

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo aislado que se une a la proteína morfogénica ósea 9 (BMP9) y comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), en donde:

- 5 la región determinante de complementariedad uno VH (CDR1) comprende una
 secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo integrado por SEQ ID
 NO: 9, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO: 45, y SEQ ID NO: 53,
 una VH CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del
 grupo integrado por SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 37, SEQ
10 ID NO: 46, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 70, y SEQ ID NO:
 76,
 la VH CDR3 comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo
 integrado por SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO:
 47, y SEQ ID NO: 62,
15 la VL CDR1 comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo
 integrado por SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO:
 50, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 65, y SEQ ID NO: 73,
 la VL CDR2 comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo
 integrado por SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO:
20 41, y SEQ ID NO: 66, y
 la VL CDR3 comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo
 integrado por SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO:
 42, SEQ ID NO: 58, y SEQ ID NO: 67.

2. Un anticuerpo aislado que se une a la proteína morfogénica ósea 9 (BMP9) y
25 comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera
 (VL), en donde:

- (i) la VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80, la
 VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81, y la
 VH CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26, y la
30 VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 82, la VL
 CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83, y la VL
 CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 84;

- 5 (ii) la VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9, la VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, y la VH CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11, y la VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, la VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3, y la VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4;
- 10 (iii) la VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24, la VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25, y la VH CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26, y la VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19, la VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20, y la VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21;
- 15 (iv) la VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36, la VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 37, y la VH CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 38, y la VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30, la VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 31, y la VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32;
- 20 (v) la VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45, la VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46, y la VH CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 47, y la VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, la VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41, y la VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42;
- 25 (vi) la VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53, la VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54, y la VH CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26, y la VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50, la VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20, y la VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21;
- 30 (vii) la VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45, la VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 61, y la VH CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62, y la VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 57, la VL

- CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 41, y la VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58;
- 5 (viii) la VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53, la VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70, y la VH CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26, y la VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 65, la VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66, y la VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 67; o
- 10 (ix) la VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53, la VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76, y la VH CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26, y la VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73, la VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20, y la VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 67.
- 15 3. El anticuerpo aislado de la reivindicación 2, en donde:
- (i) la VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80, la VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 81, y la VH CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26, y la VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 82, la VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 83, y la VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 84;
- 20 (ii) la VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24, la VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25, y la VH CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26, y la VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19, la VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20, y la VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21;
- 25 (iii) la VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53, la VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54, y la VH CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26, y la VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 50, la VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20, y la VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 21;
- 30

- (iv) la VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53, la VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70, y la VH CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26, y la VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 65, la VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 66, y la VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 67; o
- (v) la VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53, la VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76, y la VH CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26, y la VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73, la VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20, y la VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 67.

4. Un anticuerpo aislado que se une a la proteína morfogenética ósea 9 (BMP9) y comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), en donde la VH CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 53, la VH CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76, y la VH CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26, y la VL CDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 73, la VL CDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20, y la VL CDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 67.

5. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la VH comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 39, SEQ ID NO: 48, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 71, o SEQ ID NO: 77, o una variante del mismo que comprende una a cuatro sustituciones de aminoácidos en residuos que no se encuentran dentro de una CDR, y la VL comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 68, o SEQ ID NO: 74, o una variante del mismo que comprende una a cuatro sustituciones de aminoácidos en residuos que no se encuentran dentro de una CDR.

6. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la VH comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NO: 16, SEQ ID NO: 27, SEQ ID NO: 39, SEQ ID

NO: 48, SEQ ID NO: 55, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 71, o SEQ ID NO: 77, y la VL comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NO: 6, SEQ ID NO: 22, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 59, SEQ ID NO: 68, o SEQ ID NO: 74.

7. El anticuerpo aislado de cualquiera de reivindicación 1-6, en donde el anticuerpo comprende:

- (i) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6;
- (ii) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22;
- (iii) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 39 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 33;
- (iv) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 43;
- (v) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51;
- (vi) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 63 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 59;
- (vii) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68; o
- (viii) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 77 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74.

