

REIVINDICACIONES:

1. Un anticuerpo que se une a calreticulina mutante humana (CALR), en donde:

5 el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una CDR1 de VH, una CDR2 de VH y una CDR3 de VH, en donde:

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos $X_1X_2X_3X_4X_5$, en donde X_1 es S, E o D; en donde X_2 es Y, L o S; en donde X_3 es A, S o F; en donde X_4 es I o M; y en donde X_5 es S, Q o H;

10 la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos $X_6X_7X_8PX_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}YAX_{15}X_{16}X_{17}X_{18}G$ (SEQ ID NO:97), en donde X_6 es L o G; en donde X_7 es V, F o I; en donde X_8 es D o I; en donde X_9 es E, D o I; en donde X_{10} es D, G, F, A, S o E; en donde X_{11} es G o A; en donde X_{12} es E o T; en donde X_{13} es T o A; en donde X_{14} es I, M o N; en donde X_{15} es E o Q; en donde X_{16} es K o R; en donde X_{17} es F o L; y en donde X_{18} es R o Q;

15 la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos $X_{19}X_{20}X_{21}X_{22}X_{23}X_{24}X_{25}X_{26}X_{27}X_{28}X_{29}X_{30}X_{31}X_{32}X_{33}X_{34}X_{35}X_{36}X_{37}X_{38}$ (SEQ ID NO:98), en donde X_{19} es P, E o ausente; en donde X_{20} es G, E o ausente; en donde X_{21} es G, W, S o ausente; en donde X_{22} es I, D, S, P o ausente; en donde X_{23} es S, L, I, T, G o ausente; en donde X_{24} es P, T, Q, I, D, R o ausente; en donde X_{25} es G, D o ausente; en donde X_{26} es E, Y, P, L, D o S; en donde X_{27} es E, D, A o G; en donde X_{28} es S, F, A, E, Y o W; en donde X_{29} es Y o F; en donde X_{30} es G, D o W; en donde X_{31} es P, Y, I o H; en donde X_{32} es Y o ausente; en donde X_{33} es Y o ausente; en donde X_{34} es Y o ausente; en donde X_{35} es G o ausente; en donde X_{36} es M o ausente; en donde X_{37} es D o ausente; en donde X_{38} es V o ausente;

20 en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL, en donde:

la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos $X_{39}X_{40}X_{41}X_{42}X_{43}X_{44}X_{45}X_{46}X_{47}X_{48}X_{49}X_{50}X_{51}X_{52}X_{53}X_{54}$ (SEQ ID NO:99), en donde X_{39} es T, A o ausente; en donde X_{40} es G o ausente; en donde X_{41} es Q, G, V, T o S; en donde X_{42} es A, G, S o N; en donde X_{43} es S, N, D, T o Y; en donde X_{44} es Q, Y, N, D, S o K; en donde X_{45} es D, I, F, V, S o T; en donde X_{46} es N o ausente; en donde X_{47} es I o ausente; en donde X_{48} es I, G o R; en donde X_{49} es S, G, A, D, I, R o T; en donde X_{50}

30

es Y o ausente; en donde X_{51} es N, K, I o E; en donde X_{52} es Y, S, N, D, H, F, R o G; en donde X_{53} es L o V; y en donde X_{54} es N, H, S, D o F;

la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos $X_{55}X_{56}X_{57}X_{58}X_{59}X_{60}X_{61}$, en donde X_{55} es T, D, E, Q o R; en donde X_{56} es A, D, V o N; en donde X_{57} es S, G, N o R; en donde X_{58} es I, N, D o K; en donde X_{59} es L, R o W; en donde X_{60} es E o P; y en donde X_{61} es S, T o L;

la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos $X_{62}X_{63}X_{64}X_{65}X_{66}X_{67}X_{68}X_{69}X_{70}X_{71}X_{72}$, en donde X_{62} es Q, S, C o G; en donde X_{63} es Q, V, S, T o A; en donde X_{64} es Q, L, W o Y; en donde X_{65} es Q, N, D, I, T, A o G; en donde X_{66} es S, P, G, N o A; en donde X_{67} es N, Y, I, S, N, L o D; en donde X_{68} es E, P, S, I, N, H, L o T; en donde X_{69} es D, T, S o ausente; en donde X_{70} es P, H, L, R, F, A, Q o ausente; en donde X_{71} es W, L, V, Y, S, A o E; y en donde X_{72} es T, V o I.

2. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde:

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:1-6;

la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:7-17 y 92-95;

la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:18-25;

la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:26-52 o 118;

la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:53-68; y

la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:69-91.

3. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la CDR1 de VH, la CDR2 de VH y la CDR3 de VH corresponden cada una a las CDR de VH establecidas en las Tablas 1-2 para un único clon seleccionado del grupo que consiste en los clones 1-53 y 55-215, y en donde la CDR1 de VL, la CDR2 de VL y la CDR3 de VL corresponden cada una a las CDR de VL establecidas en las Tablas 1-2 para un único clon seleccionado del grupo que consiste en los clones 1-53 y 55-215.

4. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde:

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:7; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:26; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:53; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:69;

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:7; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:27; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:54; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:70;

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:8; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:28; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:54; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:71;

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:7; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:28; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:54; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:71;

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:7; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:29; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:54; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:72;

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1; la CDR2

de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:7; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:28; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:54; y la CDR3 de VL

5 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:74;
la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:7; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:28; la CDR2 de VL

10 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:54; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:75;
la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:7; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18; la CDR1 de VL

15 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:118; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:54; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:71;
la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:2; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:11; la CDR3 de VH

20 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:19; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:30; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:59; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:76;
la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:2; la CDR2

25 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:11; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:19; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:30; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:55; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:77;

30 la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:2; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:11; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:19; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:42; la CDR2 de VL

comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:59; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:76;

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:2; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:11; la CDR3 de VH

5 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:19; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:30; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:55; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:78;

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:2; la CDR2

10 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:12; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:19; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:30; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:55; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:77;

15 la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:2; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:11; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:19; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:43; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:59; y la CDR3 de VL

20 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:79;

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:2; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:11; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:19; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:30; la CDR2 de VL

25 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:60; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:79;

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:3; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:13; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:20; la CDR1 de VL

30 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:44; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:61; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:80;

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:3; la CDR2

comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:64; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:83;

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:3; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:15; la CDR3 de VH

5 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:22; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:49; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:65; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:84;

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:3; la CDR2

10 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:15; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:22; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:48; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:64; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:85;

15 la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:3; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:15; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:22; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:50; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:65; y la CDR3 de VL

20 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:84;

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:3; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:15; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:22; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:28; la CDR2 de VL

25 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:66; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:86;

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:3; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:15; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:22; la CDR1 de VL

30 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:47; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:64; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:84;

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:3; la CDR2

de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:15; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:22; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:118; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:66; y la CDR3 de VL

5 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:87; la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:3; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:15; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:22; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:50; la CDR2 de VL

10 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:64; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:88; la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:5; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:11; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:23; la CDR1 de VL

15 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:44; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:61; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:89; la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:5; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:16; la CDR3 de VH

20 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:24; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:51; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:67; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:90; la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:92; la CDR3 de VH

25 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:30; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:55; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:71;

30 la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:93; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:30; la CDR2 de VL

comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:54; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:72;

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:93; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:36; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:54; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:72;

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:94; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:36; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:54; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:72;

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:1; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:95; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:36; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:54; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:72; o

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:329; la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:7; la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:18; la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:30; la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:55; y la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:71.

5. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde:

la VH es al menos 80 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:165-181 y 183-208; y

la VL es al menos 80 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:264-304 y 306-318.

6. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde
la VH comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:165-181 y 183-208; y
la VL comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:264-304 y 306-318.

7. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde
la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:264;
la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:265;
la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:166 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:266;
la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:266;
la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:267;
la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;
la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:269;
la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:167 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:270;
la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:271;
la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:272;
la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:168 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:273;
la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:169 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:274;
la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:170 y la VL comprende

- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:292;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:175 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:293;
- 5 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:175 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:294;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:175 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:295;
- 10 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:175 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:296;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:176 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:294;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:175 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:297;
- 15 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:175 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:298;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:177 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:299;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:178 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:300;
- 20 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:179 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:301;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:180 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:301;
- 25 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:180 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:302;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:181 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:303;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:182 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:304;
- 30 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:183 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:306;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:182 y la VL comprende

la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:307;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:182 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:308;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:182 y la VL comprende

5 la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:309;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:184 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:310;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:182 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:311;

10 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:185 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:312;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:186 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:313;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:187 y la VL comprende

15 la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:314;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:188 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:189 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;

20 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:190 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:191 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:192 y la VL comprende

25 la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:193 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:194 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;

30 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:195 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;

la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:196 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;

