

REIVINDICACIONES

1. Una composición o combinación que comprende:

un primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína espiga del SARS-CoV-2, en el que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende el VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3 de SEQ ID NOs:31, 32, 37, 34, 35 y 36, respectivamente; y

un segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína espiga del SARS-CoV-2, en el que el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende el VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3 de SEQ ID NOs:69, 70, 71, 73, 74 y 75, respectivamente.

2. Una composición o combinación que comprende:

un primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína de espiga del SARS-CoV-2, en el que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo inhibe competitivamente la unión a la proteína de espiga del SARS-CoV-2 de un anticuerpo que comprende una cadena pesada variable (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:63 y una cadena ligera variable (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:61 y

un segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína de espiga del SARS-CoV-2, en el que el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo inhibe competitivamente la unión a la proteína de espiga del SARS-CoV-2 de un anticuerpo que comprende una cadena pesada variable (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:68 y una cadena ligera variable (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:72.

3. Una composición o combinación que comprende:

un primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína de espiga del SARS-CoV-2, en el que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une al mismo epítipo de la proteína de espiga del SARS-CoV-2 que un anticuerpo que comprende una cadena pesada variable (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:63 y una cadena ligera variable (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:61 y

un segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína en espiga del SARS-CoV-2, en el que el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une al mismo epítipo de la proteína en espiga del SARS-CoV-2 que un anticuerpo que comprende una cadena pesada variable (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:68 y una cadena ligera variable (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:72.

4. La composición o combinación de la reivindicación 2 o 3, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3 de SEQ ID NOS:31, 32, 37, 34, 35 y 36, respectivamente.

5. La composición o combinación de la reivindicación 4, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:63 y un VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:61.

6. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 2-5, en la que el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3 de SEQ ID NOS:69, 70, 71, 73, 74 y 74, respectivamente.

7. La composición o combinación de la reivindicación 6, en la que el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:68 y un VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:72, opcionalmente en la que el segundo anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:76 y una ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:77.

8. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:63 y/o un VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:61.

9. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:68 y/o un VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:72, opcionalmente en la que el segundo anticuerpo comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:76 y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:77.

10. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que la composición o combinación neutraliza el virus SARS-CoV-2, opcionalmente en la que la composición o combinación neutraliza el SARS-CoV-2 BA.2.12.1 con una IC50 de 25 ng/mL o menos o con una IC50 de 20 ng/mL o menos.

11. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 26-38, en la que la composición o combinación neutraliza los virus SARS-CoV-2 D614G, SARS-CoV-2 alfa, SARS-CoV-2 delta+T51I+T95I, SARS-CoV-2 BA.1, SARS-CoV-2 BA.1.1, SARS-CoV-2 BA.2, SARS-CoV-2 BA.2.12.1, y/o SARS-CoV-2 BA.5 con una IC50 igual o inferior a 75 ng/mL o con una IC50 igual o inferior a 60 ng/mL.

12. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es totalmente humano y/o el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es totalmente humano.

13. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena ligera y/o el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena ligera.

14. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en regiones constantes de cadena ligera de inmunoglobulinas humanas IgGk e IgGλ, opcionalmente, en la que la región constante de cadena ligera es una región constante de cadena ligera IgGk humana y/o el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en regiones constantes de cadena ligera de inmunoglobulinas IgGk e IgGλ humanas, opcionalmente, en la que la región constante de cadena ligera es una región constante de cadena ligera IgGk humana

15. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada y/o el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada.

16. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en inmunoglobulinas humanas IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, e IgA2 regiones constantes de cadena pesada, opcionalmente, en donde la región constante de cadena pesada es una IgG1 humana y/o el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en inmunoglobulinas humanas IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, e IgA2 regiones constantes de cadena pesada, opcionalmente, en donde la región constante de cadena pesada es una región constante de cadena pesada IgG1 humana.

17. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende (i) una región constante de cadena pesada IgG1 humana y (ii) una región constante de cadena ligera IgGk humana y/o el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende (i) una región constante de cadena pesada IgG1 humana y (ii) una región constante de cadena ligera IgGk humana.

18. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-17, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada que comprende una mutación YTE, opcionalmente en la que la región constante

de cadena pesada es una región constante de cadena pesada IgG1 humana, y una región constante de cadena ligera, opcionalmente, en donde la región constante de cadena ligera es una región constante de cadena ligera IgGk humana y/o el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada que comprende una mutación YTE, opcionalmente, en donde la región constante de cadena pesada es una región constante de cadena pesada IgG1 humana.

19. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada que comprende una mutación TM, opcionalmente en la que la región constante de cadena pesada es una región constante de cadena pesada IgG1 humana, y una región constante de cadena ligera, opcionalmente, en donde la región constante de cadena ligera es una región constante de cadena ligera IgGk humana y/o el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada que comprende una mutación TM, opcionalmente, en donde la región constante de cadena pesada es una región constante de cadena pesada IgG1 humana.

20. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-19, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:66 y/o el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:66.

21. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo de longitud completa y/o el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo de longitud completa.

22. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un fragmento de unión a antígeno y/o en la que el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un fragmento de unión a antígeno.

23. La composición o combinación de la reivindicación 22, en la que el primer fragmento de unión a antígeno comprende un Fab, Fab', F(ab')₂, Fv de cadena simple (scFv), Fv unido por disulfuro, dominio V-NAR, IgNar, IgGΔCH2, minicuerpo, F(ab')₃, tetracuerpo, triacuerpo, diabocuerpo, anticuerpo de dominio único, (scFv)₂, o scFv-Fc y/o el segundo fragmento de unión a antígeno comprende un Fab, Fab', F(ab')₂, Fv de cadena simple (scFv), Fv unido por disulfuro, dominio V-NAR, IgNar, IgGΔCH2, minicuerpo, F(ab')₃, tetracuerpo, triacuerpo, diabocuerpo, anticuerpo de dominio único, (scFv)₂, o scFv-Fc.

24. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-23, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno está aislado y/o el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno está aislado.

25. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es monoclonal y/o el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es monoclonal.

26. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-25, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es recombinante y/o el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es recombinante.

27. Una composición o combinación que comprende:

un primer anticuerpo IgG1 humano o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína pico del SARS-CoV-2, en el que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada variable (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:63, una cadena ligera variable (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:61, una región constante de cadena pesada que comprende una mutación YTE y una mutación TM, y una región constante de cadena ligera; y

un segundo anticuerpo IgG1 humano o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína pico del SARS-CoV-2, en el que el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada variable (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:68, una cadena ligera variable (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:72, una región constante de cadena pesada que comprende una mutación YTE y una mutación TM, y una región constante de cadena ligera.

28. La composición o combinación de la reivindicación 27, en la que (i) la región constante de cadena pesada del primer anticuerpo IgG1 humano o fragmento de unión a antígeno comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:66 y/o la región constante de cadena pesada del segundo anticuerpo IgG1 humano o fragmento de unión a antígeno comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:66 o (ii) la región constante de la cadena pesada del primer anticuerpo IgG1 humano o fragmento de unión a antígeno comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:66, el segundo anticuerpo IgG1 humano comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:76, y el segundo anticuerpo IgG1 humano comprende una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:77.

29. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en donde la composición es una composición farmacéutica que comprende además un portador farmacéuticamente aceptable.

30. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo y el segundo anticuerpo o fragmento de

unión a antígeno del mismo están en la misma composición, opcionalmente en la que la composición es una composición farmacéutica.

31. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-28, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo y el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo están en composiciones separadas, opcionalmente en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo y/o el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo están en una composición farmacéutica.

32. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína espiga del SARS-CoV-2, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende los VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3 de: (i) SEQ ID NOs:31, 32, 37, 34, 35 y 36, respectivamente; (ii) SEQ ID NOs:25, 26, 30, 28, 67 y 29, respectivamente; o (iii) SEQ ID NOs:13, 14, 19, 16, 17 y 18, respectivamente.

33. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína espiga del SARS-CoV-2, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende:

(a) una cadena pesada variable (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:40 y/o una cadena ligera variable (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:41;

(b) una cadena pesada variable (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:44 y/o una cadena ligera variable (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:45;

(c) una cadena pesada variable (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:48 y y/o una cadena ligera variable (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47;

(d) una cadena pesada variable (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:49 y/o una cadena ligera variable (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47;

(e) una cadena pesada variable (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52 y y/o una cadena ligera variable (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53;

(f) una cadena pesada variable (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:56 y y/o una cadena ligera variable (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:57;

(g) una cadena pesada variable (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:58 y/o una cadena ligera variable (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:57;

(h) una cadena pesada variable (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:59 y/o una cadena ligera variable (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:55;

(i) una cadena pesada variable (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:62 y y/o una cadena ligera variable (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:61;

(j) una cadena pesada variable (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:63 y y/o una cadena ligera variable (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:61;

(k) una cadena pesada variable (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:60 y/o una cadena ligera variable (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:64;

(l) una cadena pesada variable (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:62 y y/o una cadena ligera variable (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:64; o bien

(m) una cadena pesada variable (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:63 y/o una cadena ligera variable (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:64.

34. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 32 o 33, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno neutraliza el pseudovirus SARS-CoV-2, opcionalmente en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo neutraliza el pseudovirus SARS-CoV-2 BA.1, SARS-CoV-2 BA1.1, SARS-CoV-2 BA.2, SARS-CoV-2 Delta, y/o SARS-CoV-2 D614G con una EC50 de 100 ng/mL o menos.

35. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 32-34, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es completamente humano.

36. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 32-35, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena ligera.

37. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 36, en donde la región constante de cadena ligera se selecciona del grupo que consiste en regiones constantes de cadena ligera de inmunoglobulinas humanas IgGκ e IgGλ, opcionalmente en donde la región constante de cadena ligera es una región constante de cadena ligera de IgGκ humana.

38. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 32-37, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada.

39. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 38, en el que la región constante de cadena pesada se selecciona del grupo que consiste en inmunoglobulinas humanas IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, e IgA2 regiones constantes de cadena pesada, opcionalmente en el que la región constante de cadena pesada es una región constante de cadena pesada IgG1 humana.

40. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 32-39, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende (i) una región constante de cadena pesada IgG1 humana y (ii) una región constante de cadena ligera IgGk humana.

41. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 32-40, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada que comprende una mutación YTE, opcionalmente en el que la región constante de cadena pesada es una región constante de cadena pesada de IgG1 humana.

42. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 32-41, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada que comprende una mutación TM, opcionalmente en el que la región constante de cadena pesada es una región constante de cadena pesada de IgG1 humana.

43. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 32-42, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:66.

44. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 32-43, que es un anticuerpo de longitud completa.

45. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 32-43, que es un fragmento de unión a antígeno.

46. El fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 45, en el que el fragmento de unión a antígeno comprende un Fab, Fab', F(ab')₂, Fv de cadena simple (scFv), Fv unido por disulfuro, dominio V-NAR, IgNar, IgGΔCH2, minicuerpo, F(ab')₃, tetracuerpo, triacuerpo, diabocuerpo, anticuerpo de dominio único, (scFv)₂, o scFv-Fc.

47. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 32-46, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno está aislado.

48. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 32-47, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es monoclonal.

49. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 32-48, en el que el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es recombinante.

50. El anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 32-49, que comprende además una etiqueta detectable.

51. Un polinucleótido aislado que comprende una molécula de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena pesada y/o una molécula de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena ligera del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de una cualquiera de las reivindicaciones 32-49.

52. Un vector aislado que comprende el polinucleótido de la reivindicación 51.

53. Una célula huésped que comprende el polinucleótido de la reivindicación 51, el vector de la reivindicación 52, o un primer vector que comprende una molécula de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena pesada y un segundo vector que comprende una molécula de ácido nucleico que codifica la región variable de cadena ligera del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 32-49.

54. Un método para producir un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a la proteína espicular del SARS-CoV-2 que comprende cultivar la célula huésped de la reivindicación 53 de manera que la molécula de ácido nucleico se exprese y se produzca el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, opcionalmente en donde el método comprende además aislar el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno.

55. Un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo producido por el método de la reivindicación 54.

56. Una composición que comprende el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 32-50 y 55, opcionalmente en la que la composición es una composición farmacéutica que comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable.

57. Una composición o combinación que comprende:

un primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína de espiga del SARS-CoV-2, en el que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo inhibe competitivamente la unión a la proteína de espiga del SARS-CoV-2 de un anticuerpo que comprende una cadena pesada variable (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:46 y una cadena ligera variable (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47 y

un segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína de espiga del SARS-CoV-2, en el que el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo inhibe competitivamente la unión a la proteína de espiga del SARS-CoV-2 de un anticuerpo que comprende (i) una cadena pesada variable (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:63 y una cadena ligera variable (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:61 o (ii) una cadena pesada

variable (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52 y una cadena ligera variable (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53.