8. El anticuerpo aislado de la reivindicación 7, en donde el anticuerpo comprende:

- (i) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 27 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22;
- (ii) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 55 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 51;
- (iii) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 71 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68;
- (iv) una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 77 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74

- 5 (v) a VH que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NO: 27 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NO: 22;
- 10 (vi) a VH que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NO: 55 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NO: 51;
- 15 (vii) a VH que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NO: 71 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NO: 68; o
- 20 (viii) a VH que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NO: 77 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NO: 74.
- 25

9. El anticuerpo aislado de la reivindicación 8, en donde el anticuerpo comprende una
30 VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 77 y una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74.

10. Una porción de un anticuerpo aislado, en donde el anticuerpo aislado se une a BMP9 y comprende una región variable de cadena pesada (VH) y una región variable de cadena ligera (VL), en donde:

la VH CDR1 comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo
integrado por SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 36, SEQ ID NO:
45, y SEQ ID NO: 53;

una VH CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del
grupo integrado por SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 37, SEQ
ID NO: 46, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 70, y SEQ ID NO:
76;

la VH CDR3 comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo
integrado por SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO:
47, y SEQ ID NO: 62;

la VL CDR1 comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo
integrado por SEQ ID NO: 2, SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO: 30, SEQ ID NO:
50, SEQ ID NO: 57, SEQ ID NO: 65, y SEQ ID NO: 73;

la VL CDR2 comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo
integrado por SEQ ID NO: 3, SEQ ID NO: 20, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO:
41, y SEQ ID NO: 66; y

la VL CDR3 comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo
integrado por SEQ ID NO: 4, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 32, SEQ ID NO:
42, SEQ ID NO: 58, y SEQ ID NO: 67, y

en donde la porción se une a BMP9.

11. La porción de la reivindicación 10, en donde la porción comprende:

una VH CDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del
grupo integrado por SEQ ID NO: 9, SEQ ID NO: 24, SEQ ID NO: 36, SEQ
ID NO: 45, y SEQ ID NO: 53;

una VH CDR2 que comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del
grupo integrado por SEQ ID NO: 10, SEQ ID NO: 25, SEQ ID NO: 37, SEQ
ID NO: 46, SEQ ID NO: 54, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 70, y SEQ ID NO:
76; y

una VH CDR3 comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo integrado por SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 26, SEQ ID NO: 38, SEQ ID NO: 47, y SEQ ID NO: 62.

12. Un anticuerpo aislado que se une a BMP9 y comprende una VH codificada por la secuencia de ácido nucleico del inserto del plásmido depositado en la ATCC y que tiene el Número de Acceso PTA-127292, una VL codificada por la secuencia de ácido nucleico del inserto del plásmido depositado en la ATCC y que tiene el Número de Acceso PTA-127293, o ambas.

13. Un anticuerpo aislado que comprende:

- (i) las secuencias VH CDR1, VH CDR2, y VH CDR3 de SEQ ID NO: 16 y las secuencias VL CDR1, VL CDR2, y VL CDR3 de SEQ ID NO: 6;
- (ii) las secuencias VH CDR1, VH CDR2, y VH CDR3 de SEQ ID NO: 27 y las secuencias VL CDR1, VL CDR2, y VL CDR3 de SEQ ID NO: 22;
- (iii) las secuencias VH CDR1, VH CDR2, y VH CDR3 de SEQ ID NO: 39 y las secuencias VL CDR1, VL CDR2, y VL CDR3 de SEQ ID NO: 33;
- (iv) las secuencias VH CDR1, VH CDR2, y VH CDR3 de SEQ ID NO: 48 y las secuencias VL CDR1, VL CDR2, y VL CDR3 de SEQ ID NO: 43;
- (v) las secuencias VH CDR1, VH CDR2, y VH CDR3 de SEQ ID NO: 55 y las secuencias VL CDR1, VL CDR2, y VL CDR3 de SEQ ID NO: 51;
- (vi) las secuencias VH CDR1, VH CDR2, y VH CDR3 de SEQ ID NO: 63 y las secuencias VL CDR1, VL CDR2, y VL CDR3 de SEQ ID NO: 59;
- (vii) las secuencias VH CDR1, VH CDR2, y VH CDR3 de SEQ ID NO: 71 y las secuencias VL CDR1, VL CDR2, y VL CDR3 de SEQ ID NO: 68; o
- (viii) las secuencias VH CDR1, VH CDR2, y VH CDR3 de SEQ ID NO: 77 y las secuencias VL CDR1, VL CDR2, y VL CDR3 de SEQ ID NO: 74.

14. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde el anticuerpo comprende un dominio constante de cadena ligera V κ o V λ humano.

15. El anticuerpo aislado de la reivindicación 14, donde el anticuerpo comprende un dominio constante de cadena ligera V λ humano.

16. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, donde el anticuerpo comprende un dominio constante de cadena pesada.

17. El anticuerpo aislado de la reivindicación 16, donde el dominio constante de cadena pesada comprende una IgA (por ejemplo, IgA1 o IgA2), IgD, IgE, IgM o IgG (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4).
18. El anticuerpo aislado de la reivindicación 17, en donde el dominio constante de
5 cadena pesada comprende una IgG.
19. El anticuerpo aislado de la reivindicación 18, en donde la IgG se selecciona del grupo integrado por IgG₁, IgG₂, IgG₃, y IgG₄.
20. El anticuerpo aislado de la reivindicación 19, en donde la IgG es IgG₁.
21. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-20 en donde el
10 anticuerpo comprende un dominio Fc.
22. El anticuerpo aislado de la reivindicación 21, en donde el dominio Fc comprende un dominio CH₂ de cadena pesada de IgG1 y un dominio CH₃ de cadena pesada de IgG .
23. Un anticuerpo aislado que comprende:
- 15 (i) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos que se selecciona del grupo integrado por SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 69, y SEQ ID NO: 75; y
- (ii) una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos que se
20 selecciona del grupo integrado por SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 18, SEQ ID No: 29, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 64, y SEQ ID NO: 72.
24. Un anticuerpo aislado que comprende:
- 25 (i) una cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NO: 8, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 35, SEQ ID NO: 44, SEQ ID NO: 52, SEQ ID NO: 60, SEQ ID NO: 69, o SEQ ID NO: 75; y
- (ii) una cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos

95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NO: 1, SEQ ID NO: 18, SEQ ID No: 29, SEQ ID NO: 40, SEQ ID NO: 49, SEQ ID NO: 56, SEQ ID NO: 64, o SEQ ID NO: 72.

25. Un anticuerpo aislado que comprende:

- 5 (i) una HC que comprende, o se compone de, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 y una LC que comprende, o se compone de, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1;
- 10 (ii) una HC que comprende, o se compone de, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23 y una LC que comprende, o se compone de, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18;
- (iii) una HC que comprende, o se compone de, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 35 y una LC que comprende, o se compone de, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29;
- 15 (iv) una HC que comprende, o se compone de, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44 y una LC que comprende, o se compone de, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40;
- (v) una HC que comprende, o se compone de, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52 y una LC que comprende, o se compone de, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49;
- 20 (vi) una HC que comprende, o se compone de, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60 y una LC que comprende, o se compone de, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 56;
- (vii) una HC que comprende, o se compone de, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69 y una LC que comprende, o se compone de, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 64; o
- 25 (viii) una HC que comprende, o se compone de, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 75 y una LC que comprende, o se compone de, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72.

26. Un anticuerpo aislado que comprende:

- 30 (i) una HC que comprende, o se compone de, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23 y una LC que comprende, o se compone de, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 18;

- (ii) una HC que comprende, o se compone de, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52 y una LC que comprende, o se compone de, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 49;
- 5 (iii) una HC que comprende, o se compone de, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 69 y una LC que comprende, o se compone de, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 64;
- (iv) una HC que comprende, o se compone de, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 75 y una LC que comprende, o se compone de, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72.
- 10 (v) una HC que comprende, o se compone de, una secuencia de aminoácidos al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NO: 23 y una LC que comprende, o se compone de, una secuencia de aminoácidos al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NO: 18;
- 15 (vi) una HC que comprende, o se compone de, una secuencia de aminoácidos al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NO: 52 y una LC que comprende, o se compone de, una secuencia de aminoácidos al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NO: 49;
- 20 (vii) una HC que comprende, o se compone de, una secuencia de aminoácidos al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NO: 69 y una LC que comprende, o se compone de, una secuencia de aminoácidos al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NO: 64; o
- 25 (viii) una HC que comprende, o se compone de, una secuencia de aminoácidos al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NO: 75 y una LC que comprende, o se compone de,
- 30

una secuencia de aminoácidos al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NO: 72.