- la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:194 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:195 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;
- 5 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:196 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:197 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;
- 10 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:198 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:199 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:200 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;
- 15 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:201 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:197 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;
- 20 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:198 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:199 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:200 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;
- 25 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:201 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:197 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;
- 30 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:198 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:199 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;

- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:200 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:201 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;
- 5 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:170 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:202 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;
- 10 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:203 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:204 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:205 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;
- 15 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:206 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:207 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:208 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268;
- 20 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:170 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:202 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;
- 25 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:203 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:204 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:205 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;
- 30 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:206 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:207 y la VL comprende

- la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:208 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:170 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;
- 5 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:202 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:203 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;
- 10 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:204 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:205 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:206 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;
- 15 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:207 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:208 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:316;
- 20 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:188 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:189 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:190 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;
- 25 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:191 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:192 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;
- 30 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:193 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:194 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;

- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:195 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:196 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;
- 5 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:188 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;
- 10 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:189 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:190 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:191 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;
- 15 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:192 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:193 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:194 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;
- 20 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:195 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:196 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;
- 25 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:197 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:198 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:199 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;
- 30 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:200 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:201 y la VL comprende

- la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:197 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:198 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;
- 5 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:199 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:200 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;
- 10 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:201 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:170 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:202 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;
- 15 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:203 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:204 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;
- 20 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:205 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:206 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:207 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;
- 25 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:208 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:170 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;
- 30 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:202 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:203 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;

- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:204 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:205 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;
- 5 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:206 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:207 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;
- 10 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:208 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:188 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:189 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;
- 15 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:190 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:191 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:192 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;
- 20 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:193 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:194 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;
- 25 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:195 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:196 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;
- 30 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:188 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:189 y la VL comprende

- la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:190 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:191 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;
- 5 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:192 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:193 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;
- 10 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:194 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:195 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:196 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;
- 15 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:197 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:198 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;
- 20 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:199 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:200 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:201 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;
- 25 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:197 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:198 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;
- 30 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:199 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:200 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;

- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:201 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:170 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;
- 5 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:202 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:203 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;
- 10 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:204 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:205 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:206 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;
- 15 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:207 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:208 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:170 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;
- 20 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:202 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:203 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;
- 25 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:204 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:205 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:206 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318;
- 30 la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:207 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318; o
- la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:208 y la VL comprende

la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318.

- 5 8. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268.
- 10 9. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277.
- 10 10. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:279.
- 15 11. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:268.
- 20 12. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315.
- 25 13. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:190 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315.
- 30 14. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:196 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:315.
15. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:191 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:277.

16. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:165 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:317.
- 5 17. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:191 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318.
- 10 18. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:195 y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:318.
- 15 19. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo comprende:
una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:119-135 y 137-164; y
una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO:209-249 y 251-263.
- 20 20. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo comprende:
una cadena pesada y una cadena ligera, cada una correspondiente a la cadena pesada y la cadena ligera establecidas en las Tablas 4-5 para un único clon seleccionado del grupo que consiste en los clones 1-53 y 55-215.
- 25 21. El anticuerpo de la reivindicación 19, en donde la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:119 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:213.
- 30 22. El anticuerpo de la reivindicación 19, en donde la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:119 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:222.
23. El anticuerpo de la reivindicación 19, en donde la cadena pesada comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:119 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:224.

- 5 24. El anticuerpo de la reivindicación 19, en donde la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:142 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:213.
- 10 25. El anticuerpo de la reivindicación 19, en donde la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:142 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:260.
- 15 26. El anticuerpo de la reivindicación 19, en donde la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:145 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:260.
- 20 27. El anticuerpo de la reivindicación 19, en donde la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:151 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:260.
- 25 28. El anticuerpo de la reivindicación 19, en donde la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:146 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:222.
- 30 29. El anticuerpo de la reivindicación 19, en donde la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:142 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:262.
- 30 30. El anticuerpo de la reivindicación 19, en donde la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:146 y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:263.
31. El anticuerpo de la reivindicación 19, en donde la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:150 y la cadena ligera comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:263.

