usando una ecuación logística de cuatro parámetros en Prism 5 (GraphPad Software, CA, EE. UU.)

10

1.10 Ensayo de migración de HPF/HKF

Se cultivaron fibroblastos pulmonares o fibroblastos de riñón humano humanos a 80 % de confluencia en medio de crecimiento completo en matraces de cultivo celular. Antes del experimento, el medio se reemplazó libre de suero y las células se incubaron durante 24 horas a 37 °C. La membrana inferior de una cámara Transwell de 96 pocillos (5 µM) se recubrió con 6.66 µg/ml de fibronectina (diluida en agua suplementada con 20 mM de HEPES) y se dejó secar al aire en condiciones estériles durante la noche. Al día siguiente, el otro lado de la membrana de quimiotaxis se recubrió con 6.6 µg/ml de fibronectina como se mencionó anteriormente. Se añadió un regulador de ensayo que contenía quimioatrayente (LPA) a la cámara inferior de la placa, después una vez seco, la membrana recubierta con fibronectina con 5 µM de tamaño de poro se colocó en la parte superior.

Los fibroblastos detenidos en el crecimiento se disociaron, se lavaron y se resuspendieron en RPMI 1640 + BSA al 0.1 % (p/v), después se cargaron 1×10^5 células/pocillo en la cámara superior. Los anticuerpos humanos se diluyeron en un regulador de ensayo (BSA al 0.1 % (p/v) de RPMI 1640 y se añadieron a la suspensión celular en la cámara superior. Después de una incubación de 24 horas a 37 °C, se retiraron fibroblastos en el lado superior de la membrana usando hisopos de algodón de extremo cónico de manera que solo las células que habían migrado a través de la membrana permanecieran. La membrana se fijó con metanol al 100 % durante 10 minutos, se tiñó con DAPI durante 10 minutos y se enjuagó con agua destilada. La cámara de membrana se montó sobre un material de plástico transparente y las células en la parte inferior se contaron usando un microscopio de fluorescencia a un aumento de 10 veces y se tomaron imágenes.

1.11 CIFAT de transfección transitoria

Las células CHO-K1 se sembraron en placas transparentes de 96 pocillos a 20,000 células por 200 µl de medio de crecimiento completo y se incubaron durante 24 horas a 37 °C. Al día siguiente, en un tubo estéril, se diluyeron 0.030 µl/pocillo de PEI (Generon, MW 160 000) en 10 µl/pocillo de medio de transfección (DMEM suplementado con 2 mM de L-glutamina y penicilina-estreptomicina). La PEI diluida se añadió a 100 ng/pocillo de ADN que codifica la

proteína objetivo (LPAR1 humano (sec. con núm. de ident.: 62) a menos que se indique de cualquier otra manera), antes de agitar inmediatamente e incubar la mezcla durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió 200 µl/pocillo de medio de crecimiento completo a la mezcla de PEI-ADN, después se tomó el medio en los pocillos y se añadió 200 µl de mezcla de medio de crecimiento completo/PEI/ADN en los pocillos de la placa celular adherente. la placa se incubó durante 24 horas a 37 °C. Al día siguiente, el medio se descartó y se reemplazó con 200 µl de medio de crecimiento completo. la placa se incubó durante 24 horas a 37 °C. Al día siguiente, el medio se retiró de los pocillos y las células se incubaron con anticuerpo primario a concentraciones variables durante 75 minutos a 37 °C. Después del lavado y fijación celular con PFA al 4 %, se detectó la unión de los anticuerpos usando un anticuerpo de detección Alexa Fluor 488 antihumano de cabra (Invitrogen), incubado durante 1 hora a temperatura ambiente. Se midió la fluorescencia a 488 nm con un lector de placas BMG LABTECH ClarioStar y se tomaron imágenes de microscopía con un aumento de 10 veces.

1.12 CIFAT de células estables

Las células CHO-LPAR1 y CHO-CXCR2 se sembraron en placas negras de 96 pocillos a un total de 50,000 células/200 µl de medio de crecimiento completo en una relación de 2:23. Las células se incubaron durante 24

horas a 37 °C. Al día siguiente, el medio se retiró de los pocillos y las células se incubaron con anticuerpo primario a concentraciones variables durante 75 minutos a 37 °C. Después del lavado y fijación celular con PFA al 4 %, se detectó la unión de los anticuerpos usando un anticuerpo de detección Alexa Fluor 488 antihumano de cabra (Invitrogen), incubado durante 1 hora a temperatura ambiente. Se midió la fluorescencia a 488 nm con un lector de placas BMG LABTECH ClarioStar y se tomaron imágenes de microscopía con un aumento de 10 veces.

1.13 CIFAT de competencia

Las células CHO-LPAR1 (GenScript) se sembraron en placas negras de 96 pocillos a 50,000 células/200 µl de medio de crecimiento completo y se incubaron durante 24 horas a 37 °C. Al día siguiente, el medio se retiró de los pocillos y las células se incubaron con 100 µg/ml de anticuerpo primario durante 20 minutos a 37 °C. Después de la preincubación con el anticuerpo, se añadió 10 µg/ml de anticuerpo concurrente biotinilado antes de la incubación durante 20 minutos a 37 °C. Después del lavado y unión celular con PFA al 4 %, la unión de los anticuerpos se detectó usando un anticuerpo de detección de estreptavidina Alexa Fluor 488 (Molecular Probes), incubado durante 45 minutos a 4 °C. Se midió la fluorescencia a 488 nm con un

lector de placas BMG LABTECH ClarioStar y se tomaron imágenes de microscopía con un aumento de 10 veces.

1.14 Medición de K_D

5 La constante de afinidad monomérica K_D para la interacción de anticuerpos con LPAR1 se determinó usando Fab monoméricos derivados de los anticuerpos usando el método KinExA. En este método, la concentración de anticuerpo no unido se mide frente a un rango de concentraciones de
10 antígeno. Debido a $K_D = ([\text{antígeno libre}][\text{anticuerpo libre}]) / [\text{complejo antígeno-anticuerpo}]$, el valor de K_D se puede deducir de estas mediciones. Las células CHO-LPAR1, la fuente de antígeno, se titula en un fondo de pareja de unión constante (CBP, p. ej., un Fab que se va a probar). Las
15 muestras se agitan suavemente hasta alcanzar el equilibrio. Después de la incubación, las células se centrifugan y la CBP libre se elimina sin perturbar el sedimento celular. Los glóbulos recubiertos con antiespecies se usan para capturar una porción de CBP libre. El CBP capturado se detecta con un
20 anti-CBP marcado fluorescentemente usando el KinExA. La señal fluorescente se convierte en una señal de voltaje que es directamente proporcional a la concentración de CBP libre en la muestra equilibrada.

 Los valores de K_D en la presente solicitud se
25 proporcionan usando anticuerpos formateados con Fab.

1.15 Ensayo BRET

Con el uso del agente de transfección de polietilenimina (PEI) en una relación 3:1, las células HEK293 se cotransfectaron en suspensión con hLPA1 y uno de los siguientes biosensores: Sensores de activación de proteínas G ($G\alpha i2$, $G\alpha i3$, y $G\alpha q$) y el biosensor de reclutamiento β Arrestin 2-PM (+ GRK2). Las células se sembraron directamente en placas de 96 pocillos inmediatamente después de la transfección a una densidad de 35,000 células/pocillo.

48 horas después de la transfección, se realizaron experimentos de BRET tanto en el modo agonista como en el alostérico/antagonista. Mediante un lavado de placas, el medio de cultivo se aspiró y se reemplazó con 30 μ l de regulador de solución salina balanceada de Hank (HBSS, por sus siglas en inglés). Las placas se equilibraron a temperatura ambiente durante 60 minutos. Para la prueba de agonistas, se realizaron diluciones en serie de los anticuerpos en PBS y después se añadieron a cada pocillo. Los anticuerpos se analizaron a 12 concentraciones en duplicados técnicos. Se añadieron moléculas pequeñas a cada pocillo relevante. Las moléculas pequeñas se analizaron a 22 concentraciones con cada biosensor. Las células después se incubaron con los anticuerpos o moléculas pequeñas a temperatura ambiente durante 60 o 10 minutos, respectivamente. A cada pocillo se le añadió después 10 μ l de alcornoque de liberación de 10 μ M de e-Coelenterazina Prolume

Purple (Nanolight) Las células se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos adicionales. Después, las lecturas de BRET se recolectaron con un tiempo de integración de 0.4 s en un lector de placas (filtros: 400 nm/70 nm, 515 nm/20 nm). Para las pruebas alostéricas (después de la prueba de agonistas), se añadió una EC75 del ligando endógeno (oleoil-LPA) a cada pocillo que ya contenía anticuerpo o molécula pequeña. Las células se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos adicionales. Después, las lecturas de BRET se recolectaron con un tiempo de integración de 0.4 s en un lector de placas (filtros: 400 nm/70 nm, 515 nm/20 nm). Las señales de BRET se determinaron al calcular la relación de luz emitida por el aceptor de GFP (515 nm) sobre la luz emitida por el donante de luciferasa (400 nm). Todas las relaciones de BRET se normalizaron con valores de BRET preestablecidos para controles positivos y negativos. La relación de BRET estandarizada se denomina BRET universal (uBRET). Las curvas resultantes de dosis-respuesta se ajustaron usando el modelo de regresión logística no lineal de tres o cuatro parámetros en GraphPad Prism 9.

1.16 Farmacocinética de rata

El estudio de farmacocinética en ratas se llevó a cabo en ratas macho Sprague Dawley (275-325 g). Las ratas recibieron un bolo lento IV (3 mg/kg) del anticuerpo de prueba. Se tomaron muestras de sangre en los siguientes

puntos de tiempo: antes de la dosis, 2 min, 1 hora, 3 horas, 6 horas, 24 horas, 48 horas, 96 horas, 7 días, 14 días y 21 días después de la dosificación. Para cada animal y para cada muestra de sangre, se obtuvo 200 µl de sangre venosa de la vena sublingual bajo anestesia de isoflurano en viales de K2EDTA. Las muestras de sangre se mezclaron suavemente, se colocaron inmediatamente sobre hielo triturado y se centrifugaron dentro de los 30 min de muestreo a aproximadamente 1500 x g durante aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 4 °C. Para cada muestra de sangre, el plasma resultante se separó en 2 alícuotas de 30 µl y se transfirió, usando material plástico desechable, en tubos de polipropileno con fondo cónico y se almacenó a -80 °C hasta el análisis mediante la captura de ELISA. Las placas se recubrieron durante la noche con 1 µg/ml de IgG de captura antes del lavado y bloqueo con 3 % (p/v) de leche a la mañana siguiente durante 2 horas. Las diluciones de Plasma se incubaron en las placas durante 2 horas a temperatura ambiente. Las placas se lavaron con PBS + tween 20 al 0.05 % (PBST) antes de la incubación con anticuerpo de detección secundaria anti-Fc humano conjugado con HRP (1:5000 en PBST) durante 1 hora a temperatura ambiente Después del lavado, los pocillos se incuban con sustrato TMB durante 15 minutos a temperatura ambiente antes de la adición de 1M ácido sulfúrico. La absorbancia se midió en un lector de placas a 450 nm. Las concentraciones de anticuerpos se calcularon

usando interpolación fuera de una curva estándar construida para cada IgG de prueba individual en Prism 5 (GraphPad Software, CA, EE. UU.). Los datos interpolados se analizaron mediante Phoenix WinNonlin® versión 8.1 (Certara USA, Inc.,
5 Princeton, NJ) para extraer los parámetros PK relevantes.

Ejemplo 2: Identificación de anticuerpos anti-LPAR1,
determinación de secuencias de línea germinal e
identificación de hibridomas relacionados clonalmente

10

Los ratones se inmunizaron como se describe en el Ejemplo 1.1. Se aisló un hibridoma que produjo un anticuerpo específico para LPAR1 como se describe en el Ejemplo 1.2. El anticuerpo contra LPAR1 producido por el
15 hibridoma se secuenció usando el método del Ejemplo 1.3 (Anticuerpo 1). Los dominios variables del anticuerpo 1 se secuenciaron. Las secuencias se muestran en la sec. con núm. de ident.: 23 (VH) y 24 (VL).

Se analizó la secuencia del anticuerpo 1 para
20 deducir la secuencia de la línea germinal murina, el anticuerpo se derivó de (sec. con núm. de ident.: 25 (VH) y 26 (VL), anticuerpo 2). El anticuerpo 2 se produjo y se expresó, y después se evaluó para determinar la afinidad de unión al LPAR1. El anticuerpo 2 tuvo una afinidad de
25 unión extremadamente baja para LPAR1.

Después se diseñó el anticuerpo 3, en donde las regiones variables consisten en las regiones CDR del anticuerpo 1 y las regiones marco del Anticuerpo 2, que se muestran en las sec. con núms. de ident.: 27 (VH) y 28 (VL).

5 Se identificaron hibridomas relacionados con el anticuerpo 1, que también se habían derivado de la secuencia de la línea germinal murina del anticuerpo 2. Un hibridoma de este tipo fue el anticuerpo 4 (sec. con núms. de ident.: 29 (VH) y 30 (VL) que comprendía una mutación
10 en LCDR3 que no estuvo presente en el anticuerpo 1 (Q90H).

Después se alteró el dominio VL del anticuerpo 3 para incluir la mutación Q90H (anticuerpo 5, sec. con núms. de ident.: 27 (VH) y sec. con núm. de ident.: 31 (VL). Este anticuerpo tenía afinidad y expresión mejoradas en
15 comparación con el clon original del anticuerpo 1.

También se aislaron anticuerpos productores de hibridoma adicionales específicos para LPAR1. El anticuerpo adicional (63D8) se secuenció mediante el uso del método del Ejemplo 1.3. Las secuencias de VH y VL del
20 anticuerpo se muestran en las sec. con núms. de ident.: 113 (63D8 VH) y 114 (63D8 VL).

Todos los anticuerpos mencionados en la presente descripción comprendían la región constante de la cadena ligera kappa humana y la región constante de la cadena pesada
25 de IgG1 (a menos que se indique de cualquier otra manera).

Para algunos anticuerpos, se introdujeron mutaciones de silenciamiento en los subtipos de región Fc y/o IgG2 o IgG4.

Ejemplo 2: Identificación de anticuerpos anti-LPAR1,

5 determinación de secuencias de línea germinal e
identificación de hibridomas relacionados clonalmente

Los ratones se inmunizaron como se describe en el Ejemplo 1.1. Se aisló un hibridoma que produjo un
10 anticuerpo específico para LPAR1 como se describe en el Ejemplo 1.2. El anticuerpo contra LPAR1 producido por el hibridoma se secuenció usando el método del Ejemplo 1.3 (Anticuerpo 1). Los dominios variables del anticuerpo 1 se secuenciaron. Las secuencias se muestran en la sec. con
15 núm. de ident.: 23 (VH) y 24 (VL).

Se analizó la secuencia del anticuerpo 1 para deducir la secuencia de la línea germinal murina, el anticuerpo se derivó de (sec. con núm. de ident.: 25 (VH) y 26 (VL), anticuerpo 2). El anticuerpo 2 se produjo y se
20 expresó, y después se evaluó para determinar la afinidad de unión al LPAR1. El anticuerpo 2 tuvo una afinidad de unión extremadamente baja para LPAR1.

Después se diseñó el anticuerpo 3, en donde las regiones variables consisten en las regiones CDR del
25 anticuerpo 1 y las regiones marco del Anticuerpo 2, que se muestran en las sec. con núms. de ident.: 27 (VH) y 28 (VL).

Se identificaron hibridomas relacionados con el anticuerpo 1, que también se habían derivado de la secuencia de la línea germinal murina del anticuerpo 2. Un hibridoma de este tipo fue el anticuerpo 4 (sec. con núms. de ident.: 29 (VH) y 30 (VL) que comprendía una mutación en LCDR3 que no estuvo presente en el anticuerpo 1 (Q90H).

Después se alteró el dominio VL del anticuerpo 3 para incluir la mutación Q90H (anticuerpo 5, sec. con núms. de ident.: 27 (VH) y sec. con núm. de ident.: 31 (VL). Este anticuerpo tenía afinidad y expresión mejoradas en comparación con el clon original del anticuerpo 1.

También se aislaron anticuerpos productores de hibridoma adicionales específicos para LPAR1. El anticuerpo adicional (63D8) se secuenció mediante el uso del método del Ejemplo 1.3. Las secuencias de VH y VL del anticuerpo se muestran en las sec. con núms. de ident.: 113 (63D8 VH) y 114 (63D8 VL).

Todos los anticuerpos mencionados en la presente descripción comprendían la región constante de la cadena ligera kappa humana y la región constante de la cadena pesada de IgG1 (a menos que se indique de cualquier otra manera). Para algunos anticuerpos, se introdujeron mutaciones de silenciamiento en los subtipos de región Fc y/o IgG2 o IgG4.

Ejemplo 3: Humanización y maduración de afinidad

Se produjeron múltiples variantes humanizadas de anticuerpo 1, de las cuales el anticuerpo 7 (sec. con núms. de ident.: 33 (VH) y 34 (VL) fue el mejor en términos de expresión, estabilidad y función. Se proporciona también la secuencia de una variante alternativa del anticuerpo 14 (sec. con núms. de ident.: 96 (14 VH) y 97 (14 VL)).

Se produjeron versiones mutadas del anticuerpo 5, en donde cada residuo de las CDR que se ha deducido para ser un producto de hipermutación somática se revirtió al residuo de línea germinal murina correspondiente. En la mayoría de los casos, se descubrió que la reversión de estos residuos era perjudicial para las propiedades de unión de alta afinidad del anticuerpo 5. La excepción fue una mutación dentro de LCDR3, en donde la reversión a serina (N93S) dio como resultado una gran ganancia de afinidad (anticuerpo 6, sec. con núms. de ident.: 27 (VH) y 32 (VL)).

Se produjo una versión del anticuerpo 7 que comprendía las dos mutaciones de cadena ligera Q90H y N93S (anticuerpo 8, sec. con núms. de ident.: 33 (VH) y 39 (VL)).

Un residuo E61 dentro de HCDR2 del anticuerpo 8 se diversificó a toda la cisteína de la barra de aminoácidos. Se descubrió que la mutación E61Q mejoró significativamente la función (anticuerpo 9, sec. con núms. de ident.: 35 (VH) y 39 (VL)).

En paralelo, se realizó la presentación en fago del anticuerpo 3 para aleatorizar HCDR3. Se descubrieron dos secuencias HCDR3 (anticuerpo 10, sec. con núms. de ident.: 36 (VH) y 39 (VL) y anticuerpo 11 sec. con núms. de ident.: 37 (VH) y 39 (VL). Se notó que la carga general de la cadena pesada en los anticuerpos 10 y 11 aumentó en 2 en comparación con el anticuerpo 3. Para eliminar el riesgo de interacciones no específicas impulsadas por esta alta carga positiva, se produjo una mutación en LCDR2 (T56D) (anticuerpo 12 sec. con núms. de ident.: 36 (VH) y 38 (VL) y anticuerpo 13 sec. con núms. de ident.: 37 (VH) y 38 (VL). Los anticuerpos 12 y 13 tenían una propensión reducida de interacciones no específicas con efecto mínimo en la afinidad.

15 Ejemplo 4: Investigación del anticuerpo 12

Se realizaron experimentos adicionales en el anticuerpo 12.

El anticuerpo 12 se expresó siguiendo el método 1.5. El nivel de expresión se comparó con un biosimilar de Adalimumab (Figura 1A). La capacidad del anticuerpo 12 para unirse a las células de huLPA1-HA se evaluó mediante el ensayo CIFAT de transfección transitoria (método 1.11). Los resultados se muestran en la Figura 8. La capacidad del anticuerpo 12 para aumentar la señalización de AMPc, inhibir la señalización de calcio y disminuir la

proliferación celular se evaluó mediante los métodos 1.7, 1.8 y 1.9. Los resultados se muestran en las Figuras 1C-E. La K_D del anticuerpo 12 se midió usando el método 1.14. Se descubrió que el anticuerpo 12 tenía una K_D de 1.28 nM.