27. Un anticuerpo aislado que comprende:

- 5 (i) una HC que comprende, o se compone de, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 75 y una LC que comprende, o se compone de, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72 o
- 10 (ii) una HC que comprende, o se compone de, una secuencia de aminoácidos al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NO: 75 y una LC que comprende, o se compone de, una secuencia de aminoácidos al menos 90%, al menos 91%, al menos 92%, al menos 93%, al menos 94%, al menos 95%, al menos 96%, al menos 97%, al menos 98%, al menos 99%, o 100% idéntica a SEQ ID NO: 72.

15 28. Un anticuerpo aislado que se une a BMP9, en donde el anticuerpo se une a un epítipo en BMP9 que comprende uno o más residuos de aminoácidos seleccionados del grupo integrado por Ala28, Pro29, Ser83, Leu85, Met90, Val92, Pro93, Leu95, y Tyr97 of SEQ ID NO: 79.

20 29. El anticuerpo aislado de la reivindicación 28, en donde el anticuerpo se une a Ala28, Pro29, Ser83, Leu85, Met90, Val92, Pro93, Leu95, y Tyr97 of SEQ ID NO: 79.

30. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 28-29, en donde el anticuerpo además se une a uno o más residuos de aminoácidos que se seleccionan del grupo integrado por Pro81, Tyr86, Asp88, Asp89, Thr94, Lys96, His98, Tyr99, y Glu100 of SEQ ID NO: 79.

25 31. El anticuerpo aislado de la reivindicación 30, en donde el anticuerpo se une a Pro81, Tyr86, Asp88, Asp89, Thr94, Lys96, His98, Tyr99, y Glu100 de SEQ ID NO: 79.

32. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 28-31, en donde el anticuerpo además se une a uno o más residuos de aminoácidos que se seleccionan del grupo integrado por Ile27, Lys30, y Glu31 de SEQ ID NO: 79.

33. El anticuerpo aislado de la reivindicación 32, en donde el anticuerpo se une a Ile27, Lys30, y Glu31 de SEQ ID NO: 79.

34. Un anticuerpo aislado que se une a BMP9, en donde el anticuerpo se une a un epítipo en BMP9 que comprende uno o más residuos de aminoácidos seleccionados del grupo
5 integrado por Ile27, Ala28, Pro29, Lys30, Glu31, Tyr32, Ser80, Pro81, Ile82, Ser83, Val84, Leu85, Tyr86, Asp88, Asp89, Met90, Val92, Pro93, Thr94, Leu95, Lys96, Tyr97, His98, Tyr99, y Glu100 de SEQ ID NO: 79.

35. Un anticuerpo aislado que se une a BMP9, en donde el anticuerpo se une a un epítipo en BMP9 que comprende Ile27, Ala28, Pro29, Lys30, Glu31, Tyr32, Ser80, Pro81, Ile82,
10 Ser83, Val84, Leu85, Tyr86, Asp88, Asp89, Met90, Val92, Pro93, Thr94, Leu95, Lys96, Tyr97, His98, Tyr99, y Glu100 de SEQ ID NO: 79.

36. Un anticuerpo aislado que se une a BMP9, en donde el anticuerpo se une a un epítipo en BMP9 que comprende uno o más residuos de aminoácidos seleccionados del grupo
15 integrado por Ala28, Pro29, Pro81, Ser83, Leu85, Tyr86, Asp88, Asp89, Met90, Val92, Pro93, Thr94, Leu95, Lys96, Tyr97, His98, Tyr99, y Glu100 de SEQ ID NO: 79.