32. Un anticuerpo que se une a calreticulina mutante humana (CALR), en donde:
el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende
una CDR1 de VH; una CDR2 de VH; y una CDR3 de VH; en donde:

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos ELSMQ (SEQ ID NO:1);
la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos
GFDPDDX₁₀₁ETMYAEX₁₀₂X₁₀₃QG (SEQ ID NO:102); en donde X₁₀₁ es D o G; en donde
X₁₀₂ es K o R; y en donde X₁₀₃ es F o L;

la CDR3 de VH es SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18);
en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL) que
comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL, en donde:

la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos
GGX₁₀₄X₁₀₅X₁₀₆GX₁₀₇X₁₀₈X₁₀₉VX₁₁₀ (SEQ ID NO:103), en donde X₁₀₄ es N, D o S; en
donde X₁₀₅ es Y, N o D; en donde X₁₀₆ es I o T; en donde X₁₀₇ es S, D, I, R o T; en
donde X₁₀₈ es K, E o I; en donde X₁₀₉ es S, I, R, G, N o A; y en donde X₁₁₀ es H, F o N;
la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos DDX₁₁₁DRPX₁₁₂ (SEQ ID
NO:104), en donde X₁₁₁ es G, S o R; y en donde X₁₁₂ es S o L; y

la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos QVWDX
X₁₁₃X₁₁₄X₁₁₅DX₁₁₆X₁₁₇X₁₁₈ (SEQ ID NO:105), en donde X₁₁₃ es S o A; en donde X₁₁₄ es I
o S; en donde X₁₁₅ es S, I o N; en donde X₁₁₆ es H, L o Q; en donde X₁₁₇ es V o L; y en
donde X₁₁₈ es V o I.

33. El anticuerpo de la reivindicación 32, en donde

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos GYTLTELSMQ (SEQ ID
NO:329).

34. Un anticuerpo que se une a calreticulina mutante humana (CALR), en donde:

el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende
una CDR1 de VH; una CDR2 de VH; y una CDR3 de VH; en donde:

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos ELSMQ (SEQ ID NO:1);

la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos
GFDPDDX₁₀₁ETMYAEX₁₀₂X₁₀₃QG (SEQ ID NO:102); en donde X₁₀₁ es D o G; en donde

X_{102} es K o R; y en donde X_{103} es F o L;

la CDR3 de VH es SPGYDFFDY (SEQ ID NO:18);

en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL, en donde:

5 la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos TGTSSDVGGYNYVS (SEQ ID NO:30);

la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos X_{119} VSX $_{120}$ RPS (SEQ ID NO:106); en donde X_{119} es E o D; y en donde X_{120} es N o K; y

10 la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos QVWDSSNDLLI (SEQ ID NO:71).

35. El anticuerpo de la reivindicación 34, en donde

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos GYTLTELSMQ (SEQ ID NO:329).

15

36. Un anticuerpo que se une a calreticulina mutante humana (CALR), en donde:

el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende una CDR1 de VH; una CDR2 de VH; y una CDR3 de VH; en donde:

la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos DYFIH (SEQ ID NO:2);

20 la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos LVDPEDGETIYAEX $_{121}$ FQG (SEQ ID NO:107), en donde X_{121} es K o R;

la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos PGGILTDPDAFDI (SEQ ID NO:19);

25 en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL) que comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL, en donde:

la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos X_{122} GTX $_{123}$ SDVGGYNYX $_{124}$ VS (SEQ ID NO:108), en donde X_{122} es T o A; en donde X_{123} es S o G; y en donde X_{124} es Y o H;

30 la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos X_{125} VX $_{126}$ X $_{127}$ RPS (SEQ ID NO:109), en donde X_{125} es D o E; en donde X_{126} es N o S; y en donde X_{127} es K o N; y

la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos SSYX $_{128}$ X $_{129}$ SSTX $_{130}$ X $_{131}$ V (SEQ ID NO:110), en donde X_{128} es I o T; en donde X_{129} es P o S; en donde X_{130} es R, P, F o ausente; y en donde X_{131} es W o Y.

37. Un anticuerpo que se une a calreticulina mutante humana (CALR), en donde:
 el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende
 una CDR1 de VH; una CDR2 de VH; y una CDR3 de VH; en donde:
- 5 la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos SYAIS (SEQ ID NO:3);
 la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos LVDPEDGETIYAEKFX₁₃₂G
 (SEQ ID NO:111), en donde X₁₃₂ es R o Q;
 la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos EESYGP (SEQ ID NO:20);
 en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL) que
 10 comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL, en donde:
 la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos QASQDISNYLX₁₃₃ (SEQ ID
 NO:112), X₁₃₃ es N o D;
 la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos DASNLET (SEQ ID NO:61);
 y
 15 la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos QQLNSYPLT (SEQ ID
 NO:80).
38. Un anticuerpo que se une a calreticulina mutante humana (CALR), en donde:
 el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende
 20 una CDR1 de VH; una CDR2 de VH; y una CDR3 de VH; en donde:
 la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos EX₁₃₄SMH (SEQ ID NO:113),
 en donde X₁₃₄ es S o L;
 la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos LVDPEDGETIYAQKFQG
 (SEQ ID NO:14);
 25 la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos EEWSGDGDDAFDI (SEQ ID
 NO:21);
 en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL) que
 comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL, en donde:
 la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos SGSSSNIGSYSVS (SEQ ID
 30 NO:46);
 la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos DX₁₃₅NKRPS (SEQ ID
 NO:114), en donde X₁₃₅ es N o D; y
 la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos GTWDSSLSAWV (SEQ ID

NO:81).