5

Ejemplo 5: Investigación del anticuerpo 13

Los experimentos descritos en el Ejemplo 4 también se realizaron en el anticuerpo 13. Los resultados se muestran en las Figuras 2A (nivel de expresión en comparación con un biosimilar de Adalimumab), 2B (capacidad para aumentar la señalización de AMPc), 2C (capacidad para inhibir la señalización de calcio) y 2D (la capacidad para disminuir la proliferación celular). La K_D del anticuerpo 13 se midió. Se descubrió que el anticuerpo 13 tenía una K_D de 993 pM.

15

Ejemplo 6: Análisis de epítomos

In silico

Se aclaró el epítopo de una variante del anticuerpo 7 (anticuerpo 7b, sec. con núms. de ident.: 418 (VH) y 39 (VL) *in silico* usando la sec. con núms. de ident.: 64 como la secuencia para LPAR1. La sec. con núms. de ident.: 64 es una versión truncada, modificada de LPAR1 (estructura de cristal del LPAR1 4Z35). Los residuos de epítopo previstos se muestran en la Figura 3A (en la secuencia) y

20

25

la Figura 3B (en la estructura 3D) usando la numeración basada en la sec. con núm. de ident.: 64. Las regiones 1 a 4 de interacción de epítomos previstas (sec. con núms. de ident.: 65 a 68) se muestran en la Figura 3A y la Figura 3C.

5 Los residuos del parátomo del anticuerpo 7b (Figura 4) también se predijeron. Las CDR se subrayan usando las definiciones de Chothia en la Figura 4.

También se estableció mediante competencia CIFAT (Ejemplo 1.13) que el anticuerpo 1 y 63D8 compiten por el
10 mismo epítomo (datos no mostrados).

In vitro

Basado en el análisis de epítomos presentado en las Figuras 3 y 4, los constructos se diseñaron para probar
15 las regiones importantes de residuos/interacción previstos *in silico*. Se usaron plásmidos que contienen la secuencia de LPAR1 humana (obtenida de UniProt) con sustituciones de residuos individuales o múltiples seleccionados a alanina. Las células CHO-K1 se transfectaron transitoriamente con
20 estos plásmidos y la unión de un mAb de anti-LPAR1 evaluó a cada una de estas variantes del receptor usando el protocolo 1.11. El mAb de anti-LPAR1 tenía la VH de la sec. con núm. de ident.: 369 y VL de la sec. con núm. de ident.: 39. La numeración de LPAR1 se basa en UniProt
25 Q92633 LPAR1 (sec. con núm. de ident.: 62)

La Figura 5 muestra el residuo de epítipo implicado, imágenes de predicción y fluorescencia *in silico* de células teñidas con anti-HA (control de expresión), mAb de anti-LPAR1 y mAb de control negativo.

5 La Tabla 9 muestra un resumen del residuo de epítipo, la ubicación del dominio extracelular y si se descubrió que el residuo era importante para la unión de epítopos.

Tabla 9: Análisis de epítopos

Posición probada	Residuo en LPAR1 humano	Ubicación	Residuo de epítopos
35	N	N-terminal	No concluyente
36	R	N-terminal	+
43	T	N-terminal	-
44	E	N-terminal	-
114	R	ECD1	-
115	R	ECD1	-
193	E	ECD2	+
194	N	ECD2	-
286	Q	ECD3	No concluyente
289	V	ECD3	-

10

La Figura 6 muestra una versión actualizada de la Figura 3B que incluye etiquetas para los residuos críticos identificados involucrados en la unión de epítopos. Este trabajo mostró que los residuos 36R y 193E

15 están involucrados en la unión del anticuerpo al LPAR1, con afectación potencial de los residuos 35N y 286Q.

Ejemplo 7: Sustitución de residuos

Los residuos clave de unión al LPAR1 derivados del anticuerpo 1 descritos anteriormente (producidos en sobrenadante celular o como IgG purificada) se sustituyeron individualmente o en combinación antes de analizar el impacto en la función de LPAR1. Los residuos seleccionados para ser sustituidos se representan como X_n en las siguientes secuencias, en donde cada CDR (en donde las CDR en este ejemplo están definidas por un sistema de numeración distinto a Kabat) está subrayada:

VH:

QVQLVQSGSELKKPGASVKVSCKASGYTFX₁X₂X₃X₄X₅X₆WVRQAPGQ

GLEWX₇GX₈I

15 X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅X₁₆YX₁₇X₁₈X₁₉FX₂₀GRFX₂₁X₂₂SADKSX₂₃ST

AYLQISSSLKAEDTAVYX₂₄CARDX₂₅X₂₆X₂₇X₂₈X₂₉X₃₀X₃₁X₃₂DYWX₃₃

QGT TVTVSS (sec. con núm. de ident.: 70)

VL

X₃₄IQMTQSPSSLSASVGDRVTITCX₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉X₄₀X₄₁X₄₂X₄₃X₄₄X₄₅

20 5WYQQKPGKAPKLLIYX₄₆AX₄₇X₄₈X₄₉X₅₀X₅₁GVPSRFSGSGSGTDFTFT

ISSLPEDIATYX₅₂CX₅₃X₅₄X₅₅ X₅₆X₅₇X₅₈PLX₅₉FGGGTKLEIK

(sec. con núm. de ident.: 71)

Los residuos elegidos para ser sustituidos en las CDR se representan como X_n en las siguientes secuencias (en donde las CDR en este ejemplo están definidas por un sistema de numeración distinto a Kabat), en donde los

residuos X_{21} y X_{23} puede estar presente o no. Si está presente, X_{21} y/o X_{23} se seleccionan de K y R. Estos residuos no estaban presentes en estos experimentos.

HCDR1: $X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ (sec. con núm. de ident.: 72)

5 HCDR2: $X_7IX_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}YX_{16}X_{17}X_{18}FX_{19}G$ (sec. con núm. de ident.: 76)

HCDR3: $DX_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}DY$ (sec. con núm. de ident.: 80)

10 LCDR1: $X_{30}X_{31}X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}$ (sec. con núm. de ident.: 84)

LCDR2: $X_{41}AX_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}$ (sec. con núm. de ident.: 88)

LCDR3: $X_{47}X_{48}X_{49}X_{50}X_{51}X_{52}PLX_{53}$ (sec. con núm. de ident.: 92)

15 El resultado de cada sustitución se representa en la Tabla 10 a continuación, en donde "numeración de longitud completa" X_n corresponde al equivalente X_n de la sec. con núm. de ident.: 70 o 71. La "numeración de CDR" X_n (si está presente) corresponde al equivalente X_n de las
20 sec. con núms. de ident.: 72, 76, 80, 84, 88 y 92. Las sustituciones se evaluaron mediante el ensayo de AMPc (método 1.7), con la excepción de los residuos indicados con *. * indica que estas sustituciones se probaron usando el ensayo CIFAT celular estable (método 1.12). Durante
25 este trabajo se descubrió que para la máxima afinidad, uno de los residuos X_{20} , X_{21} o X_{22} es, preferentemente, R o K.

Además, se descubrió que el residuo de lisina en la posición 74 de la sec. con núm. de ident.: 70 podría sustituirse con treonina, mientras que aún mantenía la función en el ensayo CIFAT de células estables (método 5 1.12). La función se mantuvo en tal medida que tanto la lisina como la treonina en la posición 74 de la sec. con núm. de ident.: 70 se consideraron 'Mejores residuos' de acuerdo con las categorías de función dadas en la Tabla 10.

Las secuencias de VH y VL de los anticuerpos 10 adicionales producidos en este trabajo se proporcionan en el listado de secuencias adjunto.

Tabla 10: Sustituciones probadas

Numeración de longitud completa	Numeración de CDR	Residuos sometidos a prueba	Mejor(es) residuo(s)	60-80 % de función del mejor residuo	40-60 % de función del mejor residuo	20-40 % de función del mejor residuo	0-20 % de función del mejor residuo
X1	X1	E, S, Y, G, T, R, K, D, N	S, Y, T, G	R	E, K	D, N	
X2	X2	K, R, L, T, G, V, A, S, F, W, Q, M, Y, I, E, H, N, D, P	K, R, L, T, G, V, A, S, F, W, Q, M, Y	I, E	H, N	D, P	
X3	X3	K, R, L, T, G, V, A, S, F, W, Q, M, Y, I, E, H, N, D, P	R, K, H, T, S, F, G, V	A, L, N, Q	E, M, P, W	I	Y, D
X4	X4	A, G	A, G				
X5	X5	M, I	M, I				
X6	X6	K, R, L, T, G, V, A, S, F,	S, E, G, D, L, T	N, Q, I, V, A	K, M	H, Y	F, P, R, W

Numeración de longitud completa	Numeración de CDR	Residuos sometidos a prueba	Mejor(es) residuo(s)	60-80 % de función del mejor residuo	40-60 % de función del mejor residuo	20-40 % de función del mejor residuo	0-20 % de función del mejor residuo
		W, Q, M, Y, I, E, H, N, D, P					
X7		I, M	I, M				
X8	X7	E, W	E				W
X9	X8	D, Q, L, G, N	L, Q			D	G, N, *A, *Y
X10	X9	P, A, G, F, S, T, W, D, N, Q, Y	P, A, G	F, S	T	W	D, N, Q, Y
X11	X10	R, D, Q, K, W, N, A, E, G, H, I, K, S, T, Y, L	R				D, Q, K, W, N, A, E, G, H, I, K, S, T, Y, L
X12	X11	S, T, D	S, T		D		*A
X13	X12	D, E, S, T, A, Y, R, G, N, W	G, R	S, Y, A, T	D, E, W		N

Numeración de longitud completa	Numeración de CDR	Residuos sometidos a prueba	Mejor(es) residuo(s)	60-80 % de función del mejor residuo	40-60 % de función del mejor residuo	20-40 % de función del mejor residuo	0-20 % de función del mejor residuo
X14	X13	Y, N, D, E	Y				N, D, E, *A
X15	X14	T, P	T				P, *A
X16	X15	N, H, S, T, D, E	N, H, S				T, D, E, *A, *Y
X17	X16	R, N, F, K, Q, V, D, E, Y, G, M, P, W, H, L, I, S, T, A	R, N, F, K, Q, V, D, E	Y, G, M, P	W, H, L	I, S, T, *A	
X18	X17	K, R, L, T, G, V, A, S, F, W, Q, M, Y, I, E, H, N, D, P	Q, A, I, S, P, T, N, V	G, H, L, M, W, K, R, F	D, Y, E		
X19	X18	K, R, L, T, G, V, A, S, F, W, Q, M, Y, I, E,	G, D, E, H, L, V, Y, A, F, I, K, Q, W, R	M, P, S		N	T

Numeración de longitud completa	Numeración de CDR	Residuos sometidos a prueba	Mejor(es) residuo(s)	60-80 % de función del mejor residuo	40-60 % de función del mejor residuo	20-40 % de función del mejor residuo	0-20 % de función del mejor residuo
		H, N, D, P					
X20	X19	T, K, Q, E, R, M	T, K	Q, E, R, M			
X21		V, S	V, *S				
X22		L, F	L, F				
X23		S, A, V	S, A, V				
X24		F, Y	F, Y				
X25	X20	K, R, L, T, G, V, A, S, F, W, Q, M, Y, I, E, H, N, D, P	R, F, K, I	A, L, V, W, Y	M	P, Q, G, S	H, N, T, D, E
X26	X22	K, R, L, T, G, V, A, S, F, W, Q, M, Y, I, E, H, N, D, P	K, R, G	A, H, S, Q, T, P, M, W, Y	L, F, V	E, N	D, I
X27	X24	K, R, L, T, G, V,	R, Y, A, H, P, L, K, G,	S, T, M, E, V	D		

Numeración de longitud completa	Numeración de CDR	Residuos sometidos a prueba	Mejor(es) residuo(s)	60-80 % de función del mejor residuo	40-60 % de función del mejor residuo	20-40 % de función del mejor residuo	0-20 % de función del mejor residuo
		A, S, F, W, Q, M, Y, I, E, H, N, D, P	Q, N, I, F, W				
X28	X25	K, R, L, T, G, V, A, S, F, W, Q, M, Y, I, E, H, N, D, P	A, Q, T, S, V, G		R, I	H, K, P, L, M, F	D, N, W, Y, E
X29	X26	K, R, L, T, G, V, A, S, F, W, Q, M, Y, I, E, H, N, P	R		S		A, E, G, K, L, N, Q, T, V, W, Y, F, H, I, M, P
X30	X27	K, R, L, T, G, V, A, S, F, W, Q, M, Y, I, E, H, N, D, P	Y			H, Q, A	D, E, G, I, L, M, P, S, V, W, F, K, N, R, T

Numeración de longitud completa	Numeración de CDR	Residuos sometidos a prueba	Mejor(es) residuo(s)	60-80 % de función del mejor residuo	40-60 % de función del mejor residuo	20-40 % de función del mejor residuo	0-20 % de función del mejor residuo
X31	X28	S, T, D, E, A	A, T, S	D		E	
X32	X29	L, M	M		L		
X33		G, S	S		G		
X34		S, D, Q, E, N, A	S, D, Q, E, N, A				
X35	X30	Q, K, R, S, T, G	Q, K, R, S, T				G
X36	X31	A, S, T, G, L, R	A, S	T			G, L, R
X37	X32	S, D, T	S, T	D			G, N
X38	X33	Q, G, L, M, P, R, W, Y, A, D, E, F, S, T, V, N, H, I, K	Q, G, R, K, L, M, P, Y, S	A, N, H, W	D, E	F, T, I	V
X39	X34	S, D, G, H, I, L, N, T, V, Y	S, G, H, N	T, Y		D	I, L, V

Numeración de longitud completa	Numeración de CDR	Residuos sometidos a prueba	Mejor(es) residuo(s)	60-80 % de función del mejor residuo	40-60 % de función del mejor residuo	20-40 % de función del mejor residuo	0-20 % de función del mejor residuo
X40	X35	V, I, A, D, G, N, P, Q, R, S, T	V, A, I				D, G, N, P, Q, R, S, T
X41	X36	R, S, A, D, G, I, K, N, S, T, V, Y	R	K, S	G	A	D, I, N, S, T, V, Y
X42	X37	Y, N, D, F, G, I, K, L, M, P, Q, S, E, H, T, R, V, W	Y, F, L, Q, S, H, T, G, I, M, V, W	K, N, R		D, P	E
X43	X38	N, Y, A, D, F, G, H, L, Q, S, T, W	N, A, G, H, Q, S			Y, F, W	D, L, T
X44	X39	V, L, A, I, K, M, P, Y	V, I, M, L				A, K, P, Y
X45	X40	A, N, D, E, G, H, Q, S, T, Y	A, G	D			N, E, H, Q, S, T, Y,

Numeración de longitud completa	Numeración de CDR	Residuos sometidos a prueba	Mejor(es) residuo(s)	60-80 % de función del mejor residuo	40-60 % de función del mejor residuo	20-40 % de función del mejor residuo	0-20 % de función del mejor residuo
X46	X41	Y, A, D, G, I, K, L, M, N, P, Q, R, S, T, V, W, E, F, H	Y, H	R, T	A, D, K, L, N, Q	M, W, E, F, S	G, I, P, V
X47	X42	S, A, E, V, Y, D, F, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, R, T, W	S, K, M, Q, R, V, Y, G, E	D, T, A, F, I, N, W	H	L	P
X48	X43	N, A, D, E, K, Q, R, S, T, Y	N, K, R	Q, T, Y, A, S	D, E		
X49	X44	R, A, L, G, K, S	R, L, K			A	G, S
X50	X45	Y, A, E, N, P, Q, R, S, T, V, W, D, F, G, H,	Y, I, K, M, Q, R, V, A, N, S, W, H	L, T, P, D, F	G	E	

Numeración de longitud completa	Numeración de CDR	Residuos sometidos a prueba	Mejor(es) residuo(s)	60-80 % de función del mejor residuo	40-60 % de función del mejor residuo	20-40 % de función del mejor residuo	0-20 % de función del mejor residuo
		I, K, L, M					
X51	X46	T, A, Q, R, V, W, Y, F, S, D, E, G, H, I, K, L, M, N, P	T, A, D, E, Q, R, S, H, K, P, L, F, G, I, M, V	W, Y, N			
X52		F, Y	F, Y				
X53	X47	Q, S, L	Q	S	L		
X54	X48	Q, H, A, G, L, N, S, T, V	H, N, S, T	A, Q		V	G, L
X55	X49	H, Y, A, D, F, G, L, R, S, T, W, Y	H			A, D, F	Y, G, L, R, S, T, W, Y
X56	X50	Y, L, D	Y		L		D
X57	X51	N, S, R, H, K, D, E, T, Q, P, I, L, M, F, W,	S, K, V	D, N, *R, *H, *T, *A, *G	*Q, *I, *M, *F, *W, *Y	*L	*E, *P

Numeración de longitud completa	Numeración de CDR	Residuos sometidos a prueba	Mejor(es) residuo(s)	60-80 % de función del mejor residuo	40-60 % de función del mejor residuo	20-40 % de función del mejor residuo	0-20 % de función del mejor residuo
		Y, V, A, G					
X58	X52	S, L, A, D, F, G, I, L, N, R, T, V, W, Y	S, A		T, G	V, W, Y	L, D, F, I, N, R
X59	X53	T, Y	T	Y			

Ejemplo 8: Sustituciones de anticuerpos e investigación de los anticuerpos 15 a 18

Se crearon anticuerpos optimizados adicionales
5 que incluyen sustituciones 'Mejor residuo' de la Tabla 10. Estos incluyen el anticuerpo 15 (sec. con núm. de ident.: 36 (VH) y 99 (VL), el anticuerpo 16, el anticuerpo 17 (sec. con núms. de ident.: 102 (VH) y 99 (VL) y el anticuerpo 18 (sec. con núms. de ident.: 102 (VH) y 104 (VL).

10 Para eliminar el riesgo de interacciones no específicas impulsadas por alta carga positiva, se introdujo una mutación en LCDR2 (T56E) en el anticuerpo 15. Esta mutación también elimina el riesgo de isomerización que se produjo con la mutación T56D
15 previamente identificada. El anticuerpo 16 comprende las mismas secuencias de VH y VL que el anticuerpo 15 (sec. con núms. de ident.: 36 y 99). La región constante de la cadena pesada del anticuerpo 16 comprende diferentes mutaciones de silenciamiento a la del anticuerpo 15.

20 Los anticuerpos 15, 16, 17 y 18 se expresaron cada uno siguiendo el método 1.5. Los niveles de expresión se compararon con un biosimilar de palivizumab. El nivel de expresión del anticuerpo 15 se proporciona en la Figura 7A, el nivel de expresión del anticuerpo 16 se proporciona en la
25 Figura 8A, el nivel de expresión del anticuerpo 17 se

proporciona en la Figura 9A y el nivel de expresión del anticuerpo 18 se proporciona en la Figura 10A.

La capacidad de estos anticuerpos para aumentar la señalización de AMPc se evaluó mediante el método 1.7.

5 Los resultados para el anticuerpo 15 se muestran en la Figura 7B. Los resultados para el anticuerpo 16 se muestran en la Figura 8B. Los resultados para el anticuerpo 17 se muestran en la Figura 9B. Los resultados para el anticuerpo 18 se muestran en la Figura 10B.

10 La capacidad de estos anticuerpos para disminuir la proliferación celular se probó usando el método 1.9. Los resultados para el anticuerpo 15 se muestran en la Figura 7C. Los resultados para el anticuerpo 16 se muestran en la Figura 8C. Los resultados para el anticuerpo 17 se muestran en la Figura 9C. Los resultados para el anticuerpo 18 se muestran en la Figura 10C.

La capacidad de estos anticuerpos para unirse a las células de huLPA1-HA se evaluó mediante el ensayo CIFAT de transfección transitoria (método 1.11). Los resultados para el anticuerpo 15 se muestran en la Figura 7D. Los resultados para el anticuerpo 17 se muestran en la Figura 9D. Los resultados para el anticuerpo 18 se muestran en la Figura 10D.