37. Un anticuerpo aislado que se une a BMP9, en donde el anticuerpo se une a un epítipo en BMP9 que comprende Ala28, Pro29, Pro81, Ser83, Leu85, Tyr86, Asp88, Asp89, Met90, Val92, Pro93, Thr94, Leu95, Lys96, Tyr97, His98, Tyr99, y Glu100 de SEQ ID NO: 79.

38. Un anticuerpo aislado que se une a BMP9, en donde el anticuerpo se une a un epítipo
20 en BMP9 que comprende uno o más residuos de aminoácidos seleccionados del grupo integrado por Arg14, Ile27, Ala28, Pro29, Lys30, Glu31, Ser83, Leu85, Met90, Val92, Pro93, Leu95, y Tyr97 de SEQ ID NO: 79.

39. Un anticuerpo aislado que se une a BMP9, en donde el anticuerpo se une a un epítipo en BMP9 que comprende Arg14, Ile27, Ala28, Pro29, Lys30, Glu31, Ser83, Leu85, Met90,
25 Val92, Pro93, Leu95, y Tyr97 de SEQ ID NO: 79.

40. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 28-39, en donde el epítipo del en BMP9 no comprende residuos de aminoácidos 21-25, 43-60 de SEQ ID NO: 79.

41. El anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-40, en donde el anticuerpo se une a BMP9 humana con una afinidad de aproximadamente 15 pM,

aproximadamente 20 pM, aproximadamente 25 pM, aproximadamente 30 pM,
aproximadamente 35 pM, aproximadamente 40 pM, aproximadamente 45 pM,
aproximadamente 50 pM, aproximadamente 55 pM, aproximadamente 60 pM,
aproximadamente 65 pM, aproximadamente 70 pM, aproximadamente 75 pM
5 aproximadamente 80 pM, aproximadamente 85 pM, aproximadamente 90 pM,
aproximadamente 95 pM, aproximadamente 100 pM, aproximadamente 105 pM,
aproximadamente 110 pM, aproximadamente 115 pM, aproximadamente 120 pM,
aproximadamente 125 pM, aproximadamente 130 pM, aproximadamente 135 pM,
aproximadamente 140 pM, o aproximadamente 150 pM a 37°C según se mide mediante
10 resonancia de plasmón superficial.

42. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 28-31, 34-37, 40-41, en donde el anticuerpo comprende:

- (i) una CDR3 de región variable de cadena pesada (VH) de SEQ ID NO: 26 y una CDR3 de región variable de cadena ligera (VL) de SEQ ID NO: 84;
- 15 (ii) una CDR3 de región variable de cadena pesada (VH) de SEQ ID NO: 26 y una CDR3 de región variable de cadena ligera (VL) de SEQ ID NO: 21; o
- (iii) una CDR3 de región variable de cadena pesada (VH) de SEQ ID NO: 26 y una CDR3 de región variable de cadena ligera (VL) de SEQ ID NO: 67.

43. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-42, en donde el anticuerpo
- 20 (i) se une a BMP9 humana e inhibe la unión de BMP9 humana a un receptor tipo II BMP9 (por ej., BMPRII, ActRIIA o ActRIIB); o
 - (ii) se une a BMP9 humana e inhibe la unión de BMP9 humana a un receptor tipo II BMP9 (por ej., BMPRII, ActRIIA o ActRIIB) e inhibe débilmente la unión de BMP9 humana a un receptor tipo 1 de BMP9 (por ej., ALK1).

- 25 44. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-43, en donde el anticuerpo se une a BMP9 humana e inhibe la unión de BMP9 humana a células endoteliales humanas.

45. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-44, en donde el anticuerpo se une a BMP9 humana pero no se une a otros ligandos de la superfamilia del factor de crecimiento transformante beta (TGF β) humano (por ej., GDF8, GDF11, Activin A, TGF β 1, GDF9 y BMP10).
- 30

46. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-45, en donde el anticuerpo inhibe la actividad de BMP9 medida por la translocación nuclear de fosfo-SMAD1/5/9 en células endoteliales.