39. Un anticuerpo que se une a calreticulina mutante humana (CALR), en donde:
 el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende
 una CDR1 de VH; una CDR2 de VH; y una CDR3 de VH; en donde:
 la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos SYAIS (SEQ ID NO:3);
 la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos GIPIFGTANYAQKFQG (SEQ
 ID NO:15);
 la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos SPLRGSGWYWHYYYGMDV
 (SEQ ID NO:22);
 en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL) que
 comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL, en donde:
 la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos GGNX₁₃₆IX₁₃₇X₁₃₈KX₁₃₉VH
 (SEQ ID NO:115), en donde X₁₃₆ es N o K; en donde X₁₃₇ es R o G; en donde X₁₃₈ es
 A, S, R o T; y en donde X₁₃₉ es H o S;
 la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos X₁₄₀DX₁₄₁X₁₄₂RPS (SEQ ID
 NO:116), en donde X₁₄₀ es Q o R; en donde X₁₄₁ es S o R; y en donde X₁₄₂ es N o K; y
 la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos QX₁₄₃WX₁₄₄SX₁₄₅TX₁₄₆V (SEQ
 ID NO:117), en donde X₁₄₃ es A o V; en donde X₁₄₄ es D o G; en donde X₁₄₅ es S o N;
 y en donde X₁₄₆ es V, A o E.
40. Un anticuerpo que se une a calreticulina mutante humana (CALR), en donde:
 el anticuerpo comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende
 una CDR1 de VH; una CDR2 de VH; y una CDR3 de VH; en donde:
 la CDR1 de VH comprende la secuencia de aminoácidos TSGMGVG (SEQ ID NO:6);
 la CDR2 de VH comprende la secuencia de aminoácidos HIWWDDDKYYPYLKN
 (SEQ ID NO:17);
 la CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos SAYGSTYGY (SEQ ID
 NO:25);
 en donde el anticuerpo comprende una región variable de cadena ligera (VL) que
 comprende una CDR1 de VL, una CDR2 de VL y una CDR3 de VL, en donde:
 la CDR1 de VL comprende la secuencia de aminoácidos KASQSVDDYDGDSFMN (SEQ
 ID NO:52);
 la CDR2 de VL comprende la secuencia de aminoácidos TASILES (SEQ ID NO:68); y

la CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos QQSNEDPWT (SEQ ID NO:91).

- 5 41. El anticuerpo de la reivindicación 40, en donde la VH es al menos 80 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:182; y la VL es al menos 80 % idéntica a la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:305.
- 10 42. El anticuerpo de la reivindicación 41, en donde la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:182; y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:305.
- 15 43. El anticuerpo de la reivindicación 42, en donde la cadena pesada comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:136; y la cadena ligera comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:250.
- 20 44. Un anticuerpo que se une a calreticulina mutante humana (CALR), en donde el anticuerpo:
inhibe una o más vías de señalización en dirección 3' del receptor de trombopoyetina (MPL) en una célula que expresa CALR mutante humana;
inhibe la proliferación celular oncogénica en una célula que expresa CALR mutante humana;
inhibe la dimerización de MPL en una célula que expresa CALR mutante humana; y/o
inhibe la unión de MPL a CALR mutante humana.
- 25 45. El anticuerpo de la reivindicación 44, en donde el anticuerpo:
inhibe una o más vías de señalización en dirección 3' de MPL tanto en una primera célula que expresa CALR mutante tipo 1 humano como en una segunda célula que expresa CALR mutante tipo 2 humano;
inhibe la proliferación celular oncogénica tanto en una primera célula que expresa
30 CALR mutante tipo 1 humana como en una segunda célula que expresa CALR mutante tipo 2 humana; y/o
inhibe la dimerización de MPL tanto en una primera célula que expresa CALR mutante tipo 1 humana como en una segunda célula que expresa CALR mutante tipo 2 humana.