La K_D de estos anticuerpos se determinó. La K_D del anticuerpo 15 fue 824 pM. La K_D del anticuerpo 16

también fue 824 pM. La K_D del anticuerpo 17 fue 1 nM y la K_D del anticuerpo 18 fue 1.39 nM.

Ejemplo 9: Comparación con anticuerpos anti-LPAR1

5 disponibles comercialmente usando el ensayo CIFAT

Los anticuerpos anti-LPAR1 de la invención se analizaron junto con anticuerpos anti-LPAR1 disponibles comercialmente en el ensayo CIFAT de transfección transitoria para células vivas (método 1.11) y en el ensayo CIFAT de transfección transitoria para células fijas (método 1.11). Los anticuerpos probados se enumeran en la Tabla 11.

Tabla 11: Anticuerpos probados:

Etiqueta	Fuente	Comentarios
Anticuerpo 13	Anticuerpo de la invención	LPAR1 - Tinción significativa de células fijas y vivas visible GPCR irrelevante - No hay tinción celular significativa visible
Anticuerpo 12	Anticuerpo de la invención	LPAR1 - Tinción significativa de células fijas y vivas visible GPCR irrelevante - No hay tinción celular significativa visible

Etiqueta	Fuente	Comentarios
EPR9710	Abcam, ab232400	LPAR1 - Tinción significativa de células fijadas visible, tinción no significativa de células vivas visible GPCR irrelevante - No hay tinción celular significativa visible
4C3	Thermo Fisher MA5-38395	LPAR1 - Tinción significativa de células fijadas visible, tinción no significativa de células vivas visible GPCR irrelevante - No hay tinción celular significativa visible
núm. 999807	R&D Systems, MAB9963-100	LPAR1 - No hay tinción celular significativa visible GPCR irrelevante - No hay tinción celular significativa visible
2E2	Abnova, H00001902-M08	LPAR1 - No hay tinción celular significativa visible GPCR irrelevante - No hay tinción celular significativa visible
OTI1G6	Thermo Fisher CF503737	LPAR1 - Tinción significativa de células fijadas visible, tinción no significativa de células vivas visible GPCR irrelevante - No hay tinción celular significativa visible

Etiqueta	Fuente	Comentarios
2H7	Creative Diagnostics, DCABH-983	LPAR1 - Tinción significativa de células fijadas visible, tinción no significativa de células vivas visible GPCR irrelevante - No hay tinción celular significativa visible
63D8	Anticuerpo de la invención	LPAR1 - Tinción significativa de células fijas y vivas visible GPCR irrelevante - No hay tinción celular significativa visible
Anticuerpo 4	Anticuerpo de la invención	LPAR1 - Tinción significativa de células fijas y vivas visible GPCR irrelevante - No hay tinción celular significativa visible

63D8 comprende la sec. con núm. de ident.: 113 (VH) y 114 (VL).

Los resultados se muestran en las Figuras 11 y 12, en donde la barra de escala representa 100 μ m. La Figura 11 muestra los resultados de un experimento de prueba de anticuerpos a 5 μ g/ml contra células fijas/permeabilizadas, así como a 5 μ g/ml contra células vivas. La Figura 12 muestra los resultados de un experimento de prueba de anticuerpos a 5 μ g/ml contra células fijas/permeabilizadas, y a 20 μ g/ml contra células vivas. Estos datos ilustran que los anticuerpos de la técnica anterior no se unen al LPAR1 en la superficie de las células vivas, mientras un panel

de anticuerpos se ha producido de acuerdo con la invención que se unen al LPAR1 en la superficie de células vivas.

Ejemplo 10: Inhibición alostérica

5

Las características de inhibición del anticuerpo 12 se investigaron mediante la transferencia de energía de resonancia de bioluminiscencia (BRET, método 1.15) y se compararon con un inhibidor de LPAR1 de moléculas pequeñas de la técnica anterior (BMS-986020), ver la Figura 13. Las líneas superiores son valores registrados con LPA presentes y las líneas más bajas son valores registrados con LPA no presentes. En presencia de LPA (línea superior, Figura 13A), el anticuerpo no suministra una inhibición equivalente al sistema donde LPA está ausente incluso en altas concentraciones (en este ensayo que mide la interacción de la proteína G G13 con el GPCR). Esto solo puede suceder si el ligando (LPA) también interactúa con el receptor al mismo tiempo para permitir alguna señalización. Dado que la línea superior se aplana a altas concentraciones, puede suponerse que el sistema ha alcanzado la ocupación del receptor máxima y por lo tanto el ligando está interactuando con el receptor incluso cuando el anticuerpo está a la ocupación máxima. Por lo tanto, el anticuerpo debe estar actuando alostéricamente. Un contraejemplo es la molécula de BMS-986020 de la técnica

10

15

20

25

anterior que es un inhibidor competitivo y suministra 100 % de inhibición (en este ensayo), incluso en presencia de LPA (línea superior, Figura 13B).

5 Ejemplo 11: Reactividad cruzada entre especies

La reactividad cruzada de especies de los anticuerpos 12, 15, 17 y 18 se investigó usando CIFAT de transfección transitoria (método 1.11). Las células se
 10 transfectaron con ADN que codifica el LPAR1 humano, el LPAR1 de ratón, el LPAR1 de cobayo o el LPAR1 de conejo de acuerdo con la Tabla 12. Los resultados se muestran en la Figura 14A (Anticuerpo 12), Figura 14B (Anticuerpo 15), Figura 14C (Anticuerpo 17) y Figura 14D (Anticuerpo 18).

15 Tabla 12: Moléculas de LPAR1 probadas

Especie	Polipéptido, sec. con núm. de ident.:	ADNc, sec. con núm. de ident.:	UniProt
Humano	62	1229	Q92633-1
Ratón	1222	1232	P61793-1
Cobayo	1223	1233	A0A286XEY5
Conejo	1224	1234	G1U0W0

Ejemplo 12: Especificidad de isoformas de LPAR

20 La especificidad de los anticuerpos 12, 15, 17 y 18 a las isoformas de LPAR humanas se investigó mediante

el uso de CIFAT de transfección transitoria (método 1.11). Las células se transfectaron con ADN que codifica LPAR1 humano, LPAR2 humano o LPAR3 humano de acuerdo con la Tabla 13. Los resultados se muestran en la Figura 15A (Anticuerpo 12), Figura 15B (Anticuerpo 15), Figura 15C (Anticuerpo 17) y Figura 15D (Anticuerpo 18).

Tabla 13: Isoformas de LPAR probadas

Isoforma	Polipéptido, sec. con núm. de ident.:	ADNc, sec. con núm. de ident.:	UniProt
LPAR1	62	1229	Q92633-1
LPAR2	1225	1230	Q9HBW0-1
LPAR3	1226	1231	Q9UBY5

10 Ejemplo 13: Farmacocinética de rata

Las farmacocinéticas de los anticuerpos 12, 15, 17 y 18 en ratas se investigaron usando el método 1.16. Se usó un biosimilar de palivizumab (sec. con núms. de ident.: 1227 (VH) y 1228 (VL)) como un anticuerpo de isotipo de control. Los resultados se muestran en la Figura 16.

Tras la inspección visual, los 5 anticuerpos tienen los mismos perfiles de concentración plasmática-tiempo después de la administración intravenosa única a 3 mg/kg. Para todos los anticuerpos, se observó la mediana de $t_{\max}$ a las 0.3 horas, es decir, el primer tiempo de muestreo de sangre después de la administración. La $C_{\max}$

media observada después de la administración intravenosa fue entre 143.8 µg/ml y 27.5 µg/ml para el anticuerpo 17 y el anticuerpo 12, respectivamente. Las concentraciones de plasma disminuyen de manera similar para todos los anticuerpos, es decir, una primera fase rápida y una segunda más lenta con concentraciones plasmáticas cuantificables hasta 504 horas después de la administración para todos los anticuerpos y todos los animales.

10 Ejemplo 14: SEC-MALS

Se realizó cromatografía de exclusión por tamaño usando dispersión ligera multiangular en los anticuerpos 12, 13, 15, 16, 17 y 18. Los resultados se muestran en la Figura 17A (Anticuerpo 12), Figura 17B (Anticuerpo 13), Figura 17C (Anticuerpo 15), Figura 17D (Anticuerpo 16), Figura 17E (Anticuerpo 17) y Figura 17F (Anticuerpo 18).

Ejemplo 15: Histopatología hepática en monos cynomolgus

20 El BMS-986020 antagonista de moléculas pequeñas mostró eficacia en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (IPF), pero mostró toxicidad hepatobiliar fuera de la diana. Se confirmó que la toxicidad observada fue específica del compuesto debido a la unión fuera de la diana a un número de transportadores de eflujo de ácido

25

biliar hepáticos (p. ej., BSEP, MRP3 y MRP4) y no mediado a través del antagonismo de LPAR1.

Se llevó a cabo un estudio de búsqueda de rango de dosis para determinar la toxicidad potencial del anticuerpo 17 cuando se administró por vía intravenosa (infusión) a monos cynomolgus. El elemento de prueba, el anticuerpo 17, se administró a 8 animales mediante infusión intravenosa (30 minutos) en el día 1 (Grupo 1) o los días 1, 8 y 15 (Grupos 2 a 4). Los animales se dividieron en sexo, se asignaron en 4 grupos y se dosificaron con el anticuerpo 17 a 10, 33 o 100 mg/kg/día.

Tabla 14: Diseño Experimental

Grupo núm.	Número de animales		Nivel de dosificación (mg/kg/día)
	Masculino	Femenino	
1	1	1	10
2	1	1	10
3	1	1	33
4	1	1	100

Se realizaron un examen patológico grueso completo, registro de peso del órgano y evaluación microscópica en los seis animales que recibieron 3 dosis del anticuerpo 17 (Grupos 2 A 4) dos días después de la tercera dosis. No hubo muertes no programadas durante el transcurso de este estudio.

Se consideró que la administración del anticuerpo 17 era bien tolerada en los sitios de inyección. No se observaron efectos adversos durante todo el estudio y no se encontraron hallazgos adversos en histopatología.

5 Ejemplo 16: Modelo de eficacia de la obstrucción ureteral unilateral (UUO) en cobayos

La obstrucción ureteral unilateral (UUO, por sus siglas en inglés) es un modelo de enfermedad bien
10 caracterizado para la fibrosis renal. El modelo de UUO abarca características fisiopatológicas clave de la enfermedad renal crónica; necrosis tubular e infiltración de células inflamatorias dentro de un período relativamente corto.

Método

15 Se llevaron a cabo dos estudios del modelo de eficacia de la obstrucción ureteral unilateral (UUO) en cobayos Hartley hembra de seis semanas de edad. En el día 0, se realizó una cirugía de UUO. El BMS-986020 se administró por vía oral a un nivel de dosis de 30 mg/kg en
20 un volumen de 5 ml/kg dos veces al día en el día -1 a 9. El control de isotipo y el anticuerpo anti-LPAR1 se administraron por vía intraperitoneal a un nivel de dosis de 6 mg/kg (bajo) o 20 mg/kg (alto) en un volumen de 10 ml/kg en el día -1, día 0, día 3 y día 6. Se monitoreó
25 diariamente la viabilidad, los signos clínicos, el comportamiento y el peso corporal individual.

Los animales se sacrificaron el día 10. El peso ligado del riñón izquierdo y el riñón derecho se midieron en el sacrificio.

La hidroxiprolina es un aminoácido, formando
5 aproximadamente 14 % de colágeno y actúa como un indicador importante de la gravedad de la fibrosis. Para cuantificar el contenido de hidroxiprolina renal, se procesaron la sección derecha posterior congelada de las muestras de riñón izquierdo mediante un método de hidrólisis de ácido
10 alcalino. Se añadió un regulador AC (2.2 M ácido acético/0.48 M ácido cítrico) a las muestras, seguido de centrifugación para recolectar el sobrenadante. Se construyó una curva estándar de hidroxiprolina con diluciones en serie de trans-4-hidroxi-L-prolina (Sigma-
15 Aldrich, EE. UU.) a partir de 16 µg/ml. Las muestras y los estándares preparados se mezclaron con solución de cloramina T (Nacalai Tesque Inc., Japón) y se incubaron durante 25 minutos a temperatura ambiente. Después, las muestras se mezclaron con solución de Ehrlich y se
20 calentaron a 65 °C durante 20 minutos para desarrollar el color. Después de enfriar las muestras en hielo y centrifugarlas para eliminar precipitados, se midió la densidad óptica de cada sobrenadante a 560 nm. Las concentraciones de hidroxiprolina se calcularon a partir
25 de la curva estándar de hidroxiprolina. Las concentraciones de proteínas de las muestras de riñón se determinaron

mediante el uso de un kit de ensayo de proteínas BCA (Thermo Fisher Scientific, EE. UU.) y se usaron para normalizar los valores calculados de hidroxiprolina. El contenido de hidroxiprolina renal se expresó como μg por mg de proteína.

5 El riñón izquierdo se fijó en la solución de Bouin y se incrustó en parafina. Para la tinción PAS, se cortaron secciones de bloques de parafina y se tiñeron con reactivo de Schiff (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation, Japón) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Para
10 visualizar la deposición de colágeno, se tiñeron secciones del riñón usando una solución de rojo picrosirio (FUJIFILM Wako Pure Chemical Corporation). Para la cuantificación del área de fibrosis intersticial y medular, se capturaron imágenes de campo brillante en la región corticomedular
15 usando una cámara digital (DFC295) a un aumento de 200 veces, y las áreas positivas en 5 campos/sección se midieron usando el software ImageJ (National Institute of Health, EE. UU.).

Resultados

El estudio 1 (Figura 18A) usó el anticuerpo 13 como
20 el anticuerpo anti-LPAR1 a una dosis de 20 mg/kg . Cada grupo incluyó 8-10 animales. La tinción histológica de picrosirio mostró un aumento en el área fibrótica en la corteza después de la cirugía de UUO (vehículo en la Figura 25A). El tratamiento con BMS-986020 redujo la fibrosis cortical en
25 comparación con el vehículo. El tratamiento con anticuerpo anti-LPAR1 produjo una reducción similar en la fibrosis

cortical al tratamiento con BMS-986020. No se encontró diferencia observable en la hidroxiprolina entre los grupos.

El estudio 2 (Figura 18B) usó el anticuerpo 17 como el anticuerpo anti-LPAR1. Cada lote incluyó 20
5 animales. El tratamiento con BMS-986020 mostró una tendencia hacia la reducción de hidroxiprolina en comparación con el vehículo. El tratamiento con 20 mg/kg (alto) de anti-LPAR1 mostró una reducción significativa de la hidroxiprolina en comparación con el anticuerpo de
10 isotipo. No se mostró ninguna diferencia observable en la tinción histórica con picrosirio entre los grupos.

Una reducción en los marcadores fibróticos; se observaron tinción histórica con picrosirio o mediciones de hidroxiprolina en grupos de ambos estudios que
15 recibieron mAb anti-LPAR1.

Cláusulas

Un conjunto de cláusulas que define la invención y sus aspectos preferidos es el siguiente:

- 20 1. Un polipéptido que se une al LPAR1.
2. El polipéptido de la cláusula 1, en donde el polipéptido comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1-3).
3. El polipéptido de cualquiera de las
25 cláusulas 1 o 2, en donde el polipéptido comprende una HCDR1 que comprende una

- secuencia que tiene al menos 40 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 1 o la sec. con núm. de ident.: 7.
- 5 4. El polipéptido de la cláusula 3, en donde el polipéptido comprende una HCDR1 que consiste en una secuencia que tiene al menos 40 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 1 o la sec. con núm. de ident.: 7.
- 10 5. El polipéptido de la cláusula 3, en donde el polipéptido comprende una HCDR1 que comprende la sec. con núm. de ident.: 1.
- 15 6. El polipéptido de la cláusula 5, en donde el polipéptido comprende una HCDR1 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 1.
- 20 7. El polipéptido de la cláusula 3, en donde el polipéptido comprende una HCDR1 que comprende la sec. con núm. de ident.: 7.
- 25 8. El polipéptido de la cláusula 7, en donde el polipéptido comprende una HCDR1 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 7.
9. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 a 8, en donde el polipéptido comprende una HCDR2 que comprende una secuencia que tiene al menos 50 %, tal como

- al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 85 %, tal como al menos 90 % de identidad con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 2, 8 a 11 o 100.
- 5
10. El polipéptido de la cláusula 9, en donde el polipéptido comprende una HCDR2 que consiste en una secuencia que tiene al menos 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 85 %, tal como al menos 90 % de identidad con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 2, 8 a 11 o 100.
- 10
11. El polipéptido de la cláusula 9, en donde el polipéptido comprende una HCDR2 que comprende una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 2, 8 a 11 o 100.
- 15
12. El polipéptido de la cláusula 10, en donde el polipéptido comprende una HCDR2 que consiste en una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 2, 8 a 11 o 100.
- 20
13. El polipéptido de la cláusula 11, en donde el polipéptido comprende una HCDR2 que comprende la sec. con núm. de ident.: 2 o la sec. con núm. de ident.: 100.
- 25

14. El polipéptido de la cláusula 12, en donde el polipéptido comprende una HCDR2 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 2 o la sec. con núm. de ident.: 100.
- 5 15. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 a 14, en donde el polipéptido comprende una HCDR3 que comprende una secuencia que tiene al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 85 %, tal como al menos 90 %
10 de identidad con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 3, 12 a 15, o 101.
16. El polipéptido de la cláusula 15, en donde el polipéptido comprende una HCDR3 que consiste
15 en una secuencia que tiene al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 85 %, tal como al menos 90 % de identidad con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 3, 12 a 15, o 101.
- 20 17. El polipéptido de la cláusula 15, en donde el polipéptido comprende una HCDR3 que comprende una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 3, 12 a 15, o 101.
18. El polipéptido de la cláusula 16, en donde
25 el polipéptido comprende una HCDR3 que

consiste en una cualquiera de las sec. con
núms. de ident.: 3, 12 a 15, o 101.

19. El polipéptido de la cláusula 17, en donde
el polipéptido comprende una HCDR3 que
comprende la sec. con núm. de ident.: 3 o
la sec. con núm. de ident.: 101.

20. El polipéptido de la cláusula 18, en donde
el polipéptido comprende una HCDR3 que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 3 o
la sec. con núm. de ident.: 101.

21. El polipéptido de una cualquiera de las
cláusulas 1 a 20, en donde el polipéptido
comprende tres CDR de cadena ligera (LCDR1-
3).

22. El polipéptido de la cláusula 21, en donde
el polipéptido comprende una LCDR1 que
comprende una secuencia que tiene al menos
60 %, tal como al menos 70 %, tal como al
menos 80 %, tal como al menos 90 % de
identidad con una cualquiera de las sec.
con núms. de ident.: 4, 16 a 18 o 103.

23. El polipéptido de la cláusula 22, en donde
el polipéptido comprende una LCDR1 que
consiste en una secuencia que tiene al menos
60 %, tal como al menos 70 %, tal como al
menos 80 %, tal como al menos 90 % de

identidad con una cualquiera de las sec.
con núms. de ident.: 4, 16 a 18 o 103.

5 24. El polipéptido de la cláusula 22, en donde
 el polipéptido comprende una LCDR1 que
 comprende una cualquiera de las sec. con
 núms. de ident.: 4, 16 a 18 o 103.

 25. El polipéptido de la cláusula 23, en donde
 el polipéptido comprende una LCDR1 que
 consiste en una cualquiera de las sec. con
10 núms. de ident.: 4, 16 a 18 o 103.

 26. El polipéptido de la cláusula 24, en donde
 el polipéptido comprende una LCDR1 que
 comprende la sec. con núm. de ident.: 4 o
 la sec. con núm. de ident.: 103.

15 27. El polipéptido de la cláusula 25, en donde
 el polipéptido comprende una LCDR1 que
 consiste en la sec. con núm. de ident.: 4 o
 la sec. con núm. de ident.: 103.

 28. El polipéptido de una cualquiera de las
20 cláusulas 1 a 27, en donde el polipéptido
 comprende una LCDR2 que comprende una
 secuencia que tiene al menos 50 % de
 identidad, tal como al menos 60 %, tal como
 al menos 70 %, tal como al menos 80 % de
25 identidad con la sec. con núm. de ident.:
 5, 19 o 98.