58. Una composición o combinación que comprende:

un primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína de espiga del SARS-CoV-2, en el que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une al mismo epítipo de la proteína de espiga del SARS-CoV-2 que un anticuerpo que comprende una cadena pesada variable (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:46 y una cadena ligera variable (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47 y

un segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína en espiga del SARS-CoV-2, en el que el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se une al mismo epítipo de la proteína en espiga del SARS-CoV-2 que un anticuerpo que comprenda (i) una cadena pesada variable (VH) que comprenda la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:63 y una cadena ligera variable (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:61 o (ii) una cadena pesada variable (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52 y una cadena ligera variable (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53.

59. La composición o combinación de la reivindicación 57 o 58, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3 de SEQ ID NOs:13, 14, 15, 16, 17 y 18, respectivamente.

60. La composición o combinación de la reivindicación 59, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:46 y un VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO:47.

61. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 57-60, en la que el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3 de SEQ ID NOs:31, 32, 37, 34, 35 y 36, respectivamente.

62. La composición o combinación de la reivindicación 61, en la que el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende (i) un VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:63 y un VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:61; (ii) un VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:60 y un VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:61; (iii) un VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:62 y una VL que comprenda la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:61; (iv) una VH que comprenda la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:60 y una VL que comprenda la secuencia de aminoácidos de SEQ

ID NO:64; (v) una VH que comprenda la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:62 y una VL que comprenda la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:64; o (vi) una VH que comprenda la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:63 y una VL que comprenda la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:64.

63. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 57-60, en la que el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3 de SEQ ID NOs:20, 21, 22, 23, 67 y 24, respectivamente.

64. La composición o combinación de la reivindicación 63, en la que el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende (i) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53 o (ii) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:50 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:51.

65. Una composición o combinación que comprende:

un primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína espiga del SARS-CoV-2, en el que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende el VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3 de SEQ ID NOs:13, 14, 15, 16, 17 y 18, respectivamente; y

un segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína espiga del SARS-CoV-2, en el que el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende (i) los VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2 y VL-CDR3 de SEQ ID NOs:31, 32, 37, 34, 35, y 36, respectivamente o (ii) el VH-CDR1, VH-CDR2, VH-CDR3, VL-CDR1, VL-CDR2, y VL-CDR3 de SEQ ID NOs:20, 21, 22, 23, 67, y 24, respectivamente.

66. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 57-65, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:46 y/o un VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47.

67. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 57-62, 65 y 66, en la que el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:63 y/o un VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:61.

68. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 57-60 y 63-66, en la que el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52 y/o un VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53.

69. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 57-68, en la que la composición o combinación neutraliza el pseudovirus SARS-CoV-2, opcionalmente en la que la composición o combinación neutraliza los pseudovirus SARS-CoV-2 BA.1, SARS-CoV-2 BA1.1, SARS-CoV-2 BA.2, SARS-CoV-2 Delta, y/o SARS-CoV-2 D614G con una EC50 de 75 ng/mL o menos.

70. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 57-69, en la que la composición o combinación (i) neutraliza los pseudovirus SARS-CoV-2 BA.1, SARS-CoV-2 BA1.1, y/o SARS-CoV-2 BA.2 con una EC50 de 25 ng/mL o menos y/o (ii) neutraliza los pseudovirus SARS-CoV-2 Delta y/o SARS-CoV-2 D614G con una EC50 de 75 ng/mL o menos.

71. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 57-70, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es totalmente humano y/o el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es totalmente humano.

72. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 57-71, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena ligera y/o el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena ligera.

73. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 57-72, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en regiones constantes de cadena ligera de inmunoglobulinas humanas IgGk e IgGλ, opcionalmente, en la que la región constante de cadena ligera es una región constante de cadena ligera IgGk humana y/o el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena ligera seleccionada del grupo que consiste en regiones constantes de cadena ligera de inmunoglobulinas IgGk e IgGλ humanas, opcionalmente, en la que la región constante de cadena ligera es una región constante de cadena ligera IgGk humana

74. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 57-73, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada y/o el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada.

75. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 57-74, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en inmunoglobulinas humanas IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, e IgA2 regiones constantes de cadena pesada, opcionalmente, en donde la región constante de cadena pesada es una IgG1 humana y/o el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada seleccionada del grupo que consiste en inmunoglobulinas humanas IgG1, IgG2, IgG3, IgG4,

IgA1, e IgA2 regiones constantes de cadena pesada, opcionalmente, en donde la región constante de cadena pesada es una región constante de cadena pesada IgG1 humana.

76. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 57-75, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende (i) una región constante de cadena pesada IgG1 humana y (ii) una región constante de cadena ligera IgGk humana y/o el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende (i) una región constante de cadena pesada IgG1 humana y (ii) una región constante de cadena ligera IgGk humana.

77. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 57-76, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada que comprende una mutación YTE, opcionalmente en la que la región constante de cadena pesada es una región constante de cadena pesada IgG1 humana, y una región constante de cadena ligera, opcionalmente, en donde la región constante de cadena ligera es una región constante de cadena ligera IgGk humana y/o el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada que comprende una mutación YTE, opcionalmente, en donde la región constante de cadena pesada es una región constante de cadena pesada IgG1 humana.

78. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 57-77, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada que comprende una mutación TM, opcionalmente en la que la región constante de cadena pesada es una región constante de cadena pesada IgG1 humana, y una región constante de cadena ligera, opcionalmente, en donde la región constante de cadena ligera es una región constante de cadena ligera IgGk humana y/o el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada que comprende una mutación TM, opcionalmente, en donde la región constante de cadena pesada es una región constante de cadena pesada IgG1 humana.

79. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 57-78, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:66 y/o el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una región constante de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:66.

80. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 57-79, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo de longitud completa y/o el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un anticuerpo de longitud completa.

81. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 57-79, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un fragmento de unión a antígeno

y/o en la que el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es un fragmento de unión a antígeno.

82. La composición o combinación de la reivindicación 81, en la que el primer fragmento de unión a antígeno comprende un Fab, Fab', F(ab')₂, Fv de cadena simple (scFv), Fv unido por disulfuro, dominio V-NAR, IgNar, IgGΔCH2, minicuerpo, F(ab')₃, tetracuerpo, triacuerpo, diabocuerpo, anticuerpo de dominio único, (scFv)₂, o scFv-Fc y/o el segundo fragmento de unión a antígeno comprende un Fab, Fab', F(ab')₂, Fv de cadena simple (scFv), Fv unido por disulfuro, dominio V-NAR, IgNar, IgGΔCH2, minicuerpo, F(ab')₃, tetracuerpo, triacuerpo, diabocuerpo, anticuerpo de dominio único, (scFv)₂, o scFv-Fc.

83. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 57-82, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno está aislado y/o el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno está aislado.

84. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 57-83, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es monoclonal y/o el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es monoclonal.

85. La composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 57-84, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es recombinante y/o el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno es recombinante.

86. Una composición o combinación que comprende:

un primer anticuerpo IgG1 humano o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína pico del SARS-CoV-2, en el que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada variable (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:46, una cadena ligera variable (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47, una región constante de cadena pesada que comprende una mutación YTE y una mutación TM, y una región constante de cadena ligera; y

un segundo anticuerpo IgG1 humano o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína pico del SARS-CoV-2, en el que el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada variable (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:63, una cadena ligera variable (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:61, una región constante de cadena pesada que comprende una mutación YTE y una mutación TM, y una región constante de cadena ligera.

87. Una composición o combinación que comprenda

un primer anticuerpo IgG1 humano o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína pico del SARS-CoV-2, en el que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada variable (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:46, una cadena ligera variable (VL) que comprende

la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47, una región constante de cadena pesada que comprende una mutación YTE y una mutación TM, y una región constante de cadena ligera; y un segundo anticuerpo IgG1 humano o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína pico del SARS-CoV-2, en el que el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada variable (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:52, una cadena ligera variable (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:53, una región constante de cadena pesada que comprende una mutación YTE y una mutación TM, y una región constante de cadena ligera.

88. Una composición o combinación que comprenda

un primer anticuerpo IgG1 humano o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína pico del SARS-CoV-2, en el que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada variable (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:46, una cadena ligera variable (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:47, una región constante de cadena pesada que comprende una mutación YTE y una mutación TM, y una región constante de cadena ligera; y

un segundo anticuerpo IgG1 humano o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína pico del SARS-CoV-2, en el que el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno comprende una cadena pesada variable (VH) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:50, una cadena ligera variable (VL) que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:51, una región constante de cadena pesada que comprende una mutación YTE y una mutación TM, y una región constante de cadena ligera.