46. El anticuerpo de la reivindicación 44 o la reivindicación 45, en donde la una o más vías de señalización posteriores a MPL se seleccionan del grupo que consiste en señalización de tirosina cinasa Jano (JAK) y transductores de señal y activadores de transcripción (STAT), proteína cinasa activada por mitógeno (MEK) y cinasa regulada por señal extracelular (ERK), señalización de serina/treonina cinasa (AKT) y señalización de diana de rapamicina en mamíferos (mTOR).
47. El anticuerpo de la reivindicación 44, en donde el anticuerpo se une a CALR mutante humana con una afinidad mayor que CALR mutante humana se une a MPL.
48. El anticuerpo de la reivindicación 44, en donde el anticuerpo se une a CALR mutante humana con un IC_{50} de entre aproximadamente 0,1 y 1 nM.
49. Un anticuerpo que se une a calreticulina mutante humana (CALR), en donde el anticuerpo tiene función efectora de Fc modulada.
50. El anticuerpo de la reivindicación 49, en donde la función efectora de Fc modulada es función efectora de Fc aumentada o función efectora de Fc reducida.
51. El anticuerpo de la reivindicación 49 o la reivindicación 50, en donde el anticuerpo tiene una función efectora de Fc reducida.
52. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 49-51, en donde la función efectora de Fc es citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC), citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) o fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP).
53. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 49-52, en donde el anticuerpo que tiene función efectora de Fc reducida tiene afinidad de unión aumentada a CALR mutante humana en comparación con un anticuerpo sin función efectora de Fc reducida.

54. El anticuerpo de la reivindicación 53, en donde la función efectora de Fc es ADCC.
55. Un anticuerpo que se une a calreticulina mutante humana (CALR), en donde el anticuerpo se une a CALR mutante humana en un epítipo dentro de DEEQRTRRMMRTKMRMRMRR (SEQ ID NO:328).
56. El anticuerpo de la reivindicación 55, en donde el anticuerpo se une dentro de los aminoácidos 8-20 de DEEQRTRRMMRTKMRMRMRR (SEQ ID NO:328).
57. El anticuerpo de la reivindicación 56, en donde el anticuerpo se une a:
uno o más de los residuos de aminoácidos R8, M10, M19 y R20 en DEEQRTRRMMRTKMRMRMRR (SEQ ID NO:328); o
todos los residuos de aminoácidos R8, M10, M19 y R20 en DEEQRTRRMMRTKMRMRMRR (SEQ ID NO:328).
58. El anticuerpo de la reivindicación 55, en donde el anticuerpo se une dentro de los aminoácidos 1-20 de DEEQRTRRMMRTKMRMRMRR (SEQ ID NO:328).
59. El anticuerpo de la reivindicación 58, en donde el anticuerpo se une a:
uno o más de D1, R5, R8, M9, M10, R11, T12, M14, R15, M16, M19 y R20 en DEEQRTRRMMRTKMRMRMRR (SEQ ID NO:328); o
todos de D1, R5, R8, M9, M10, R11, T12, M14, R15, M16, M19 y R20 en DEEQRTRRMMRTKMRMRMRR (SEQ ID NO:328).
60. El anticuerpo de la reivindicación 55, en donde el anticuerpo se une dentro de los aminoácidos 7-21 de DEEQRTRRMMRTKMRMRMRR (SEQ ID NO:328).
61. El anticuerpo de la reivindicación 60, en donde el anticuerpo se une a uno o más de los residuos de aminoácidos R7, R11, R17, R20 y R21 en DEEQRTRRMMRTKMRMRMRR (SEQ ID NO:328); o
62. El anticuerpo de la reivindicación 60, en donde el anticuerpo se une a todos los residuos de aminoácidos R7, R11, R17, R20 y R21 en DEEQRTRRMMRTKMRMRMRR (SEQ

ID NO:328).