29. El polipéptido de la cláusula 28, en donde el polipéptido comprende una LCDR2 que consiste en una secuencia que tiene al menos 50 % de identidad, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 5, 19 o 98.
30. El polipéptido de la cláusula 28, en donde el polipéptido comprende una LCDR2 que comprende la sec. con núm. de ident.: 5, 19 o 98.
31. El polipéptido de la cláusula 29, en donde el polipéptido comprende una LCDR2 que consiste en la sec. con núms. de ident.: 5, 19 o 98.
32. El polipéptido de la cláusula 30, en donde el polipéptido comprende una LCDR2 que comprende la sec. con núm. de ident.: 98.
33. El polipéptido de la cláusula 31, en donde el polipéptido comprende una LCDR2 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 98.
34. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 a 33, en donde el polipéptido comprende una LCDR3 que comprende una secuencia que tiene al menos 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 % de identidad con una

cualquiera de las sec. con núms. de ident.:
6 o 20 a 22.

- 5 35. El polipéptido de la cláusula 34, en donde
 el polipéptido comprende una LCDR3 que
 consiste en una secuencia que tiene al menos
 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al
 menos 70 %, tal como al menos 80 % de
 identidad con una cualquiera de las sec.
 con núms. de ident.: 6 o 20 a 22.
- 10 36. El polipéptido de la cláusula 34, en donde
 el polipéptido comprende una LCDR3 que
 comprende una cualquiera de las sec. con
 núms. de ident.: 6 o 20 a 22.
- 15 37. El polipéptido de la cláusula 35, en donde
 el polipéptido comprende una LCDR3 que
 consiste en una cualquiera de las sec. con
 núms. de ident.: 6 o 20 a 22.
- 20 38. El polipéptido de la cláusula 36, en donde
 el polipéptido comprende una LCDR3 que
 comprende la sec. con núm. de ident.: 6.
39. El polipéptido de la cláusula 37, en donde
 el polipéptido comprende una LCDR3 que
 consiste en la sec. con núm. de ident.: 6.
- 25 40. El polipéptido de una cualquiera de las
 cláusulas 1 a 39, en donde el residuo de

- HCDR2 correspondiente al residuo número 5 de la sec. con núm. de ident.: 2 es arginina.
41. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 a 40, en donde el residuo de HCDR3 correspondiente al residuo número 6 de la sec. con núm. de ident.: 3 es arginina.
42. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 a 41, en donde el residuo de HCDR3 correspondiente al residuo número 7 de la sec. con núm. de ident.: 3 es tirosina.
43. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 a 42, en donde el residuo de LCDR2 correspondiente al residuo número 1 de la sec. con núm. de ident.: 5 es tirosina.
44. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 a 43, en donde el residuo de LCDR3 correspondiente al residuo número 3 de la sec. con núm. de ident.: 6 es histidina.
45. El polipéptido de la cláusula 1, en donde el polipéptido comprende
- (a) una HCDR1 que comprende la sec. con núm. de ident.: 1, una HCDR2 que comprende la sec. con núm. de ident.: 2, una HCDR3 que comprende la sec. con núm. de ident.: 3, una LCDR1 que comprende la sec. con núm. de ident.: 4, una LCDR2 que comprende la

sec. con núm. de ident.: 5 y una LCDR3 que
comprende la sec. con núm. de ident.: 6;

5 (b) una HCDR1 que comprende la sec. con núm.
de ident.: 1, una HCDR2 que comprende la
sec. con núm. de ident.: 8, una HCDR3 que
comprende la sec. con núm. de ident.: 12,
una LCDR1 que comprende la sec. con núm.
de ident.: 16, una LCDR2 que comprende
la sec. con núm. de ident.: 19 y una
10 LCDR3 que comprende la sec. con núm. de
ident.: 20;

(c) una HCDR1 que comprende la sec. con núm.
de ident.: 7, una HCDR2 que comprende la
sec. con núm. de ident.: 9, una HCDR3 que
15 comprende la sec. con núm. de ident.: 13,
una LCDR1 que comprende la sec. con núm.
de ident.: 17, una LCDR2 que comprende
la sec. con núm. de ident.: 19 y una
LCDR3 que comprende la sec. con núm. de
20 ident.: 21;

(d) una HCDR1 que comprende la sec. con núm.
de ident.: 1, una HCDR2 que comprende la
sec. con núm. de ident.: 10, una HCDR3
que comprende la sec. con núm. de ident.:
25 14, una LCDR1 que comprende la sec. con
núm. de ident.: 18, una LCDR2 que

comprende la sec. con núm. de ident.: 19
y una LCDR3 que comprende la sec. con
núm. de ident.: 6;

5 (e) una HCDR1 que comprende la sec. con núm.
de ident.: 1, una HCDR2 que comprende la
sec. con núm. de ident.: 8, una HCDR3 que
comprende la sec. con núm. de ident.: 12,
una LCDR1 que comprende la sec. con núm.
de ident.: 16, una LCDR2 que comprende
10 la sec. con núm. de ident.: 19 y una
LCDR3 que comprende la sec. con núm. de
ident.: 22;

(f) una HCDR1 que comprende la sec. con núm.
de ident.: 1, una HCDR2 que comprende la
15 sec. con núm. de ident.: 8, una HCDR3 que
comprende la sec. con núm. de ident.: 12,
una LCDR1 que comprende la sec. con núm.
de ident.: 16, una LCDR2 que comprende
la sec. con núm. de ident.: 19 y una
20 LCDR3 que comprende la sec. con núm. de
ident.: 6;

(g) una HCDR1 que comprende la sec. con núm.
de ident.: 1, una HCDR2 que comprende la
sec. con núm. de ident.: 11, una HCDR3
25 que comprende la sec. con núm. de ident.:
12, una LCDR1 que comprende la sec. con

núm. de ident.: 4, una LCDR2 que comprende la sec. con núm. de ident.: 19 y una LCDR3 que comprende la sec. con núm. de ident.: 20;

5 (h) una HCDR1 que comprende la sec. con núm. de ident.: 1, una HCDR2 que comprende la sec. con núm. de ident.: 11, una HCDR3 que comprende la sec. con núm. de ident.: 12, una LCDR1 que comprende la sec. con

10 núm. de ident.: 4, una LCDR2 que comprende la sec. con núm. de ident.: 19 y una LCDR3 que comprende la sec. con núm. de ident.: 6;

15 (i) una HCDR1 que comprende la sec. con núm. de ident.: 1, una HCDR2 que comprende la sec. con núm. de ident.: 2, una HCDR3 que comprende la sec. con núm. de ident.: 12, una LCDR1 que comprende la sec. con núm. de ident.: 4, una LCDR2 que comprende la

20 sec. con núm. de ident.: 19 y una LCDR3 que comprende la sec. con núm. de ident.: 6;

25 (j) una HCDR1 que comprende la sec. con núm. de ident.: 1, una HCDR2 que comprende la sec. con núm. de ident.: 2, una HCDR3 que comprende la sec. con núm. de ident.: 3,

una LCDR1 que comprende la sec. con núm.
de ident.: 4, una LCDR2 que comprende la
sec. con núm. de ident.: 19 y una LCDR3
que comprende la sec. con núm. de ident.:
5 6;

(k) una HCDR1 que comprende la sec. con núm.
de ident.: 1, una HCDR2 que comprende la
sec. con núm. de ident.: 2, una HCDR3 que
comprende la sec. con núm. de ident.: 15,
10 una LCDR1 que comprende la sec. con núm.
de ident.: 4, una LCDR2 que comprende la
sec. con núm. de ident.: 19 y una LCDR3
que comprende la sec. con núm. de ident.:
6;

15 (l) una HCDR1 que comprende la sec. con núm.
de ident.: 1, una HCDR2 que comprende la
sec. con núm. de ident.: 2, una HCDR3 que
comprende la sec. con núm. de ident.: 15,
una LCDR1 que comprende la sec. con núm.
20 de ident.: 4, una LCDR2 que comprende la
sec. con núm. de ident.: 5 y una LCDR3 que
comprende la sec. con núm. de ident.: 6;

(m) una HCDR1 que comprende la sec. con núm.
de ident.: 1, una HCDR2 que comprende la
25 sec. con núm. de ident.: 2, una HCDR3 que
comprende la sec. con núm. de ident.: 3,

- una LCDR1 que comprende la sec. con núm.
de ident.: 4, una LCDR2 que comprende la
sec. con núm. de ident.: 98 y una LCDR3
que comprende la sec. con núm. de ident.:
5 6;
- (n) una HCDR1 que comprende la sec. con núm.
de ident.: 1, una HCDR2 que comprende la
sec. con núm. de ident.: 100, una HCDR3
que comprende la sec. con núm. de ident.:
10 101, una LCDR1 que comprende la sec. con
núm. de ident.: 4, una LCDR2 que
comprende la sec. con núm. de ident.: 98
y una LCDR3 que comprende la sec. con
núm. de ident.: 6 o
- 15 (o) una HCDR1 que comprende la sec. con núm.
de ident.: 1, una HCDR2 que comprende la
sec. con núm. de ident.: 100, una HCDR3
que comprende la sec. con núm. de ident.:
20 101, una LCDR1 que comprende la sec. con
núm. de ident.: 103, una LCDR2 que
comprende la sec. con núm. de ident.: 98
y una LCDR3 que comprende la sec. con
núm. de ident.: 6.
46. El polipéptido de la cláusula 45, en donde
25 el polipéptido comprende

- 5 (a) una HCDR1 que consiste en la sec. con núm.
de ident.: 1, una HCDR2 que consiste en la
sec. con núm. de ident.: 2, una HCDR3 que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 3,
una LCDR1 que consiste en la sec. con núm.
de ident.: 4, una LCDR2 que consiste en la
sec. con núm. de ident.: 5 y una LCDR3 que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 6;
- 10 (b) una HCDR1 que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 1, una HCDR2 que consiste
en la sec. con núm. de ident.: 8, una
HCDR3 que consiste en la sec. con núm.
de ident.: 12, una LCDR1 que consiste en
la sec. con núm. de ident.: 16, una LCDR2
15 que consiste en la sec. con núm. de
ident.: 19 y una LCDR3 que consiste en
la sec. con núm. de ident.: 20;
- 20 (c) una HCDR1 que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 7, una HCDR2 que consiste
en la sec. con núm. de ident.: 9, una
HCDR3 que consiste en la sec. con núm.
de ident.: 13, una LCDR1 que consiste en
la sec. con núm. de ident.: 17, una LCDR2
que consiste en la sec. con núm. de
25 ident.: 19 y una LCDR3 que consiste en
la sec. con núm. de ident.: 21;

- 5 (d) una HCDR1 que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 1, una HCDR2 que consiste
en la sec. con núm. de ident.: 10, una
HCDR3 que consiste en la sec. con núm.
de ident.: 14, una LCDR1 que consiste en
la sec. con núm. de ident.: 18, una LCDR2
que consiste en la sec. con núm. de
ident.: 19 y una LCDR3 que consiste en
la sec. con núm. de ident.: 6;
- 10 (e) una HCDR1 que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 1, una HCDR2 que consiste
en la sec. con núm. de ident.: 8, una
HCDR3 que consiste en la sec. con núm.
de ident.: 12, una LCDR1 que consiste en
15 la sec. con núm. de ident.: 16, una LCDR2
que consiste en la sec. con núm. de
ident.: 19 y una LCDR3 que consiste en
la sec. con núm. de ident.: 22;
- 20 (f) una HCDR1 que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 1, una HCDR2 que consiste
en la sec. con núm. de ident.: 8, una
HCDR3 que consiste en la sec. con núm.
de ident.: 12, una LCDR1 que consiste en
la sec. con núm. de ident.: 16, una LCDR2
25 que consiste en la sec. con núm. de

ident.: 19 y una LCDR3 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 6;

5 (g) una HCDR1 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 1, una HCDR2 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 11, una HCDR3 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 12, una LCDR1 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 4, una LCDR2 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 19 y una LCDR3 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 20;

10 (h) una HCDR1 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 1, una HCDR2 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 11, una HCDR3 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 12, una LCDR1 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 4, una LCDR2 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 19 y una LCDR3 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 6;

15 (i) una HCDR1 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 1, una HCDR2 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 2, una HCDR3 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 12, una LCDR1 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 4, una LCDR2

que consiste en la sec. con núm. de
ident.: 19 y una LCDR3 que consiste en
la sec. con núm. de ident.: 6;

(j) una HCDR1 que consiste en la sec. con
5 núm. de ident.: 1, una HCDR2 que consiste
en la sec. con núm. de ident.: 2, una
HCDR3 que consiste en la sec. con núm.
de ident.: 3, una LCDR1 que consiste en
la sec. con núm. de ident.: 4, una LCDR2
10 que consiste en la sec. con núm. de
ident.: 19 y una LCDR3 que consiste en
la sec. con núm. de ident.: 6;

(k) una HCDR1 que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 1, una HCDR2 que consiste
15 en la sec. con núm. de ident.: 2, una
HCDR3 que consiste en la sec. con núm.
de ident.: 15, una LCDR1 que consiste en
la sec. con núm. de ident.: 4, una LCDR2
que consiste en la sec. con núm. de
20 ident.: 19 y una LCDR3 que consiste en
la sec. con núm. de ident.: 6;

(l) una HCDR1 que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 1, una HCDR2 que consiste
en la sec. con núm. de ident.: 2, una
25 HCDR3 que consiste en la sec. con núm.
de ident.: 15, una LCDR1 que consiste en

la sec. con núm. de ident.: 4, una LCDR2 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 5 y una LCDR3 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 6;

5 (m) una HCDR1 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 1, una HCDR2 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 2, una HCDR3 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 3, una LCDR1 que consiste en
10 la sec. con núm. de ident.: 4, una LCDR2 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 98 y una LCDR3 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 6;

(n) una HCDR1 que consiste en la sec. con
15 núm. de ident.: 1, una HCDR2 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 100, una HCDR3 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 101, una LCDR1 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 4, una
20 LCDR2 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 98 y una LCDR3 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 6 o

(o) una HCDR1 que consiste en la sec. con
25 núm. de ident.: 1, una HCDR2 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 100, una HCDR3 que consiste en la sec. con núm.

de ident.: 101, una LCDR1 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 103, una LCDR2 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 98 y una LCDR3 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 6.

5

47. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 a 46, en donde el polipéptido comprende tres CDR de cadena pesada (HCDR1-HCDR3) y tres CDR de cadena ligera (LCDR1-LCDR3) (en donde las CDR están definidas por un sistema de numeración distinto a Kabat en esta cláusula) en donde HCDR1 comprende (p. ej., consiste en) $X_1X_2X_3X_4X_5X_6$ (sec. con núm. de ident.: 72), HCDR2 comprende (p. ej.,

10

consiste en) $X_7IX_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}YX_{16}-X_{17}X_{18}FX_{19}g$ (sec. con núm. de ident.: 76), HCDR3 comprende (p. ej., consiste en) $DX_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25},_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}DY$ (sec. con núm. de ident.: 80), LCDR1 comprende (p. ej.,

15

consiste en) $X_{30}X_{31}X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}X_{39}X_{40}$ (sec. con núm. de ident.: 84), LCDR2 comprende (p. ej., consiste en) $X_{41}AX_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}$ (sec. con núm. de ident.: 88) y LCDR3 comprende (p. ej., consiste en) $X_{47}X_{48}X_{49}X_{50}X_{51}X_{52}PLX_{53}$ (sec.

20

con núm. de ident.: 92), en donde:

25

el aminoácido de X_1 se selecciona del grupo
que consiste en S, Y, T, G, R, E, K, D y N;
el aminoácido de X_2 se selecciona del grupo
que consiste en K, R, L, T, G, V, A, S, F,
5 W, Q, M, Y, I, E, H, N, D y P;
el aminoácido de X_3 se selecciona del grupo
que consiste en R, K, H, T, S, F, G, V, A,
L, N, Q, E, M, P, W y I;
el aminoácido de X_4 se selecciona del grupo
10 que consiste en A y G;
el aminoácido de X_5 se selecciona del grupo
que consiste en M e I;
el aminoácido de X_6 se selecciona del grupo
que comprende S, E, G, D, L, T, N, Q, I, V,
15 A, K, M, H e Y;
el aminoácido de X_7 se selecciona del grupo
que consiste en E;
el aminoácido de X_8 se selecciona del grupo
que consiste en L, Q y D;
20 el aminoácido de X_9 se selecciona del grupo
que consiste en P, A, G, F, S, T y W;
el aminoácido de X_{10} se selecciona del grupo
que consiste en R;
el aminoácido de X_{11} se selecciona del grupo
25 que consiste en S, T y D;

el aminoácido de X_{12} se selecciona del grupo
 que consiste en G, R, S, Y, A, T, D, E y W;
 el aminoácido de X_{13} se selecciona del grupo
 que consiste en Y;
 5 el aminoácido de X_{14} se selecciona del grupo
 que consiste en T;
 el aminoácido de X_{15} se selecciona del grupo
 que consiste en N, H y S;
 el aminoácido de X_{16} se selecciona del grupo
 10 que consiste en R, N, F, K, Q, V, D, E, Y,
 G, M, P, W, H, L, I, S, T y A;
 el aminoácido de X_{17} se selecciona del grupo
 que consiste en Q, A, I, S, P, T, N, V, G,
 H, L, M, W, K, R, F, D, Y y E;
 15 el aminoácido de X_{18} se selecciona del grupo
 que consiste en G, D, E, H, L, V, Y, A, F,
 I, K, Q, W, R, M, P, S y N;
 el aminoácido de X_{19} se selecciona del grupo
 que consiste en T, K, Q, E, R y M;
 20 el aminoácido de X_{20} se selecciona del grupo
 que consiste en R, F, K, I, A, L, V, W, Y,
 M, P, Q, G y S;
 el aminoácido de X_{21} no está presente o se
 selecciona del grupo que consiste en K y R;

el aminoácido de X_{22} se selecciona del grupo
que consiste en , R, A, H, S, Q, T, P, M,
W, Y, G, L, F, V, E y N;
el aminoácido de X_{23} no está presente o se
5 selecciona del grupo que consiste en K y R;
el aminoácido de X_{24} se selecciona del grupo
que consiste en R, Y, A, H, P, L, K, G, Q,
N, I, F, W, S, T, M, E, V y D;
el aminoácido de X_{25} se selecciona del grupo
10 que consiste en A, Q, T, S, G, V, R, I, H,
K, P, L, M y F;
el aminoácido de X_{26} se selecciona del grupo
que consiste en R y S;
el aminoácido de X_{27} se selecciona del grupo
15 que consiste en Y, H, Q y A;
el aminoácido de X_{28} se selecciona del grupo
que consiste en A, T, S, D y E;
el aminoácido de X_{29} se selecciona del grupo
que consiste en M y L;
20 el aminoácido de X_{30} se selecciona del grupo
que consiste en Q, K, R, S y T;
el aminoácido de X_{31} se selecciona del grupo
que consiste en A, S y T;
el aminoácido de X_{32} se selecciona del grupo
25 que consiste en S, T y D;

el aminoácido de X₃₃ se selecciona del grupo
que consiste en Q, G, R, K, L, M, P, Y, S,
A, N, H, W, D, E, F, T y I;

5 el aminoácido de X₃₄ se selecciona del grupo
que consiste en S, G, H, N, T, Y y D;

el aminoácido de X₃₅ se selecciona del grupo
que consiste en V, A e I;

el aminoácido de X₃₆ se selecciona del grupo
que consiste en R, K, S, G y A;

10 el aminoácido de X₃₇ se selecciona del grupo
que consiste en Y, F, L, Q, S, H, T, G, I,
M, V, W, K, N, R, D y P;

el aminoácido de X₃₈ se selecciona del grupo
que consiste en N, A, G, H, Q, S, Y, F y W;

15 el aminoácido de X₃₉ se selecciona del grupo
que consiste en V, I, M y L;

el aminoácido de X₄₀ se selecciona del grupo
que consiste en A, G y D;

el aminoácido de X₄₁ se selecciona del grupo
que consiste en Y, H, R, T, A, D, K, L, N,
20 Q, M, W, E, F y S;

el aminoácido de X₄₂ se selecciona del grupo
que consiste en S, K, M, Q, R, V, Y, G, E,
D, T, A, F, I, N, W, H y L;

el aminoácido de X₄₃ se selecciona del grupo
que consiste en N, K, R, Q, T, Y, A, S, D y
E;

5 el aminoácido de X₄₄ se selecciona del grupo
que consiste en R, L, K y A;

el aminoácido de X₄₅ se selecciona del grupo
que consiste en Y, I, K, M, Q, R, V, A, N,
S, W, H, L, T, P, D, F, G y E;

10 el aminoácido de X₄₆ se selecciona del grupo
que consiste en T, A, D, E, Q, R, S, H, K,
P, L, F, G, I, M, V, W, Y y N;

el aminoácido de X₄₇ se selecciona del grupo
que consiste en Q, S y L;

15 el aminoácido de X₄₈ se selecciona del grupo
que consiste en H, N, S, T, A, Q y V;

el aminoácido de X₄₉ se selecciona del grupo
que consiste en H, A, D y F;

el aminoácido de X₅₀ se selecciona del grupo
que consiste en Y y L;

20 el aminoácido de X₅₁ se selecciona del grupo
que consiste en S, K, V, D, N, R, H, T, A,
G, Q, I, M, F, W, Y y L;

el aminoácido de X₅₂ se selecciona del grupo
que consiste en S, A, T, G, V, W e Y; y

25 el aminoácido de X₅₃ se selecciona del grupo
que consiste en T e Y.