89. La composición o combinación de una cualquiera de las reivindicaciones 86-88, en la que la región constante de la cadena pesada del primer anticuerpo IgG1 humano o fragmento de unión a antígeno comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:66 y/o la región constante de la cadena pesada del primer anticuerpo IgG1 humano o fragmento de unión a antígeno comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:66.

90. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 57-89, en donde la composición es una composición farmacéutica que comprende además un portador farmacéuticamente aceptable.

91. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 57-89, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo y el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo están en la misma composición, opcionalmente en la que la composición es una composición farmacéutica.

92. La combinación de cualquiera de las reivindicaciones 57-89, en la que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo y el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo están en composiciones separadas, opcionalmente en la que el

primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo y/o el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo están en una composición farmacéutica.

93. Un método para neutralizar el SARS-CoV-2 que comprende poner en contacto el SARS-CoV-2 con el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 32-50 y 55 o la composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-31 y 57-92.

94. El método de la reivindicación 93, en el que el contacto es *in vitro*.

95. El método de la reivindicación 93, en el que el contacto se produce en un sujeto.

96. Un método para proporcionar profilaxis previa a la exposición de SARS-CoV-2 en un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de la composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-31 y 57-92.

97. El método de la reivindicación 96, en el que el sujeto no está actualmente infectado con SARS-CoV-2.

98. El método de la reivindicación 96 o 97, en el que el sujeto no tiene una exposición reciente conocida a un individuo infectado con SARS-CoV-2.

99. El método de cualquiera de las reivindicaciones 96-98, en el que el sujeto tiene un compromiso inmunitario de moderado a grave.

100. El método de la reivindicación 99, en el que el compromiso inmunitario de moderado a grave se debe a una afección médica o a la recepción de medicamentos o tratamientos inmunosupresores.

101. El método de cualquiera de las reivindicaciones 96-100, en el que el sujeto puede no montar una respuesta inmune adecuada a la vacunación COVID-19.

102. El método de cualquiera de las reivindicaciones 96-101, en el que la vacunación COVID-19 no se recomienda para el sujeto.

103. El método de la reivindicación 102, en el que no se recomienda la vacunación COVID-19 debido a antecedentes de reacciones adversas graves a una vacuna COVID-19 y/o a un componente de la vacuna COVID-19.

104. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 96-103, en donde el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo y el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se administran secuencialmente.

105. Un método para tratar o prevenir una infección por SARS-CoV-2 en un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de la combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, 57-89 y 92, en el que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo y el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se administran secuencialmente.

106. El método de la reivindicación 104 o 105, en el que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se administra antes de la administración del segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo.

107. El método de la reivindicación 104 o 105, en el que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se administra después de la administración del segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo.

108. El método de cualquiera de las reivindicaciones 104-107, en el que el primer anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se administra por vía intramuscular y/o en el que el segundo anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se administra por vía intramuscular.

109. Un método para proporcionar profilaxis previa a la exposición de SARS-CoV-2 en un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 32-49 y 55.

110. Un método para tratar o prevenir una infección por SARS-CoV-2 en un sujeto, el método comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 32-49 y 55.

111. El método de la reivindicación 109 o 110, en el que la administración es intramuscular.

112. El método de cualquiera de las reivindicaciones 105-108, 110 y 111, en el que el sujeto ha estado expuesto al SARS-CoV-2 o está en riesgo de exposición al SARS-CoV-2.

113. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 95-112, en donde el sujeto es un ser humano.

114. El método de cualquiera de las reivindicaciones 93-113, en el que el SARS-CoV-2 es SARS-CoV-2 BA.1, SARS-CoV-2 BA1.1, SARS-CoV-2 BA.2, SARS-CoV-2 Beta, SARS-CoV-2 Delta, y/o SARS-CoV-2 D614G.

115. El método de cualquiera de las reivindicaciones 93-113, en el que el SARS-CoV-2 es SARS-CoV-2 BA.2.12.1.

116. Un método para detectar SARS-CoV-2 en una muestra que comprende poner en contacto la muestra con el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de cualquiera de las reivindicaciones 32-49 y 55 o la composición o combinación de cualquiera de las reivindicaciones 1-31 y 56-92.