63. El anticuerpo de la reivindicación 55, en donde el anticuerpo se une dentro de los aminoácidos 6-21 de DEEQRTRRMMRTKMRMRMR (SEQ ID NO:328).
- 5
64. El anticuerpo de la reivindicación 55, donde el anticuerpo se une a uno o más de los residuos de aminoácidos T6, R7, M10, R11, M14, R17, R18, R20 y R21 en DEEQRTRRMMRTKMRMRMR (SEQ ID NO:328).
- 10
65. El anticuerpo de la reivindicación 63, donde el anticuerpo se une a todos los residuos de aminoácidos T6, R7, M10, R11, M14, R17, R18, R20 y R21 en DEEQRTRRMMRTKMRMRMR (SEQ ID NO:328).
- 15
66. Un anticuerpo que se une a calreticulina mutante humana (CALR), en donde el anticuerpo se une a dos epítopos no idénticos dentro de DEEQRTRRMMRTKMRMRMR (SEQ ID NO:328).
- 20
67. Un anticuerpo que se une a calreticulina mutante humana (CALR), en donde el anticuerpo se une a CALR mutante humana en un primer epítipo dentro de DEEQRTRRMMRTKMRMRMR (SEQ ID NO:328) y en un segundo epítipo dentro de DEEQRTRRMMRTKMRMRMR (SEQ ID NO:328), en donde el primer epítipo y el segundo epítipo no son idénticos.
- 25
68. El anticuerpo de la reivindicación 67, en donde el anticuerpo se une al primer epítipo en uno o más de los residuos de aminoácidos R8, M10, M19 y R20 en DEEQRTRRMMRTKMRMRMR (SEQ ID NO:328) y el anticuerpo se une al segundo epítipo en uno o más de los residuos de aminoácidos R7, R11, R17, R20 y R21 en DEEQRTRRMMRTKMRMRMR (SEQ ID NO:328).
- 30
69. El anticuerpo de la reivindicación 67, en donde el anticuerpo se une al primer epítipo en todos los residuos de aminoácidos R8, M10, M19 y R20 en DEEQRTRRMMRTKMRMRMR (SEQ ID NO:328) y el anticuerpo se une al segundo epítipo en todos los residuos de aminoácidos R7, R11, R17, R20 y R21 en

DEEQRTRRMMRTKMRMRMR (SEQ ID NO:328).

70. El anticuerpo de la reivindicación 67, en donde el anticuerpo se une al primer epítipo en uno o más de los residuos de aminoácidos D1, R5, R8, M9, M10, R11, T12, M14, R15, M16, M19 y R20 en DEEQRTRRMMRTKMRMRMR (SEQ ID NO:328) y el anticuerpo se une al segundo epítipo en uno o más de los residuos de aminoácidos T6, R7, M10, R11, M14, R17, R18, R20 y R21 en DEEQRTRRMMRTKMRMRMR (SEQ ID NO:328).
71. El anticuerpo de la reivindicación 67, en donde el anticuerpo se une al primer epítipo en todos los residuos de aminoácidos D1, R5, R8, M9, M10, R11, T12, M14, R15, M16, M19 y R20 en DEEQRTRRMMRTKMRMRMR (SEQ ID NO:328) y el anticuerpo se une al segundo epítipo en todos los residuos de aminoácidos T6, R7, M10, R11, M14, R17, R18, R20 y R21 en DEEQRTRRMMRTKMRMRMR (SEQ ID NO:328).
72. Un anticuerpo que se une a CALR mutante humana y compite por la unión a CALR mutante humana con un anticuerpo que tiene una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:327 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:213.
73. Un anticuerpo que se une a CALR mutante humana e inhibe o reduce la unión de CALR mutante humana al receptor de trombopoyetina (MPL).
74. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 73, en donde la CALR mutante humana es la CALR mutante tipo 1 humana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:320.
75. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 73, en donde la CALR mutante humana es la CALR mutante tipo 2 humana que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:321.
76. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-75, en donde el anticuerpo es un anticuerpo humano o humanizado.

77. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-76, en donde el anticuerpo es un anticuerpo de longitud completa.
- 5 78. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-77, en donde el anticuerpo es un anticuerpo IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4.
79. El anticuerpo de la reivindicación 78, en donde el anticuerpo es un anticuerpo IgG1.
- 10 80. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-75, en donde el anticuerpo es un anticuerpo biespecífico, un anticuerpo biparatópico, un anticuerpo monocatenario (scFv), un fragmento Fab, un fragmento F(ab')₂, un fragmento Fab', un fragmento Fsc, un fragmento Fv, un scFv, un sc(Fv)₂ o un diacuerpo.
- 15 81. El anticuerpo de la reivindicación 80, en donde el anticuerpo es un anticuerpo biparatópico que comprende dos pares de cadena pesada-cadena ligera o un par de cadena pesada-cadena ligera.
- 20 82. El anticuerpo de la reivindicación 80, en donde el anticuerpo biparatópico es un anticuerpo de longitud completa.
83. El anticuerpo de la reivindicación 81 o la reivindicación 82, en donde el anticuerpo biparatópico comprende un par de cadena pesada-cadena ligera.
- 25 84. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-83, que se conjuga con una sustancia tóxica.
85. El anticuerpo de la reivindicación 84, que se conjuga con un radioisótopo o un agente citotóxico.
- 30 86. Un ácido nucleico o un conjunto de ácidos nucleicos, que codifica colectivamente el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-85.