48. El polipéptido de la cláusula 47, en donde HCDR1 comprende (p. ej., consiste en) X₁X₂X₃X₄X₅X₆ (sec. con núm. de ident.: 73), HCDR2 comprende (p. ej., consiste en) X₇IX₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅YX₁₆-X₁₇X₁₈FX₁₉g (sec. con núm. de ident.: 77), HCDR3 comprende (p. ej., consiste en) DX₂₀X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄X₂₅, ₂₅X₂₆X₂₇X₂₈X₂₉DY (sec. con núm. de ident.: 81), LCDR1 comprende (p. ej., consiste en) X₃₀X₃₁X₃₂X₃₃X₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉X₄₀ (sec. con núm. de ident.: 85), LCDR2 comprende (p. ej., consiste en) X₄₁AX₄₂X₄₃X₄₄X₄₅X₄₆ (sec. con núm. de ident.: 89) y LCDR3 comprende (p. ej., consiste en) X₄₇X₄₈X₄₉X₅₀X₅₁X₅₂PLX₅₃ (sec. con núm. de ident.: 93) (en donde las CDR están definidas por un sistema de numeración distinto a Kabat en esta cláusula), en donde: el aminoácido de X₁ se selecciona del grupo que consiste en S, Y, T, G, R, E y K;

el aminoácido de X₂ se selecciona del grupo que consiste en K, R, L, T, G, V, A, S, F, W, Q, M, Y, I, E, H y N;

el aminoácido de X₃ se selecciona del grupo que consiste en R, K, H, T, S, F, G, V, A, L, N, Q, E, M, P y W;

el aminoácido de X_4 se selecciona del grupo
que consiste en A y G;
el aminoácido de X_5 se selecciona del grupo
que consiste en M e I;
5 el aminoácido de X_6 se selecciona del grupo
que comprende S, E, G, D, L, T, N, Q, I, V,
A, K y M;
el aminoácido de X_7 se selecciona del grupo
que consiste en E;
10 el aminoácido de X_8 se selecciona del grupo
que consiste en L y Q;
el aminoácido de X_9 se selecciona del grupo
que consiste en P, A, G, F, S y T;
el aminoácido de X_{10} se selecciona del grupo
15 que consiste en R;
el aminoácido de X_{11} se selecciona del grupo
que consiste en S, T y D;
el aminoácido de X_{12} se selecciona del grupo
que consiste en G, R, S, Y, A, T, D, E y W;
20 el aminoácido de X_{13} se selecciona del grupo
que consiste en Y;
el aminoácido de X_{14} se selecciona del grupo
que consiste en T;
el aminoácido de X_{15} se selecciona del grupo
25 que consiste en N, H y S;

el aminoácido de X₁₆ se selecciona del grupo que consiste en R, N, F, K, Q, V, D, E, Y, G, M, P, W, H y L;

5 el aminoácido de X₁₇ se selecciona del grupo que consiste en Q, A, I, S, P, T, N, V, G, H, L, M, W, K, R, F, D, Y y E;

el aminoácido de X₁₈ se selecciona del grupo que consiste en G, D, E, H, L, V, Y, A, F, I, K, Q, W, R, M, P y S;

10 el aminoácido de X₁₉ se selecciona del grupo que consiste en T, K, Q, E, R y M;

el aminoácido de X₂₀ se selecciona del grupo que consiste en R, F, K, I, A, L, V, W, Y y M;

15 el aminoácido de X₂₁ no está presente o se selecciona del grupo que consiste en K y R;

el aminoácido de X₂₂ se selecciona del grupo que consiste en K, R, A, H, S, Q, T, P, M, W, Y, G, L, F y V;

20 el aminoácido de X₂₃ no está presente o se selecciona del grupo que consiste en K y R;

el aminoácido de X₂₄ se selecciona del grupo que consiste en R, Y, A, H, P, L, K, G, Q, N, I, F, W, S, T, M, E, V y D;

25 el aminoácido de X₂₅ se selecciona del grupo que consiste en A, Q, T, S, G, V, R y I;

el aminoácido de X_{26} se selecciona del grupo
que consiste en R y S;
el aminoácido de X_{27} se selecciona del grupo
que consiste en Y;
5 el aminoácido de X_{28} se selecciona del grupo
que consiste en A, T, S y D;
el aminoácido de X_{29} se selecciona del grupo
que consiste en M y L;
el aminoácido de X_{30} se selecciona del grupo
10 que consiste en Q, K, R, S y T;
el aminoácido de X_{31} se selecciona del grupo
que consiste en A, S y T;
el aminoácido de X_{32} se selecciona del grupo
que consiste en S, T y D;
15 el aminoácido de X_{33} se selecciona del grupo
que consiste en Q, G, R, K, L, M, P, Y, S,
A, N, H, W, D y E;
el aminoácido de X_{34} se selecciona del grupo
que consiste en S, G, H, N, T e Y;
20 el aminoácido de X_{35} se selecciona del grupo
que consiste en V, A e I;
el aminoácido de X_{36} se selecciona del grupo
que consiste en R, K, S y G;
el aminoácido de X_{37} se selecciona del grupo
25 que consiste en Y, F, L, Q, S, H, T, G, I,
M, V, W, K, N y R;

el aminoácido de X₃₈ se selecciona del grupo
que consiste en N, A, G, H, Q y S;
el aminoácido de X₃₉ se selecciona del grupo
que consiste en V, I, M y L;
5 el aminoácido de X₄₀ se selecciona del grupo
que consiste en A, G y D;
el aminoácido de X₄₁ se selecciona del grupo
que consiste en Y, H, R, T, A, D, K, L, N y
Q;
10 el aminoácido de X₄₂ se selecciona del grupo
que consiste en S, K, M, Q, R, V, Y, G, E,
D, T, A, F, I, N, W y H;
el aminoácido de X₄₃ se selecciona del grupo
que consiste en N, K, R, Q, T, Y, A, S, D y
15 E;
el aminoácido de X₄₄ se selecciona del grupo
que consiste en R, L y K;
el aminoácido de X₄₅ se selecciona del grupo
que consiste en Y, I, K, M, Q, R, V, A, N,
20 S, W, H, L, T, P, D, F y G;
el aminoácido de X₄₆ se selecciona del grupo
que consiste en T, A, D, E, Q, R, S, H, K,
P, L, F, G, I, M, V, W, Y y N;
el aminoácido de X₄₇ se selecciona del grupo
25 que consiste en Q, S y L;

el aminoácido de X₄₈ se selecciona del grupo
que consiste en H, N, S, T, A y Q;

el aminoácido de X₄₉ se selecciona del grupo
que consiste en H;

5 el aminoácido de X₅₀ se selecciona del grupo
que consiste en Y y L;

el aminoácido de X₅₁ se selecciona del grupo
que consiste en S, K, V, D, N, R, H, T, A,
G, Q, I, M, F, W y Y;

10 el aminoácido de X₅₂ se selecciona del grupo
que consiste en S, A, T y G; y

el aminoácido de X₅₃ se selecciona del grupo
que consiste en T e Y.

49. El polipéptido de la cláusula 48, en donde

15 HCDR1 comprende (p. ej., consiste en) X
X₁X₂X₃X₄X₅X₆ (sec. con núm. de ident.: 74), HCDR2
comprende (p. ej., consiste en)
X₇I X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅YX₁₆-X₁₇X₁₈FX₁₉g (sec. con
núm. de ident.: 78), HCDR3 comprende (p. ej.,

20 consiste en) DX₂₀X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄X₂₅, X₂₆X₂₇X₂₈X₂₉DY
(sec. con núm. de ident.: 82), LCDR1 comprende
(p. ej., consiste en)
X₃₀X₃₁X₃₂X₃₃X₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉X₄₀ (sec. con núm. de
ident.: 86), LCDR2 comprende (p. ej.,

25 consiste en) X₄₁AX₄₂X₄₃X₄₄X₄₅X₄₆ (sec. con núm.
de ident.: 90) y LCDR3 comprende (p. ej.,

consiste en) X₄₇X₄₈X₄₉X₅₀X₅₁X₅₂PLX₅₃ (sec. con
núm. de ident.: 94) (en donde las CDR están
definidas por un sistema de numeración
distinto a Kabat en esta cláusula), en donde:

5 el aminoácido de X₁ se selecciona del grupo
que consiste en S, Y, T, G y R;
el aminoácido de X₂ se selecciona del grupo
que consiste en K, R, L, T, G, V, A, S, F,
W, Q, M, Y, I y E;

10 el aminoácido de X₃ se selecciona del grupo
que consiste en R, K, H, T, S, F, G, V, A,
L, N y Q;
el aminoácido de X₄ se selecciona del grupo
que consiste en A y G;

15 el aminoácido de X₅ se selecciona del grupo
que consiste en M e I;
el aminoácido de X₆ se selecciona del grupo
que comprende S, E, G, D, L, T, N, Q, I, V
y A;

20 el aminoácido de X₇ se selecciona del grupo
que consiste en E;
el aminoácido de X₈ se selecciona del grupo
que consiste en L y Q;
el aminoácido de X₉ se selecciona del grupo

25 que consiste en P, A, G, F y S;

el aminoácido de X_{10} se selecciona del grupo
que consiste en R;

el aminoácido de X_{11} se selecciona del grupo
que consiste en S y T;

5 el aminoácido de X_{12} se selecciona del grupo
que consiste en G, R, S, Y, A y T;

el aminoácido de X_{13} se selecciona del grupo
que consiste en Y;

el aminoácido de X_{14} se selecciona del grupo
10 que consiste en T;

el aminoácido de X_{15} se selecciona del grupo
que consiste en N, H y S;

el aminoácido de X_{16} se selecciona del grupo
que consiste en R, N, F, K, Q, V, D, E, Y,
15 G, M y P;

el aminoácido de X_{17} se selecciona del grupo
que consiste en Q, A, I, S, P, T, N, V, G,
H, L, M, W, K, R y F;

el aminoácido de X_{18} se selecciona del grupo
20 que consiste en G, D, E, H, L, V, Y, A, F,
I, K, Q, W, R, M, P y S;

el aminoácido de X_{19} se selecciona del grupo
que consiste en T, K, Q, E, R y M;

el aminoácido de X_{20} se selecciona del grupo
25 que consiste en R, F, K, I, A, L, V, W y Y;

el aminoácido de X_{21} no está presente o se
selecciona del grupo que consiste en K y R;
el aminoácido de X_{22} se selecciona del grupo
que consiste en K, R, A, H, S, Q, T, P, M,
5 W, G e Y;
el aminoácido de X_{23} no está presente o se
selecciona del grupo que consiste en K y R:
el aminoácido de X_{24} se selecciona del grupo
que consiste en R, Y, A, H, P, L, K, G, Q,
10 N, I, F, W, S, T, M, E y V;
el aminoácido de X_{25} se selecciona del grupo
que consiste en A, Q, T, S, G y V;
el aminoácido de X_{26} se selecciona del grupo
que consiste en R;
15 el aminoácido de X_{27} se selecciona del grupo
que consiste en Y;
el aminoácido de X_{28} se selecciona del grupo
que consiste en A, T, S y D;
el aminoácido de X_{29} se selecciona del grupo
20 que consiste en M;
el aminoácido de X_{30} se selecciona del grupo
que consiste en Q, K, R, S y T;
el aminoácido de X_{31} se selecciona del grupo
que consiste en A, S y T;
25 el aminoácido de X_{32} se selecciona del grupo
que consiste en S, T y D;

el aminoácido de X₃₃ se selecciona del grupo
que consiste en Q, G, R, K, L, M, P, Y, S,
A, N, H y W;

5 el aminoácido de X₃₄ se selecciona del grupo
que consiste en S, G, H, N, T e Y;

el aminoácido de X₃₅ se selecciona del grupo
que consiste en V, A e I;

el aminoácido de X₃₆ se selecciona del grupo
que consiste en R, K y S;

10 el aminoácido de X₃₇ se selecciona del grupo
que consiste en Y, F, L, Q, S, H, T, G, I,
M, V, W, K, N y R;

el aminoácido de X₃₈ se selecciona del grupo
que consiste en N, A, G, H, Q y S;

15 el aminoácido de X₃₉ se selecciona del grupo
que consiste en V, I, M y L;

el aminoácido de X₄₀ se selecciona del grupo
que consiste en A, G y D;

el aminoácido de X₄₁ se selecciona del grupo
20 que consiste en Y, H, R, y T;

el aminoácido de X₄₂ se selecciona del grupo
que consiste en S, K, M, Q, R, V, Y, G, E,
D, T, A, F, I, N y W;

el aminoácido de X₄₃ se selecciona del grupo
25 que consiste en N, K, R, Q, T, Y, A y S;

el aminoácido de X₄₄ se selecciona del grupo
 que consiste en R, L y K;
 el aminoácido de X₄₅ se selecciona del grupo
 que consiste en Y, I, K, M, Q, R, V, A, N,
 5 S, W, H, L, T, P, D y F;
 el aminoácido de X₄₆ se selecciona del grupo
 que consiste en T, A, D, E, Q, R, S, H, K,
 P, L, F, G, I, M, V, W, Y y N;
 el aminoácido de X₄₇ se selecciona del grupo
 10 que consiste en Q y S;
 el aminoácido de X₄₈ se selecciona del grupo
 que consiste en H, N, S, T, A y Q;
 el aminoácido de X₄₉ se selecciona del grupo
 que consiste en H;
 15 el aminoácido de X₅₀ se selecciona del grupo
 que consiste en Y;
 el aminoácido de X₅₁ se selecciona del grupo
 que consiste en S, K, V, D, N, R, H, T, A y
 G;
 20 el aminoácido de X₅₂ se selecciona del grupo
 que consiste en S y A; y
 el aminoácido de X₅₃ se selecciona del grupo
 que consiste en T e Y.

50. El polipéptido de la cláusula 49, en donde
 25 HCDR1 comprende (p. ej., consiste en) X
₁X₂X₃X₄X₅X₆ (sec. con núm. de ident.: 75), HCDR2

comprende (p. ej., consiste en)
X₇IX₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅YX₁₆-X₁₇X₁₈FX₁₉g (sec. con
núm. de ident.: 79), HCDR3 comprende (p. ej.,
consiste en) DX₂₀X₂₁X₂₂X₂₃X₂₄X₂₅, ²⁵X₂₆X₂₇X₂₈X₂₉DY
5 (sec. con núm. de ident.: 83), LCDR1 comprende
(p. ej., consiste en)
X₃₀X₃₁X₃₂X₃₃X₃₄X₃₅X₃₆X₃₇X₃₈X₃₉X₄₀ (sec. con núm. de
ident.: 87), LCDR2 comprende (p. ej.,
consiste en) X₄₁AX₄₂X₄₃X₄₄X₄₅X₄₆ (sec. con núm. de
10 ident.: 91) y LCDR3 comprende (p. ej.,
consiste en) X₄₇X₄₈X₄₉X₅₀X₅₁X₅₂PLX₅₃ (sec. con
núm. de ident.: 95) (en donde las CDR están
definidas por un sistema de numeración NO
Kabat en esta cláusula), en donde:
15 el aminoácido de X₁ se selecciona del grupo
que consiste en S, Y, T y G;
el aminoácido de X₂ se selecciona del grupo
que consiste en K, R, L, T, G, V, A, S, F,
W, Q, M e Y;
20 el aminoácido de X₃ se selecciona del grupo
que consiste en R, K, H, T, S, F, G y V;
el aminoácido de X₄ se selecciona del grupo
que consiste en A y G;
el aminoácido de X₅ se selecciona del grupo
25 que consiste en M e I;

el aminoácido de X_6 se selecciona del grupo
que consiste en S, E, G, D, L y T;
el aminoácido de X_7 se selecciona del grupo
que consiste en E;
5 el aminoácido de X_8 se selecciona del grupo
que consiste en L y Q;
el aminoácido de X_9 se selecciona del grupo
que consiste en P, A y G;
el aminoácido de X_{10} se selecciona del grupo
10 que consiste en R;
el aminoácido de X_{11} se selecciona del grupo
que consiste en S y T;
el aminoácido de X_{12} se selecciona del grupo
que consiste en G y R;
15 el aminoácido de X_{13} se selecciona del grupo
que consiste en Y;
el aminoácido de X_{14} se selecciona del grupo
que consiste en T;
el aminoácido de X_{15} se selecciona del grupo
20 que consiste en N, H y S;
el aminoácido de X_{16} se selecciona del grupo
que consiste en R, N, F, K, Q, V, D y E;
el aminoácido de X_{17} se selecciona del grupo
que consiste en Q, A, I, S, P, T, N y V;

el aminoácido de X₁₈ se selecciona del grupo
que consiste en G, D, E, H, L, V, Y, A, F,
I, K, Q, W y R;

5 el aminoácido de X₁₉ se selecciona del grupo
que consiste en T y K;

el aminoácido de X₂₀ se selecciona del grupo
que consiste en R, F, K e I;

el aminoácido de X₂₁ no está presente o se
selecciona del grupo que consiste en K y R;

10 el aminoácido de X₂₂ se selecciona del grupo
que consiste en K, G y R;

el aminoácido de X₂₃ no está presente o se
selecciona del grupo que consiste en K y R;

el aminoácido de X₂₄ se selecciona del grupo
que consiste en R, Y, A, H, P, L, K, G, Q,
15 N, I, F y W;

el aminoácido de X₂₅ se selecciona del grupo
que consiste en A, Q, T, S y G;

el aminoácido de X₂₆ se selecciona del grupo
que consiste en R;

20 el aminoácido de X₂₇ se selecciona del grupo
que consiste en Y;

el aminoácido de X₂₈ se selecciona del grupo
que consiste en A, T y S;

25 el aminoácido de X₂₉ se selecciona del grupo
que consiste en M;

el aminoácido de X₃₀ se selecciona del grupo
que consiste en Q, K, R, S y T;
el aminoácido de X₃₁ se selecciona del grupo
que consiste en A y S;
5 el aminoácido de X₃₂ se selecciona del grupo
que consiste en S y T;
el aminoácido de X₃₃ se selecciona del grupo
que consiste en Q, G, R, K, L, M, P, Y y S;
el aminoácido de X₃₄ se selecciona del grupo
que consiste en S, G, H y N;
10 el aminoácido de X₃₅ se selecciona del grupo
que consiste en V, A e I;
el aminoácido de X₃₆ se selecciona del grupo
que consiste en R;
15 el aminoácido de X₃₇ se selecciona del grupo
que consiste en Y, F, L, Q, S, H, T, G, I,
M, V y W;
el aminoácido de X₃₈ se selecciona del grupo
que consiste en N, A, G, H, Q y S;
20 el aminoácido de X₃₉ se selecciona del grupo
que consiste en V, I, M y L;
el aminoácido de X₄₀ se selecciona del grupo
que consiste en A y G;
el aminoácido de X₄₁ se selecciona del grupo
25 que consiste en Y y H;

el aminoácido de X₄₂ se selecciona del grupo
que consiste en S, K, M, Q, R, V, Y, G y E;
el aminoácido de X₄₃ se selecciona del grupo
formado por N, K y R;
5 el aminoácido de X₄₄ se selecciona del grupo
que consiste en R, L y K;
el aminoácido de X₄₅ se selecciona del grupo
que consiste en Y, I, K, M, Q, R, V, A, N,
S, W y H;
10 el aminoácido de X₄₆ se selecciona del grupo
que consiste en T, A, D, E, Q, R, S, H, K,
P, L, F, G, I, M y V;
el aminoácido de X₄₇ se selecciona del grupo
que consiste en Q;
15 el aminoácido de X₄₈ se selecciona del grupo
que consiste en H, N, S y T;
el aminoácido de X₄₉ se selecciona del grupo
que consiste en H;
el aminoácido de X₅₀ se selecciona del grupo
20 que consiste en Y;
el aminoácido de X₅₁ se selecciona del grupo
que consiste en S, K y V;
el aminoácido de X₅₂ se selecciona del grupo
que consiste en S y A; y
25 el aminoácido de X₅₃ se selecciona del grupo
que consiste en T.

51. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 47 a 50, en donde X_{21} y/o X_{23} no están presentes.
52. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 47 a 51, en donde al menos uno de X_{20} , X_{21} , X_{22} , X_{23} , X_{24} y X_{25} es lisina o arginina, tal como al menos uno de X_{20} , X_{21} y X_{22} .
53. El polipéptido de la cláusula 52, en donde no más de uno de X_{20} , X_{21} y X_{22} son lisina o arginina, tal como no más de uno de X_{20} , X_{21} , X_{22} , X_{23} , X_{24} y X_{25} .
54. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 a 53, en donde el polipéptido comprende cuatro regiones marco de la cadena pesada (HFR1-HFR4).
55. El polipéptido de la cláusula 54, en donde el polipéptido comprende una HFR1 que comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 40, una HFR2 que comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos

80 %, tal como al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 41, una HFR3 que comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 42 y/o una HFR4 que comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 43.

56. El polipéptido de la cláusula 55, en donde el residuo correspondiente al residuo 13 de la sec. con núm. de ident.: 41 se selecciona de I y M, el residuo correspondiente al residuo 3 de la sec. con núm. de ident.: 42 se selecciona de V y S, el residuo correspondiente al residuo 4 de la sec. con núm. de ident.: 42 se selecciona de L Y F, el residuo correspondiente al residuo 10 de la sec. con núm. de ident.: 42 se selecciona de S, A y V, el residuo correspondiente al residuo 29 de la sec. con núm. de ident.: 42 se selecciona de F y Y, y/o el residuo

correspondiente al residuo 2 de la sec. con
núm. de ident.: 43 se selecciona de G y S.

57. El polipéptido de cualquiera de las cláusulas
55 o 56, en donde el polipéptido comprende
una HFR1 que comprende la sec. con núm. de
ident.: 40, una HFR2 que comprende la sec.
con núm. de ident.: 41, una HFR3 que comprende
la sec. con núm. de ident.: 42 y/o una HFR4
que comprende la sec. con núm. de ident.: 43.

58. El polipéptido de la cláusula 57, en donde
el polipéptido comprende una HFR1 que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 40,
una HFR2 que consiste en la sec. con núm. de
ident.: 41, una HFR3 que consiste en la sec.
con núm. de ident.: 42 y/o una HFR4 que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 43.

59. El polipéptido de una cualquiera de las
cláusulas 1 a 58, en donde el polipéptido
comprende cuatro regiones marco de la cadena
ligera (LFR1-LFR4).

60. El polipéptido de la cláusula 59, en donde
el polipéptido comprende una LFR1 que
comprende o consiste en una secuencia que
tiene al menos 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 % de identidad con

la sec. con núm. de ident.: 44, una LFR2 que comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 45, una LFR3 que comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 46 y/o una LFR4 que comprende o consiste en una secuencia que tiene al menos 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 47.

61. El polipéptido de la cláusula 60, en donde el residuo correspondiente al residuo 1 de la sec. con núm. de ident.: 44 se selecciona de S, D, Q, E, N y A y/o el residuo correspondiente al residuo 31 de la sec. con núm. de ident.: 46 se selecciona de F e Y.

62. El polipéptido de la cláusula 60 o 61, en donde el polipéptido comprende una LFR1 que comprende la sec. con núm. de ident.: 44, una LFR2 que comprende la sec. con núm. de

- ident.: 45, una LFR3 que comprende la sec.
con núm. de ident.: 46 y/o una LFR4 que
comprende la sec. con núm. de ident.: 47.
- 5 63. El polipéptido de la cláusula 62, en donde
el polipéptido comprende una LFR1 que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 44,
una LFR2 que consiste en la sec. con núm. de
ident.: 45, una LFR3 que consiste en la sec.
con núm. de ident.: 46 y/o una LFR4 que
10 consiste en la sec. con núm. de ident.: 47.
64. El polipéptido de una cualquiera de las
cláusulas 1 a 63, en donde el polipéptido
comprende una región VH.
- 15 65. El polipéptido de la cláusula 64, en donde
la región VH comprende una secuencia de
aminoácidos que tiene al menos 60 %, tal
como al menos 70 %, tal como al menos 80 %,
tal como al menos 90 %, tal como al menos
95 %, tal como al menos 98 %, tal como al
20 menos 99 % de identidad de secuencia con
cualquiera de las sec. con núms. de ident.:
23, 25, 27, 29, 33, 35, 36, 37, 96 o 102.
- 25 66. El polipéptido de la cláusula 65, en donde
la región VH consiste en una secuencia de
aminoácidos que tiene al menos 60 %, tal
como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 %, tal como al menos 95 %, tal como al menos 98 %, tal como al menos 99 % de identidad de secuencia con cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 23, 25, 27, 29, 33, 35, 36, 37, 96 o 102.

- tal como al menos 90 %, tal como al menos 95 %, tal como al menos 98 %, tal como al menos 99 % de identidad de secuencia con cualquiera de las sec. con núms. de ident.:
23, 25, 27, 29, 33, 35, 36, 37, 96 o 102.
- 5
67. El polipéptido de la cláusula 65, en donde la región VH comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.:
23, 25, 27, 29, 33, 35, 36, 37, 96 o 102.
- 10
68. El polipéptido de la cláusula 67, en donde la región VH comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.:
36.
- 15
69. El polipéptido de la cláusula 67, en donde la región VH comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.:
37.
- 20
70. El polipéptido de la cláusula 67, en donde la región VH comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.:
102.
- 25
71. El polipéptido de la cláusula 66, en donde la región VH consiste en una secuencia de aminoácidos de la sec. con núms. de ident.:
23, 25, 27, 29, 33, 35, 36, 37, 96 o 102.

72. El polipéptido de la cláusula 71, en donde la región VH consiste en una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 36.
- 5 73. El polipéptido de la cláusula 71, en donde la región VH consiste en una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 37.
- 10 74. El polipéptido de la cláusula 71, en donde la región VH consiste en una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 102.
- 15 75. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 a 74, en donde el polipéptido comprende una región VL.
- 20 76. El polipéptido de la cláusula 75, en donde la región VL comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 %, tal como al menos 95 %, tal como al menos 98 %, tal como al menos 99 % de identidad de secuencia con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 24, 26, 28, 30, 31, 32, 34, 38, 39, 97, 99 o 104.
- 25 77. El polipéptido de cualquier cláusula 76, en donde la región VL consiste en una secuencia

de aminoácidos que tiene al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 %, tal como al menos 95 %, tal como al menos 98 %, tal como al menos 99 % de identidad de secuencia con una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 24, 26, 28, 30, 31, 32, 34, 38, 39, 97, 99 o 104.

5

78. El polipéptido de la cláusula 76, en donde la región VL comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 24, 26, 28, 30, 31, 32, 34, 38, 39, 97, 99 o 104.

10

79. El polipéptido de la cláusula 78, en donde la región VL comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 38.

15

80. El polipéptido de la cláusula 78, en donde la región VL comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 99.

20

81. El polipéptido de la cláusula 78, en donde la región VL comprende una secuencia de aminoácidos de la sec. con núm. de ident.: 104.

25

- 5 82. El polipéptido de la cláusula 77, en donde
la región VL consiste en una secuencia de
aminoácidos de la sec. con núm. de ident.:
24, 26, 28, 30, 31, 32, 34, 38, 39, 97, 99
o 104.
83. El polipéptido de la cláusula 82, en donde la
región VL consiste en una secuencia de
aminoácidos de la sec. con núm. de ident.:
38.
- 10 84. El polipéptido de la cláusula 82, en donde la
región VL consiste en una secuencia de
aminoácidos de la sec. con núm. de ident.:
99.
- 15 85. El polipéptido de la cláusula 82, en donde la
región VL consiste en una secuencia de
aminoácidos de la sec. con núm. de ident.:
104.
- 20 86. El polipéptido de una cualquiera de las
cláusulas 1 a 85, en donde el polipéptido
comprende
- (a) una región VH que comprende la sec. con
núm. de ident.: 23 y una región VL que
comprende la sec. con núm. de ident.: 24;
- (b) una región VH que comprende la sec. con
25 núm. de ident.: 25 y una región VL que
comprende la sec. con núm. de ident.: 26;

- (c) una región VH que comprende la sec. con
núm. de ident.: 27 y una región VL que
comprende la sec. con núm. de ident.: 28;
- 5 (d) una región VH que comprende la sec. con
núm. de ident.: 29 y una región VL que
comprende la sec. con núm. de ident.: 30;
- (e) una región VH que comprende la sec. con
núm. de ident.: 27 y una región VL que
comprende la sec. con núm. de ident.: 31;
- 10 (f) una región VH que comprende la sec. con
núm. de ident.: 27 y una región VL que
comprende la sec. con núm. de ident.: 32;
- (g) una región VH que comprende la sec. con
núm. de ident.: 33 y una región VL que
comprende la sec. con núm. de ident.: 34;
- 15 (h) una región VH que comprende la sec. con
núm. de ident.: 33 y una región VL que
comprende la sec. con núm. de ident.: 39;
- (i) una región VH que comprende la sec. con
núm. de ident.: 35 y una región VL que
comprende la sec. con núm. de ident.: 39;
- 20 (j) una región VH que comprende la sec. con
núm. de ident.: 36 y una región VL que
comprende la sec. con núm. de ident.: 39;

- (k) una región VH que comprende la sec. con
núm. de ident.: 37 y una región VL que
comprende la sec. con núm. de ident.: 39;
- 5 (l) una región VH que comprende la sec. con
núm. de ident.: 36 y una región VL que
comprende la sec. con núm. de ident.: 38;
- (m) una región VH que comprende la sec. con
núm. de ident.: 37 y una región VL que
comprende la sec. con núm. de ident.: 38;
- 10 (n) una región VH que comprende la sec. con
núm. de ident.: 96 y una región VL que
comprende la sec. con núm. de ident.: 97;
- (o) una región VH que comprende la sec. con
núm. de ident.: 36 y una región VL que
comprende la sec. con núm. de ident.: 99;
- 15 (p) una región VH que comprende la sec. con
núm. de ident.: 102 y una región VL que
comprende la sec. con núm. de ident.: 99 o
- (q) una región VH que comprende la sec. con
núm. de ident.: 102 y una región VL que
comprende la sec. con núm. de ident.: 104.
- 20
87. El polipéptido de la cláusula 86, en donde
el polipéptido comprende
- (a) una región VH que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 23 y una región VL que
- 25

consiste en la sec. con núm. de ident.:
24;

5 (b) una región VH que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 25 y una región VL que
consiste en la sec. con núm. de ident.:
26;

10 (c) una región VH que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 27 y una región VL que
consiste en la sec. con núm. de ident.:
28;

(d) una región VH que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 29 y una región VL que
consiste en la sec. con núm. de ident.:
30;

15 (e) una región VH que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 27 y una región VL que
consiste en la sec. con núm. de ident.:
31;

20 (f) una región VH que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 27 y una región VL que
consiste en la sec. con núm. de ident.:
32;

25 (g) una región VH que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 33 y una región VL que
consiste en la sec. con núm. de ident.:
34;

- (h) una región VH que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 33 y una región VL que
consiste en la sec. con núm. de ident.:
39;
- 5 (i) una región VH que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 35 y una región VL que
consiste en la sec. con núm. de ident.:
39;
- 10 (j) una región VH que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 36 y una región VL que
consiste en la sec. con núm. de ident.:
39;
- 15 (k) una región VH que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 37 y una región VL que
consiste en la sec. con núm. de ident.:
39;
- 20 (l) una región VH que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 36 y una región VL que
consiste en la sec. con núm. de ident.:
38;
- (m) una región VH que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 37 y una región VL que
consiste en la sec. con núm. de ident.:
38;
- 25 (n) una región VH que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 96 y una región VL que

- consiste en la sec. con núm. de ident.:
97;
- (o) una región VH que consiste en las sec.
con núms. de ident.: 36 y una región VL
5 que consiste en la sec. con núm. de
ident.: 99;
- (p) una región VH que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 102 y una región VL que
consiste en la sec. con núm. de ident.:
10 99 o
- (q) una región VH que consiste en la sec. con
núm. de ident.: 102 y una región VL que
consiste en la sec. con núm. de ident.:
104.
- 15 88. El polipéptido de una cualquiera de las
cláusulas 1 a 87, en donde el residuo H53
es arginina.
89. El polipéptido de una cualquiera de las
cláusulas 1 a 88, en donde el residuo H100
20 es arginina.
90. El polipéptido de una cualquiera de las
cláusulas 1 a 89, en donde el residuo H100A
es tirosina.
91. El polipéptido de una cualquiera de las
25 cláusulas 1 a 90, en donde el residuo L50
es tirosina.

92. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 a 91, en donde el residuo L91 es tirosina.
- 5 93. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 a 92, en donde el residuo correspondiente a la posición 74 de la sec. con núm. de ident.: 70 es lisina o treonina.
- 10 94. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 a 93 en donde el residuo correspondiente a la posición 47 de la sec. con núm. de ident.: 418 es triptófano, el residuo correspondiente a la posición 103 de la sec. con núm. de ident.: 418 es glicina, el residuo correspondiente a la posición 105 de la sec. con núm. de ident.: 15 418 es tirosina, el residuo correspondiente a la posición 31 de la sec. con núm. de ident.: 39 es tirosina, y el residuo correspondiente a la posición 92 de la sec. con núm. de ident.: 20 39 es tirosina.
- 25 95. El polipéptido de la cláusula 94, en donde el residuo correspondiente a la posición 52 de la sec. con núm. de ident.: 418 es leucina, el residuo correspondiente a la posición 54 de la sec. con núm. de ident.: 418 es arginina, el residuo correspondiente a la

posición 104 de la sec. con núm. de ident.:
418 es arginina, el residuo correspondiente a
la posición 26 de la sec. con núm. de ident.:
39 es serina, el residuo correspondiente a la
5 posición 27 de la sec. con núm. de ident.: 39
es glutamina, el residuo correspondiente a la
posición 49 de la sec. con núm. de ident.: 39
es tirosina, y el residuo correspondiente a
la posición 91 de la sec. con núm. de ident.:
10 39 es histidina.

96. El polipéptido de la cláusula 95, en donde el
residuo correspondiente a la posición 55 de
la sec. con núm. de ident.: 418 es serina, el
residuo correspondiente a la posición 58 de
15 la sec. con núm. de ident.: 418 es treonina,
el residuo correspondiente a la posición 59
de la sec. con núm. de ident.: 418 es
asparagina, el residuo correspondiente a la
posición 62 de la sec. con núm. de ident.:
20 418 es glutamina, el residuo correspondiente
a la posición 100 de la sec. con núm. de
ident.: 418 es fenilalanina, el residuo
correspondiente a la posición 1 de la sec.
con núm. de ident.: 39 es valina, el residuo
25 correspondiente a la posición 29 de la sec.
con núm. de ident.: 39 es valina, el residuo

correspondiente a la posición 90 de la sec.
con núm. de ident.: 39 es histidina, y el
residuo correspondiente a la posición 93 de
la sec. con núm. de ident.: 39 es serina.

- 5 97. El polipéptido de la cláusula 96, en donde
el residuo correspondiente a la posición 31
de la sec. con núm. de ident.: 418 es
serina, el residuo correspondiente a la
posición 60 de la sec. con núm. de ident.:
10 418 es tirosina, el residuo correspondiente
a la posición 61 de la sec. con núm. de
ident.: 418 es asparagina, el residuo
correspondiente a la posición 65 de la sec.
con núm. de ident.: 418 es treonina, el
15 residuo correspondiente a la posición 99 de
la sec. con núm. de ident.: 418 es ácido
aspártico, el residuo correspondiente a la
posición 101 de la sec. con núm. de ident.:
418 es arginina, el residuo correspondiente
20 a la posición 102 de la sec. con núm. de
ident.: 418 es serina, el residuo
correspondiente a la posición 25 de la sec.
con núm. de ident.: 39 es alanina, el
residuo correspondiente a la posición 30 de
25 la sec. con núm. de ident.: 39 es arginina,
el residuo correspondiente a la posición 67

de la sec. con núm. de ident.: 39 es serina,
el residuo correspondiente a la posición 89
de la sec. con núm. de ident.: 39 es
glutamina, y el residuo correspondiente a
la posición 94 de la sec. con núm. de
ident.: 39 es serina.

5

98. El polipéptido de la cláusula 1, en donde el
polipéptido comprende una HCDR1 que comprende
una secuencia que tiene al menos 40 %, tal
como al menos 60 %, tal como al menos 80 % de
identidad con la sec. con núm. de ident.: 107.

10

99. El polipéptido de la cláusula 98, en donde el
polipéptido comprende una HCDR1 que consiste
en una secuencia que tiene al menos 40 %, tal
como al menos 60 %, tal como al menos 80 % de
identidad con la sec. con núm. de ident.: 107.

15

100. El polipéptido de la cláusula 99, en donde
el polipéptido comprende una HCDR1 que
comprende la sec. con núm. de ident.: 107.

20

101. El polipéptido de una cualquiera de la
cláusula 100 en donde el polipéptido
comprende una HCDR1 que consiste en la sec.
con núm. de ident.: 107.

25

102. El polipéptido de una cualquiera de las
cláusulas 1 o 98 a 101, en donde el
polipéptido comprende una HCDR2 que comprende

una secuencia que tiene al menos 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 85 %, tal como al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 108.

5

103. El polipéptido de la cláusula 102, en donde el polipéptido comprende una HCDR2 que consiste en una secuencia que tiene al menos 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 85 %, tal como al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 108.

10

104. El polipéptido de la cláusula 103, en donde el polipéptido comprende una HCDR2 que comprende la sec. con núm. de ident.: 108.

15

105. El polipéptido de la cláusula 104, en donde el polipéptido comprende una HCDR2 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 108.

106. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 o 98 a 105, en donde el polipéptido comprende una HCDR3 que comprende una secuencia que tiene al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 109.

20

25

107. El polipéptido de la cláusula 106, en donde
el polipéptido comprende una HCDR3 que
consiste en una secuencia que tiene al menos
60 %, tal como al menos 70 %, tal como al
menos 80 %, tal como al menos 90 % de
identidad con la sec. con núm. de ident.: 109.
108. El polipéptido de la cláusula 107, en donde
el polipéptido comprende una HCDR3 que
comprende la sec. con núm. de ident.: 109.
109. El polipéptido de la cláusula 108, en donde
el polipéptido comprende una HCDR3 que
consiste en la sec. con núm. de ident.: 109.
110. El polipéptido de una cualquiera de las
cláusulas 1 o 98 a 109, en donde el
polipéptido comprende una LCDR1 que comprende
una secuencia que tiene al menos 60 %, tal
como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal
como al menos 90 % de identidad con la
sec. con núm. de ident.: 110.
111. El polipéptido de la cláusula 110, en donde
el polipéptido comprende una LCDR1 que
consiste en una secuencia que tiene al menos
60 %, tal como al menos 70 %, tal como al
menos 80 %, tal como al menos 90 % de
identidad con la sec. con núm. de ident.: 110.