87. Un vector de expresión o un conjunto de vectores de expresión que comprenden el ácido nucleico o el conjunto de ácidos nucleicos de la reivindicación 86 unido operativamente a un promotor.
-
- 5

88. Una célula aislada que comprende el ácido nucleico o el conjunto de ácidos nucleicos de la reivindicación 86 o el vector de expresión o el conjunto de vectores de expresión de la reivindicación 87.
-
- 10

89. Un método para elaborar el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-85, que comprende cultivar la célula de la reivindicación 88 y aislar el anticuerpo.
-
- 15

90. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-85, el ácido nucleico o el conjunto de ácidos nucleicos de la reivindicación 86, el vector de expresión o el conjunto de vectores de expresión de la reivindicación 87, o la célula aislada de la reivindicación 88 y un portador farmacéuticamente aceptable.
-
- 20

91. Un método para tratar una neoplasia mieloproliferativa en un sujeto humano que lo necesite, donde el método comprende administrar al sujeto humano una cantidad eficaz del anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-85 o la composición farmacéutica de la reivindicación 90.
-
- 25

92. El método de la reivindicación 91, en donde la neoplasia mieloproliferativa se selecciona del grupo que consiste en leucemia mielógena crónica, policitemia vera, mielofibrosis primaria, trombocitemia esencial, leucemia neutrofílica crónica, leucemia mielógena aguda, leucemia eosinofílica crónica, leucemia mielomonocítica crónica, neoplasia mieloproliferativa y síndrome mielodisplásico, que incluye síndrome mielodisplásico con anemia refractaria con sideroblastos en anillo, síndrome mielodisplásico con anemia refractaria y síndrome mielodisplásico con anemia refractaria con exceso de blastos.
-
- 30

93. El método de la reivindicación 91 o la reivindicación 92, que comprende además administrar al sujeto humano una terapia adicional que se selecciona del grupo que

consiste en un inhibidor de tirosina cinasa Jano (JAK), un inhibidor de fosfoinositida 3-cinasa (PI3K), una terapia estándar o una combinación de estos.

- 5 94. El método de la reivindicación 93, en donde el inhibidor de JAK es ruxolitinib e itaticinib.
95. El método de la reivindicación 93, en donde el inhibidor de PI3K es parsaclisib.
- 10 96. El método de la reivindicación 93, en donde el tratamiento estándar se selecciona del grupo que consiste en IFN-alfa, hidroxiurea, talidomida, lenalidomida, un andrógeno, un agente estimulante de eritropoyetina, un agente quimioterapéutico o una combinación de estos.
- 15 97. El método de la reivindicación 93, en donde la administración del anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-85 o la composición farmacéutica de la reivindicación 90 en combinación con el inhibidor de JAK produce un efecto sinérgico.
98. El método de la reivindicación 97, en donde el inhibidor de JAK es ruxolitinib.
- 20 99. Un kit que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-85, el ácido nucleico o el conjunto de ácidos nucleicos de la reivindicación 86, el vector de expresión o el conjunto de vectores de expresión de la reivindicación 87, o la célula aislada de la reivindicación 88, e instrucciones para su uso en el tratamiento de una neoplasia mieloproliferativa en un sujeto humano que lo necesite, opcionalmente con instrucciones para su uso en combinación con una terapia adicional.
- 25 100. Un método para detectar una mutación de exón 9 de CALR en una muestra biológica, donde el método comprende obtener una muestra biológica de un sujeto humano que tiene o se sospecha que tiene una neoplasia mieloproliferativa y poner en contacto la muestra con el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-85 de modo que el anticuerpo se una a una proteína mutCALR si la proteína mutCALR está presente en la muestra biológica.
- 30 101. Un método para diagnosticar un sujeto humano con una neoplasia mieloproliferativa,

donde el método comprende obtener una muestra biológica de un sujeto humano que tiene o se sospecha que tiene una neoplasia mieloproliferativa y poner en contacto la muestra con el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-85 de modo que el anticuerpo se una a una proteína mutCALR si la proteína mutCALR está presente en la muestra biológica.