112. El polipéptido de la cláusula 111, en donde el polipéptido comprende una LCDR1 que comprende la sec. con núm. de ident.: 110.
- 5 113. El polipéptido de la cláusula 112, en donde el polipéptido comprende una LCDR1 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 110.
114. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 o 98 a 113, en donde el polipéptido comprende una LCDR2 que comprende una secuencia que tiene al menos 50 % de identidad, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 111.
- 10 115. El polipéptido de la cláusula 114, en donde el polipéptido comprende una LCDR2 que consiste en una secuencia que tiene al menos 50 % de identidad, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de
- 15 116. El polipéptido de la cláusula 115, en donde el polipéptido comprende una LCDR2 que comprende la sec. con núm. de ident.: 111.
- 20 117. El polipéptido de la cláusula 116, en donde el polipéptido comprende una LCDR2 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 111.
- 25

118. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 o 98 a 117, en donde el polipéptido comprende una LCDR3 que comprende una secuencia que tiene al menos 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 112.
119. El polipéptido de la cláusula 118, en donde el polipéptido comprende una LCDR3 que consiste en una secuencia que tiene al menos 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 % de identidad con la sec. con núm. de ident.: 112.
120. El polipéptido de la cláusula 119, en donde el polipéptido comprende una LCDR3 que comprende la sec. con núm. de ident.: 112.
121. El polipéptido de la cláusula 120, en donde el polipéptido comprende una LCDR3 que consiste en la sec. con núm. de ident.: 112.
122. El polipéptido de la cláusula 1, en donde el polipéptido comprende una región VH que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 %, tal como al menos 95 %, tal como al menos 98 %, tal como al menos 99 % de

identidad de secuencia con la sec. con núm.
de ident.: 113.

5 123. El polipéptido de la cláusula 122, en donde
la región VH consiste en una secuencia de
aminoácidos que tiene al menos 60 %, tal
como al menos 70 %, tal como al menos 80 %,
tal como al menos 90 %, tal como al menos
95 %, tal como al menos 98 %, tal como al
menos 99 % de identidad de secuencia con la
10 sec. con núm. de ident.: 113.

124. El polipéptido de la cláusula 123, en donde
la región VH comprende una secuencia de
aminoácidos de la sec. con núm. de ident.:
113.

15 125. El polipéptido de la cláusula 124, en donde
la región VH consiste en una secuencia de
aminoácidos de la sec. con núm. de ident.:
113.

20 126. El polipéptido de una cualquiera de las
cláusulas 1 o 122 a 125, en donde el
polipéptido comprende una región VL que
comprende una secuencia de aminoácidos que
tiene al menos 60 %, tal como al menos 70 %,
tal como al menos 80 %, tal como al menos
25 90 %, tal como al menos 95 %, tal como al
menos 98 %, tal como al menos 99 % de

identidad de secuencia con la sec. con núm.
de ident.: 114.

5 127. El polipéptido de cualquier cláusula 126,
en donde la región VL consiste en una
secuencia de aminoácidos que tiene al menos
60 %, tal como al menos 70 %, tal como al
menos 80 %, tal como al menos 90 %, tal como
al menos 95 %, tal como al menos 98 %, tal
como al menos 99 % de identidad de secuencia
10 con la sec. con núm. de ident.: 114.

128. El polipéptido de la cláusula 127, en donde
la región VL comprende una secuencia de
aminoácidos de la sec. con núm. de ident.:
114.

15 129. El polipéptido de la cláusula 128, en donde
la región VL consiste en una secuencia de
aminoácidos de la sec. con núm. de ident.:
114.

20 130. El polipéptido de una cualquiera de las
cláusulas 1 a 129, en donde el polipéptido
comprende una región constante de la cadena
pesada.

25 131. El polipéptido de la cláusula 130, en donde
la región constante de cadena pesada
comprende una secuencia de polipéptidos que
tiene al menos 50 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 %, tal como al menos 95 %, tal como al menos 98 %, tal como al menos 99 % de identidad de secuencia con la sec. con núm. de ident.: 114.

tal como al menos 90 % de identidad con la
sec. con núm. de ident.: 1375.

132. El polipéptido de la cláusula 131, en donde
la región constante de cadena pesada
comprende la sec. con núm. de ident.: 1375.

133. El polipéptido de la cláusula 132, en donde
la región constante de cadena pesada
consiste en la sec. con núm. de ident.: 1375.

134. El polipéptido de una cualquiera de las
cláusulas 130 a 133, en donde la región de
cadena pesada comprende una secuencia de
polipéptidos que tiene al menos 50 %, tal
como al menos 70 %, tal como al menos 90 %
de identidad con la sec. con núm. de ident.:
58, la sec. con núm. de ident.: 60 o la sec.
con núm. de ident.: 1220.

135. El polipéptido de la cláusula 134, en donde
la región de cadena pesada comprende la sec.
con núm. de ident.: 58, la sec. con núm. de
ident.: 60 o la sec. con núm. de ident.: 1220.

136. El polipéptido de la cláusula 135, en donde
la región de cadena pesada consiste en la sec.
con núm. de ident.: 58, la sec. con núm. de
ident.: 60 o la sec. con núm. de ident.: 1220.

137. El polipéptido de una cualquiera de las
cláusulas 130 a 136, en donde la región

constante de cadena pesada comprende o
consiste en la región constante de cadena
pesada de IgG1, tal como IgG1 humano.

5 138. El polipéptido de una cualquiera de las
cláusulas 1 a 137, en donde el polipéptido
comprende una región constante de cadena
ligera.

10 139. El polipéptido de la cláusula 138, en donde
la región constante de cadena ligera
comprende una secuencia de polipéptidos que
tiene al menos 50 %, tal como al menos 70 %,
tal como al menos 90 % de identidad con la
sec. con núm. de ident.: 57.

15 140. El polipéptido de la cláusula 139, en donde
la región constante de cadena ligera
comprende la sec. con núm. de ident.: 57.

141. El polipéptido de la cláusula 140, en donde
la región constante de cadena ligera
consiste en la sec. con núm. de ident.: 57.

20 142. El polipéptido de una cualquiera de las
cláusulas 138 a 141, en donde la región de
cadena ligera comprende una secuencia de
polipéptidos que tiene al menos 50 %, tal
como al menos 70 %, tal como al menos 90 %
25 de identidad con la sec. con núm. de ident.:
59, la sec. con núm. de ident.: 61, la sec.

con núm. de ident.: 1219 o la sec. con núm.
de ident.: 1221.

143. El polipéptido de la cláusula 142, en donde
la región de la cadena ligera comprende la
5 sec. con núm. de ident.: 59, la sec. con núm.
de ident.: 61, la sec. con núm. de ident.:
1219 o la sec. con núm. de ident.: 1221.

144. El polipéptido de la cláusula 143, en donde
la región de cadena ligera consiste en la
10 sec. con núm. de ident.: 59, la sec. con núm.
de ident.: 61, la sec. con núm. de ident.:
1219 o la sec. con núm. de ident.: 1221.

145. El polipéptido de una cualquiera de las
cláusulas 138 a 144, en donde la región
15 constante de cadena ligera comprende o
consiste en región constante de cadena ligera
kappa, tal como cadena ligera kappa humana.

146. El polipéptido de una cualquiera de las
cláusulas 1 a 145, en donde el polipéptido
20 comprende una región VH y una región VL y la
región VH y VL están unidas por un enlazador,
tal como un enlazador polipeptídico.

147. El polipéptido de la cláusula 146, en donde
el enlazador comprende un formato $(\text{Gly}_4\text{Ser})_n$
25 (sec. con núm. de ident.: 69), en donde $n =$
1 a 8.

148. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 a 147, en donde el LPAR1 es LPAR1 humano.
- 5 149. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 a 148, en donde el LPAR1 es LPAR1 nativo.
150. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 a 149, en donde el LPAR1 es LPAR1 de longitud completa.
- 10 151. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 a 148, en donde el LPAR1 es un fragmento de LPAR1.
152. El polipéptido de la cláusula 151, en donde el fragmento de LPAR1 comprende la región extracelular de LPAR1.
- 15 153. El polipéptido de cualquiera de las cláusulas 151 o 152, en donde el fragmento de LPAR1 es al menos 50 aminoácidos de largo, tal como al menos 100 aminoácidos de largo, tal como al menos 150 aminoácidos de longitud, tal como al menos 200 aminoácidos de largo, tal como al menos 250 aminoácidos de largo, tal como al menos 300 aminoácidos de largo, tal como al menos 350 aminoácidos de largo.
- 20 154. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 a 153, en donde el LPAR1
- 25

comprende una secuencia que tiene al menos
60 %, tal como al menos 70 %, tal como al
menos 80 %, tal como al menos 90 %, tal como
al menos 95 %, tal como al menos 99 % de
5 identidad con la sec. con núm. de ident.:
62, la sec. con núm. de ident.: 63 o la sec.
con núm. de ident.: 64.

155. El polipéptido de la cláusula 154, en donde
el LPAR1 consiste en una secuencia que tiene
10 al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal
como al menos 80 %, tal como al menos 90 %,
tal como al menos 95 %, tal como al menos
99 % de identidad con la sec. con núm. de
ident.: 62, la sec. con núm. de ident.: 63
15 o la sec. con núm. de ident.: 64.

156. El polipéptido de la cláusula 155, en donde
el LPAR1 comprende la sec. con núm. de
ident.: 62, la sec. con núm. de ident.: 63
o la sec. con núm. de ident.: 64.

20 157. El polipéptido de la cláusula 156, en donde
el LPAR1 consiste en la sec. con núm. de
ident.: 62, la sec. con núm. de ident.: 63
o la sec. con núm. de ident.: 64.

25 158. El polipéptido de una cualquiera de las
cláusulas 1 a 157, en donde el polipéptido
se une al LPAR1 funcionalmente activo.

159. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 a 158, en donde el LPAR1 está en la superficie de una célula.
- 5 160. El polipéptido de la cláusula 159, en donde la célula es una célula viva.
161. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 a 160, en donde el polipéptido modula la función de LPAR1.
- 10 162. El polipéptido de la cláusula 161, en donde el polipéptido es un inhibidor de LPAR1.
163. El polipéptido de la cláusula 162, en donde el polipéptido es un inhibidor alostérico de LPAR1.
- 15 164. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 161 a 163, en donde el polipéptido es un agonista inverso de LPAR1.
165. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 a 164, en donde la unión al LPAR1 reduce la señalización Gi/o por el LPAR1.
- 20 166. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 a 165, en donde la unión al LPAR1 reduce o previene la reducción constitutiva o inducida por LPA en la producción de AMPc.
- 25 167. El polipéptido de la cláusula 166, en donde la unión al LPAR1 aumenta la producción de AMPc en el ensayo de AMPc de HTRF.

168. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 a 167, en donde la unión al LPAR1 reduce o previene la movilización del calcio inducida por LPA.
- 5 169. El polipéptido de la cláusula 168, en donde la unión al LPAR1 reduce la movilización del calcio en el ensayo detallado en el Ejemplo 1.8.
- 10 170. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 a 169, en donde el polipéptido en la unión al LPAR1 reduce la actividad de LPAR1 en al menos 10 %, tal como al menos 20 %, tal como al menos 30 %, tal como al menos 40 %, tal como al menos 50 %, tal como al menos 60 %, tal como al menos 70 %, tal como al menos 80 %, tal como al menos 90 %, tal como al menos 95 %, tal como al menos 98 %, tal como al menos 99 %, tal como al menos 100 %.
- 15 171. El polipéptido de la cláusula 170, en donde la actividad de LPAR1 se indica mediante el ensayo de AMPc de HTRF.
- 20 172. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 a 171, en donde el polipéptido se une al LPAR1 con una K_D menor que 150 nM, tal como menor que 30 nM, tal como menor que 15 nM, especialmente menor que 1.5 nM.
- 25

173. El polipéptido de la cláusula 172, en donde la K_D se mide usando un ensayo de exclusión cinética.
- 5 174. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 a 173, en donde el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 humano que comprende al menos uno de los aminoácidos 30-44 de LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).
- 10 175. El polipéptido de la cláusula 174, en donde el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 humano que comprende los aminoácidos 35 y 36 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).
- 15 176. El polipéptido de la cláusula 174 o 175, en donde el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 humano que comprende los aminoácidos 37 y 38 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).
- 20 177. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 174 a 176, en donde el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 humano que comprende los aminoácidos 32, 39, 40 y 41 de la longitud completa LPAR1 (sec. con núm. de ident.: 62).
- 25

- 5 178. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 174 a 177 en donde el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 humano que comprende al menos cinco de los aminoácidos 30-44 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).
- 10 179. El polipéptido de la cláusula 178, en donde el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 humano que comprende al menos diez de aminoácidos 30-44 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).
- 15 180. El polipéptido de la cláusula 179, en donde el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 humano que comprende los aminoácidos 30-44 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).
- 20 181. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 a 180, en donde el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 humano que comprende al menos uno de los aminoácidos 106-120 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).
- 25 182. El polipéptido de la cláusula 181, en donde el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 humano que comprende aminoácido 114 del

LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).

5 183. El polipéptido de cualquiera de las cláusulas 181 o 182, en donde el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 humano que comprende al menos cinco de los aminoácidos 106-120 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).

10 184. El polipéptido de la cláusula 183, en donde el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 humano que comprende al menos diez de los aminoácidos 106-120 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).

15 185. El polipéptido de la cláusula 184, en donde el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 humano que comprende los aminoácidos 106-120 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).

20 186. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 a 185, en donde el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 humano que comprende al menos uno de los aminoácidos 190-204 de LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).

25 187. El polipéptido de la cláusula 186, en donde el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1

humano que comprende aminoácido 193 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).

188. El polipéptido de cualquiera de las cláusulas 186 o 187, en donde el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 humano que comprende los aminoácidos 191, 192, 194 y 197 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).

189. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 186 a 188, en donde el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 humano que comprende aminoácido 190 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).

190. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 186 a 189, en donde el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 humano que comprende al menos cinco de los aminoácidos 190-204 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).

191. El polipéptido de la cláusula 190, en donde el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 humano que comprende al menos diez de los aminoácidos 190-204 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).

192. El polipéptido de la cláusula 191, en donde
el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1
humano que comprende los aminoácidos 190-
204 del LPAR1 de longitud completa (sec.
5 con núm. de ident.: 62).
193. El polipéptido de una cualquiera de las
cláusulas 1 a 192, en donde el polipéptido
se une a un epítipo del LPAR1 humano que
comprende al menos uno de los aminoácidos
10 280-294 del LPAR1 de longitud completa
(sec. con núm. de ident.: 62).
194. El polipéptido de la cláusula 193, en donde
el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1
humano que comprende aminoácido 286 del
15 LPAR1 de longitud completa (sec. con núm.
de ident.: 62).
195. El polipéptido de la cláusula 193 o 194, en
donde el polipéptido se une a un epítipo
del LPAR1 humano que comprende aminoácidos
20 285 del LPAR1 de longitud completa (sec.
con núm. de ident.: 62).
196. El polipéptido de una cualquiera de las
cláusulas 186 a 195, en donde el polipéptido
se une a un epítipo del LPAR1 humano que
25 comprende al menos cinco de los aminoácidos

280-294 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).

197. El polipéptido de la cláusula 196, en donde el polipéptido se une a un epítipo de LPAR1 humano que comprende al menos diez de los aminoácidos 280-294 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).

198. El polipéptido de la cláusula 197, en donde el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 humano que comprende los aminoácidos 280-294 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).

199. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 a 198, en donde el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 humano que comprende los aminoácidos 30-44, 106-120, 190-204 y 280-294 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).

200. El polipéptido de la cláusula 199 en donde el polipéptido se une a un epítipo del LPAR1 humano que consiste en los aminoácidos 30-44, 106-120, 190-204 y 280-294 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).

201. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 a 173, en donde el polipéptido

se une a un epítopo del LPAR1 que comprende uno o más de los residuos 35, 36, 193 o 286 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).

5 202. El polipéptido de la cláusula 201, en donde el polipéptido se une a un epítopo del LPAR1 que comprende el residuo 35 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).

10 203. El polipéptido de la cláusula 201, en donde el polipéptido se une a un epítopo del LPAR1 que comprende el residuo 36 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).

15 204. El polipéptido de la cláusula 201, en donde el polipéptido se une a un epítopo del LPAR1 que comprende el residuo 193 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).

20 205. El polipéptido de la cláusula 201, en donde el polipéptido se une a un epítopo del LPAR1 que comprende el residuo 286 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).

25 206. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 a 205, en donde el polipéptido se

- 5 une a un epítopo conformacional de LPAR1 humano que comprende uno o más residuos ubicados dentro de la hélice de recubrimiento del N-terminal y uno o más residuos ubicados dentro del dominio extracelular 2.
- 10 207. El polipéptido de la cláusula 206, en donde el polipéptido se une a un epítopo del LPAR1 que comprende los residuos 36 y 193 del LPAR1 de longitud completa (sec. con núm. de ident.: 62).
- 15 208. Un polipéptido en donde el polipéptido se une al mismo, o esencialmente al mismo epítopo que, un polipéptido como se define en cualquiera de las cláusulas 1 a 207.
- 20 209. Un polipéptido en donde el polipéptido compite con un polipéptido como se define en cualquiera de las cláusulas 1 a 208 para unirse al LPAR1.
- 25 210. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 1 a 209, en donde el polipéptido es un anticuerpo o fragmento de este.
211. El polipéptido de la cláusula 210, en donde el anticuerpo o fragmento de este se selecciona de la lista que consiste en un scFv, Fab, Fab', F(ab')₂, Fv, dominio

variable (p. ej., VH o VL), diacuerpo, minicuerpo o anticuerpo de longitud completa.

212. El polipéptido de la cláusula 211, en donde el anticuerpo o fragmento de este se selecciona de la lista que consiste en un scFv, Fab o un anticuerpo de longitud completa.

213. El polipéptido de la cláusula 212, en donde el anticuerpo o fragmento de este es un Fab o un anticuerpo de longitud completa.

214. El polipéptido de la cláusula 213, en donde el anticuerpo de longitud completa es un anticuerpo IgG1.

215. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 210 a 214, en donde la región constante de cadena pesada del anticuerpo comprende una o más mutaciones para reducir la función efectora, extender la vida media, alterar la ADCC o mejorar la estabilidad de la bisagra.

216. El polipéptido de la cláusula 215, en donde la región constante de cadena pesada comprende una cualquiera de las sec. con núms. de ident.: 56, 1235, 1376 y 1377.

217. El polipéptido de una cualquiera de las cláusulas 210 a 214 o 216, en donde la

región constante de cadena pesada del anticuerpo comprende uno o más de los siguientes residuos:

5 el residuo en la posición 250 es Q, el residuo en la posición 252 es Y, el residuo en la posición 252 es F, el residuo en la posición 252 es W, el residuo en la posición 252 es T, el residuo en la posición 253 es A, el residuo en la posición 254 es T, el residuo en la posición 256 es E, el residuo en la posición 256 es S, el residuo en la posición 256 es R, el residuo en la posición 256 es Q, el residuo en la posición 256 es D, el residuo en la posición 259 es I, el residuo en la posición 285 es D, el residuo en la posición 285 es N, el residuo en la posición 286 es D, el residuo en la posición 294 se ha eliminados, el residuo en la posición 307 es A, el residuo en la posición 307 es Q, el residuo en la posición 307 es P, el residuo en la posición 307 es R, el residuo en la posición 307 es W, el residuo en la posición 308 es P, el residuo en la posición 308 es F, el residuo en la posición 309 es P, el residuo en la posición 309 es D, el residuo en la posición 309 es N, el residuo

en la posición 310 es A, el residuo en la
posición 311 es S, el residuo en la posición
311 es I, el residuo en la posición 311 es
V, el residuo en la posición 311 es H, el
5 residuo en la posición 315 es D, el residuo
en la posición 378 es V, el residuo en la
posición 380 es A, el residuo en la posición
385 es R, el residuo en la posición 385 es
D, el residuo en la posición 385 es S, el
10 residuo en la posición 385 es T, el residuo
en la posición 385 es H, el residuo en la
posición 385 es K, el residuo en la posición
385 es A, el residuo en la posición 385 es
G, el residuo en la posición 386 es T, el
15 residuo en la posición 386 es P, el residuo
en la posición 386 es D, el residuo en la
posición 386 es S, el residuo en la posición
386 es K, el residuo en la posición 386 es
R, el residuo en la posición 386 es I, el
20 residuo en la posición 386 es M, el residuo
en la posición 387 es R, el residuo en la
posición 387 es P, el residuo en la posición
387 es H, el residuo en la posición 387 es
S, el residuo en la posición 387 es T, el
25 residuo en la posición 387 es A, el residuo
en la posición 389 es P, el residuo en la

posición 389 es S, el residuo en la posición
389 es N, el residuo en la posición 428 es
L, el residuo en la posición 433 es K, el
residuo en la posición 433 es R, el residuo
5 en la posición 433 es S, el residuo en la
posición 433 es I, el residuo en la posición
433 es P, el residuo en la posición 433 es
Q, el residuo en la posición 434 es F, el
residuo en la posición 434 es H, el residuo
10 en la posición 434 es Y, el residuo en la
posición 434 es A, el residuo en la posición
434 es S, el residuo en la posición 435 es
A, el residuo en la posición 436 es H, el
residuo en la posición 436 es I o el residuo
15 en la posición 436 es V.

218. El polipéptido de la cláusula 215, en donde
las mutaciones se seleccionan de las
mutaciones enumeradas en la Tabla 2.

219. El polipéptido de la cláusula 218, en donde
20 la región constante de cadena pesada
comprende las mutaciones M252Y, S254T y
T256E o M428L y N434S.

220. El polipéptido de una cualquiera de las
cláusulas 217 a 219, en donde la región
25 constante de cadena pesada comprende una

cualquiera de las sec. con núms. de ident.:
1237 a 1367.

5 221. El polipéptido de la cláusula 220, en donde
la región constante de cadena pesada
consiste en una cualquiera de las sec. con
núms. de ident.: 1237 a 1367.

222. El polipéptido de una cualquiera de las
cláusulas 210 a 221, en donde el anticuerpo
o fragmento de este es un anticuerpo humano
10 o fragmento de este.

223. Un constructo que comprende el polipéptido
de una cualquiera de las cláusulas 1 a 222.

224. El constructo de la cláusula 223, en donde
el constructo comprende un polipéptido que
15 se une a una diana distinta de LPAR1.

225. Una composición que comprende el
polipéptido o constructo de una cualquiera
de las cláusulas 1 a 224.

20 226. Una composición farmacéutica que comprende
el polipéptido o constructo de una
cualquiera de las cláusulas 1 a 225, junto
con un diluyente o portador aceptable
farmacéuticamente aceptable.

25 227. El polipéptido, constructo o composición de
una cualquiera de las cláusulas 1 a 226 para
usarse como medicamento.

228. El polipéptido, constructo o composición de una cualquiera de las cláusulas 1 a 227 para usarse en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/o enfermedad fibrótica.
- 5 229. El polipéptido, constructo o composición de la cláusula 228 para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada de la lista que consiste en enfermedad renal crónica, fibrosis renal, fibrosis
- 10 peritoneal, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis dérmica, esclerosis sistémica y osteoartritis.
230. El polipéptido, constructo o composición de la cláusula 227 para su uso en el
- 15 tratamiento de una enfermedad seleccionada de la lista que consiste en enfermedad renal crónica, fibrosis renal, fibrosis peritoneal, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar (p. ej., fibrosis pulmonar
- 20 idiopática), fibrosis dérmica, esclerosis sistémica, osteoartritis, NASH, artritis reumatoide, dolor neuropático o cáncer.
231. Un método para tratar una enfermedad inflamatoria y/o enfermedad fibrótica en un
- 25 sujeto que lo necesita, que comprende administrar al sujeto una cantidad

terapéuticamente efectiva del polipéptido,
constructo o composición de una cualquiera
de las cláusulas 1 a 226.

5 232. Un método para tratar una enfermedad
seleccionada de la lista que consiste en
enfermedad renal crónica, fibrosis renal,
fibrosis peritoneal, fibrosis hepática,
fibrosis pulmonar, fibrosis dérmica,
10 esclerosis sistémica y osteoartritis en un
sujeto que lo necesita, que comprende
administrar al sujeto una cantidad
terapéuticamente efectiva del polipéptido,
constructo o composición de una cualquiera
de las cláusulas 1 a 226.

15 233. Un método para tratar una enfermedad
seleccionada de la lista que consiste en
enfermedad renal crónica, fibrosis renal,
fibrosis peritoneal, fibrosis hepática,
fibrosis pulmonar (p. ej., fibrosis
20 pulmonar idiopática), fibrosis dérmica,
esclerosis sistémica, osteoartritis, NASH,
artritis reumatoide, dolor neuropático o
cáncer en un sujeto que lo necesita, que
comprende administrar al sujeto una
25 cantidad terapéuticamente efectiva del

polipéptido, constructo o composición de una cualquiera de las cláusulas 1 a 226.

5 234. Uso de un polipéptido, constructo o composición de una cualquiera de las cláusulas 1 a 226 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria y/o enfermedad fibrótica.

10 235. Uso de un polipéptido, constructo o composición de una cualquiera de las cláusulas 1 a 226 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de la lista que consiste en enfermedad renal crónica,
15 fibrosis renal, fibrosis peritoneal, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis dérmica, esclerosis sistémica y osteoartritis.

20 236. Uso de un polipéptido, constructo o composición de una cualquiera de las cláusulas 1 a 226 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de la lista que consiste en enfermedad renal crónica,
25 fibrosis renal, fibrosis peritoneal, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar

(p. ej., fibrosis pulmonar idiopática),
fibrosis dérmica, esclerosis sistémica,
osteoartritis, NASH, artritis reumatoide,
dolor neuropático o cáncer.

5 237. Una secuencia de polinucleótidos que
codifica el polipéptido o constructo de una
cualquiera de las cláusulas 1 a 224.

238. El polinucleótido de la cláusula 237, en donde
el polinucleótido comprende una cualquiera de
10 las sec. con núms. de ident.: 1368 a 1374.

239. El polinucleótido de la cláusula 238, en donde
el polinucleótido consiste en una cualquiera
de las sec. con núms. de ident.: 1368 a 1374.

240. Un vector de expresión que comprende la
15 secuencia de polinucleótidos de una
cualquiera de las cláusulas 237 a 239.

241. Una célula que comprende la secuencia de
polinucleótidos de una cualquiera de las
cláusulas 237 a 239 o el vector de expresión
20 de la cláusula 240.

Disposiciones varias

Todas las referencias mencionadas en esta
solicitud, que incluyen las solicitudes de patentes y
25 patentes, se incorporan en la presente descripción como
referencia en la máxima extensión posible.

A lo largo de la especificación y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto indique de cualquier otra manera, se entenderá que la palabra 'comprende' y variaciones tales como 'comprenden' y 'que comprende' implican la inclusión de un número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo indicado, pero no con exclusión de cualquier otro número entero, etapa, grupo de números enteros o grupo de etapas.

La solicitud de la que forma parte la presente descripción y reivindicaciones puede usarse como base para la prioridad con respecto a cualquier solicitud posterior. Las reivindicaciones de dicha solicitud posterior pueden dirigirse a cualquier característica o combinación de características descritas en la presente descripción. Pueden adoptar la forma de composiciones de producto, composición, proceso o uso y pueden incluir, a manera de ejemplo y sin limitación, las siguientes reivindicaciones.

Referencias

Binz HK, Stumpp MT, Forrer P, Amstutz P, Plückthun A. Designing repeat proteins: well-expressed, soluble, and stable proteins from combinatorial libraries of consensus ankyrin repeat proteins. Journal of molecular biology. 2003; 332(2):489-503.

Booth BJ, Ramakrishnan B, Narayan K, Wollacott AM, Babcock GJ, Shriver Z, Viswanathan K. Extending human IgG half-life using structure-guided design. InMAbs 3 de octubre de 2018 (Vol. 10, Núm. 7, págs. 1098-1110). Taylor & Francis.

Borrok MJ, Mody N, Lu X, Kuhn ML, Wu H, Dall'Acqua WF, Tsui P. An "Fc-silenced" IgG1 format with extended half-life designed for improved stability. Journal of Pharmaceutical Sciences. 1 de abril de 2017; 106(4):1008-17.

Castelino FV, Seiders J, Bain G, Brooks SF, King CD, Swaney JS, Lorrain DS, Chun J, Luster AD, Tager AM. Amelioration of dermal fibrosis by genetic deletion or pharmacologic antagonism of lysophosphatidic acid receptor 1 in a mouse model of scleroderma. Arthritis Rheum. 2011; 63:1405-15.

Chrencik JE, Roth CB, Terakado M, Kurata H, Omi R, Kihara Y, Warshaviak D, Nakade S, Asmar-Rovira G, Mileni M, Mizuno H, Griffith MT, Rodgers C, Han GW, Velasquez J, Chun J, Stevens RC, Hanson MA (2015) Crystal Structure of Antagonist Bound Human Lysophosphatidic Acid Receptor 1. Cell. 2015 161(7):1633-43

Dall'Acqua WF, Woods RM, Ward ES, Palaszynski SR, Patel NK, Brewah YA, Wu H, Kiener PA, Langermann S. Increasing the affinity of a human IgG1 for

the neonatal Fc receptor: biological consequences. The Journal of Immunology. November 1, 2002; 169(9):5171-80.

Dall'Acqua WF, Kiener PA, Wu H. Properties of human IgG1s engineered for enhanced binding to the neonatal Fc receptor (FcRn). Journal of Biological Chemistry. August 18, 2006; 281(33):23514-24.

Datta-Mannan A, Chow CK, Dickinson C, Driver D, Lu J, Witcher DR, Wroblewski VJ. FcRn affinity-pharmacokinetic relationship of five human IgG4 antibodies engineered for improved in vitro FcRn binding properties in cynomolgus monkeys. Drug Metabolism and Disposition. August 1, 2012; 40(8):1545-55.

Datta-Mannan A, Witcher DR, Tang Y, Watkins J, Jiang W, Wroblewski VJ. Humanized IgG1 variants with differential binding properties to the neonatal Fc receptor: relationship to pharmacokinetics in mice and primates. Drug metabolism and disposition. 1 de enero de 2007; 35(1):86-94.

Datta-Mannan A, Witcher DR, Tang Y, Watkins J, Wroblewski VJ. Monoclonal antibody clearance: impact of modulating the interaction of IgG with the neonatal Fc receptor. Journal of Biological Chemistry. 19 de enero de 2007; 282(3):1709-17.

Forbes EK, Biswas S, Collins KA, Gilbert SC, Hill AV, Draper SJ. Combining liver-and blood-stage malaria viral-vectored vaccines: investigating mechanisms of CD8+ T cell interference. The Journal of Immunology. 1 de octubre de 2011; 187(7):3738-50.

Hinton PR, Johlf s MG, Xiong JM, Hanestad K, Ong KC, Bullock C, Keller S, Tang MT, Tso JY, Vásquez M, Tsurushita N. Engineered human IgG antibodies with longer serum half-lives in primates. Journal of Biological Chemistry. 1 de febrero de 2004; 279(8):6213-6.

Hinton PR, Xiong JM, Johlf s MG, Tang MT, Keller S, Tsurushita N. An engineered human IgG1 antibody with longer serum half-life. The Journal of Immunology. 1 de enero de 2006; 176(1):346-56.

Hollevoet K, Declerck PJ. State of play and clinical prospects of antibody gene transfer. Journal of translational medicine. 2017; 15(1):1-9.

Igawa T, Maeda A, Haraya K, Tachibana T, Iwayanagi Y, Mimoto F, Higuchi Y, Ishii S, Tamba S, Hironiwa N, Nagano K. Engineered monoclonal antibody with novel antigen-sweeping activity in vivo. PloS one. 7 de mayo de 2013; 8(5):e63236.

Kabat EA, Te Wu T, Perry HM, Foeller C, Gottesman KS. Sequences of proteins of immunological interest. DIANE publishing; 1991.

Ko S, Jo M, Jung ST. Recent achievements and challenges in prolonging the serum half-lives of therapeutic IgG antibodies through Fc engineering. *BioDrugs*. March 2021; 35(2):147-57.

Lee CH, Kang TH, Godon O, Watanabe M, Delidakis G, Gillis CM, Sterlin D, Hardy D, Cogné M, Macdonald LE, Murphy AJ. An engineered human Fc domain that behaves like a pH-toggle switch for ultra-long circulation persistence. *Nature communications*. November 6, 2019; 10(1):1-1.

Lee JH, Sarker MK, Choi H, Shin D, Kim D, Jun HS. Lysophosphatidic acid receptor 1 inhibitor, AM095, attenuates diabetic nephropathy in mice by downregulation of TLR4/NF- κ B signaling and NADPH oxidase. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2019; 1865(6):1332-1340

Li HY, Oh YS, Choi JW, Jung JY, Jun HS. Blocking lysophosphatidic acid receptor 1 signaling inhibits diabetic nephropathy in db/db mice. *Kidney international*. 2017; 91(6):1362-73.

Liu R, Oldham RJ, Teal E, Beers SA, Cragg MS. Fc-engineering for modulated effector functions—

improving antibodies for cancer treatment. Antibodies. 17 de noviembre de 2020; 9(4):64.

Mackness BC, Jaworski JA, Boudanova E, Park A, Valente D, Mauriac C, Pasquier O, Schmidt T, Kabiri M, Kandira A, Radošević K. Antibody Fc engineering for enhanced neonatal Fc receptor binding and prolonged circulation half-life. InMAbs 3 de octubre de 2019 (Vol. 11, Núm. 7, págs. 1276-1288). Taylor & Francis.

Miyabe C, Miyabe Y, Nagai J, et al. Abrogation of lysophosphatidic acid receptor 1 ameliorates murine vasculitis. Arthritis Res Ther. 2019; 21(1):191

Nishikawa K, Okanari E, Shinohara Y, Matsunaga H, Nishida H, Iwase N, Ushiyama S. Therapeutic efficacy of a novel LPA1 receptor antagonist, UD-009, in a bleomycin-induced pulmonary fibrosis model. European Respiratory Journal. 2016; 48: PA4032.

Orosa B, García S, Martínez P, González A, Gómez-Reino JJ, Conde C. Lysophosphatidic acid receptor inhibition as a new multipronged treatment for rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 1 de enero de 2014; 73(1):298-305.

Padlan EA. Anatomy of the antibody molecule. Molecular immunology. 1994; 31(3):169-217.

Palmer SM, Snyder L, Todd JL, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial of BMS-986020, a Lysophosphatidic Acid Receptor Antagonist for the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest*. 2018; 154(5):1061-1069.

Petkova SB, Akilesh S, Sproule TJ, Christianson GJ, Al Khabbaz H, Brown AC, Presta LG, Meng YG, Roopenian DC. Enhanced half-life of genetically engineered human IgG1 antibodies in a humanized FcRn mouse model: potential application in humorally mediated autoimmune disease. *International Immunology*. December 1, 2006; 18(12):1759-69).

Pradère JP, Klein J, Grès S, et al. LPA1 receptor activation promotes renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18(12):3110-3118

Rancoule C, Attané C, Grès S, et al. Lysophosphatidic acid impairs glucose homeostasis and inhibits insulin secretion in high-fat diet obese mice. *Diabetologia*. 2013; 56(6):1394-1402

Robbie GJ, Criste R, Dall'Acqua WF, Jensen K, Patel NK, Losonsky GA, Griffin MP. A novel investigational Fc-modified humanized monoclonal antibody, motavizumab-YTE, has an extended half-life in healthy adults. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. December 2013; 57(12):6147-53.

Sakai N, Chun J, Duffield JS, Wada T, Luster AD, Tager A (2013) LPAR1-induced cytoskeleton reorganization drives fibrosis through CTGF-dependent fibroblast proliferation. *FASEB J.* Mayo de 2013; 27(5):1830-46

Sasagawa T, Suzuki K, Shiota T, Kondo T, Okita M (1998) The significance of plasma lysophospholipids in patients with renal failure on hemodialysis. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokio).* December 1998; 44(6):809-18

Saunders KO. Conceptual approaches to modulating antibody effector functions and circulation half-life. *Frontiers in immunology.* 7 de junio de 2019; 10:1296.

Shields RL, Namenuk AK, Hong K, Meng YG, Rae J, Briggs J, Xie D, Lai J, Stadlen A, Li B, Fox JA. High resolution mapping of the binding site on human IgG1 for FcγRI, FcγRII, FcγRIII, and FcRn and design of IgG1 variants with improved binding to the FcγR. *Journal of Biological Chemistry.* 2 de marzo de 2001; 276(9):6591-604.

Swaney JS, Chapman C, Correa LD, Stebbins KJ, Bunday RA, Prodanovich PC, Fagan P, Baccei CS, Santini AM, Hutchinson JH, Seiders TJ, Parr TA, Prasit P, Evans JF, Lorrain DS (2010) A novel, orally active LPA(1) receptor antagonist

inhibits lung fibrosis in the mouse bleomycin model. Br J Pharmacol. 2010; 160(7):1699-713

Swaney JS, Chapman C, Correa LD, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic characterization of an oral lysophosphatidic acid type 1 receptor-selective antagonist. J Pharmacol Exp Ther. 2011; 336(3):693-700

Tager AM, LaCamera P, Shea BS, Campanella GS, Selman M, Zhao Z, Polosukhin V, Wain J, Karimi-Shah BA, Kim ND, Hart WK, Pardo A, Blackwell TS, Xu Y, Chun J, Luster AD (2007) The lysophosphatidic acid receptor LPAR1 links pulmonary fibrosis to lung injury by mediating fibroblast recruitment and vascular leak. Nat Med. Enero de 2007; 14(1):45-54

Tokumura A, Carbone LD, Yoshioka Y, Morishige J, Kikuchi M, Postlewaite A, Watsky MA (2009) Elevated serum levels of arachidonoyl-lysophosphatidic acid and sphingosine 1-phosphate in systemic sclerosis. Int J Med Sci. 2009 6(4):168-76

Vaccaro C, Bawdon R, Wanjie S, Ober RJ, Ward ES. Divergent activities of an engineered antibody in murine and human systems have implications for therapeutic antibodies. Proceedings of the National Academy of Sciences. December 5, 2006; 103(49):18709-14.

Vaccaro C, Zhou J, Ober RJ, Ward ES. Engineering the Fc region of immunoglobulin G to modulate in vivo antibody levels. Nature biotechnology. Octubre de 2005; 23(10):1283-8.

5 Watanabe N, Ikeda H, Nakamura K, Ohkawa R, Kume Y, Tomiya T, Tejima K, Nishikawa T, Arai M, Yanase M, Aoki J. Plasma lysophosphatidic acid level and serum autotaxin activity are increased in liver injury in rats in relation to its severity. Life sciences. September 1, 2007; 81(12):1009-15.

10 Zalevsky J, Chamberlain AK, Horton HM, Karki S, Leung IW, Sproule TJ, Lazar GA, Roopenian DC, Desjarlais JR. Enhanced antibody half-life improves in vivo activity. Nature biotechnology. 10 de febrero de 2010; 28(2):157-9.

15 Zhang MZ, Wang X, Yang H, et al. Lysophosphatidic Acid Receptor Antagonism Protects against Diabetic Nephropathy in a Type 2 Diabetic Model. J Am Soc Nephrol. 2017; 28(11):3300-3311

20 US2014/056879A1

US6277375B2

US8088376B2

WO9734631

WO9823289

25 WO2004029207

WO2004099249

WO2006019447

WO2006053301

WO2009086320

WO2018035107