47. El anticuerpo aislado de la reivindicación 46, en donde el anticuerpo inhibe actividad de BMP9 humana con una IC₅₀ de aproximadamente 15 pM, aproximadamente 20 pM, aproximadamente 25 pM, aproximadamente 30 pM, aproximadamente 35 pM, aproximadamente 40 pM, aproximadamente 45 pM, aproximadamente 50 pM, aproximadamente 55 pM, aproximadamente 60 pM, aproximadamente 65 pM, aproximadamente 70 pM, aproximadamente 75 pM, aproximadamente 80 pM, aproximadamente 85 pM, aproximadamente 90 pM, aproximadamente 95 pM, aproximadamente 100 pM, aproximadamente 105 pM, aproximadamente 110 pM, aproximadamente 115 pM, aproximadamente 120 pM, aproximadamente 125 pM, aproximadamente 130 pM, aproximadamente 135 pM, aproximadamente 140 pM, aproximadamente 145 pM, aproximadamente 150 pM, aproximadamente 155 pM, aproximadamente 160 pM, aproximadamente 170 pM, aproximadamente 180 pM, aproximadamente 190 pM, aproximadamente 200 pM, aproximadamente 225 pM, aproximadamente 250 pM, aproximadamente 300 pM, aproximadamente 350 pM, aproximadamente 400 pM, aproximadamente 450 pM, aproximadamente 500 pM, aproximadamente 600 pM, aproximadamente 700 pM, aproximadamente 800 pM, aproximadamente 900 pM, aproximadamente 1000 pM, aproximadamente 2 nM, aproximadamente 10 nM, aproximadamente 20 nM, aproximadamente 30 nM, aproximadamente 40 nM, aproximadamente 50 nM, aproximadamente 60 nM, aproximadamente 70 nM, aproximadamente 80 nM, aproximadamente 90 nM o aproximadamente 100 nM.

48. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-47, en donde el anticuerpo inhibe la actividad de BMP9 medida por translocación nuclear de fosfo-SMAD2 en células endoteliales.

49. El anticuerpo aislado de la reivindicación 48, en donde el anticuerpo inhibe la actividad de BMP9 con una IC₅₀ de aproximadamente 10 pM, aproximadamente 15 pM, aproximadamente 17 pM, aproximadamente 20 pM, aproximadamente 25 pM, aproximadamente 30 pM, aproximadamente 35 pM, aproximadamente 40 pM, aproximadamente 50 pM, aproximadamente 60 pM, aproximadamente 70 pM,

aproximadamente 80 pM, aproximadamente 90 pM aproximadamente 100 pM, o aproximadamente 117 pM.

50. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-49, en donde el anticuerpo reduce la presión sistólica del ventrículo derecho en un sujeto en al menos 5%, al menos
5 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, o al menos 70% en comparación con antes de la administración del anticuerpo.

51. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-50, en donde el anticuerpo reduce la hipertrofia del ventrículo derecho en un individuo por al menos 2%, al menos 5%,
10 al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, o al menos 70% en comparación con antes de la administración del anticuerpo.

52. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 50-51, en donde el sujeto es un modelo animal Sugan-Hypoxia de hipertensión arterial pulmonar (HAP).

15 53. Un polinucleótido aislado que codifica el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-52.

54. Un ácido nucleico aislado que codifica la VH, VL, o ambas, de un anticuerpo que se une a BMP9, en donde el ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 85, la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 86, o ambas.

20 55. Un ácido nucleico aislado que codifica la cadena pesada, cadena ligera, o ambas, de un anticuerpo que se une a BMP9, en donde dicho ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 87, la secuencia de ácido nucleico de SEQ ID NO: 88, o ambas.

25 56. Un ácido nucleico aislado que codifica la VH, VL, o ambas, de un anticuerpo que se une a BMP9, en donde dicho ácido nucleico comprende la secuencia de ácido nucleico del inserto del plásmido depositado en la ATCC y que tiene el Número de Acceso PTA-127292, la secuencia del ácido nucleico del inserto del plásmido depositado en la ATCC y que tiene el Número de Acceso PTA-127293, o ambas.

57. Un vector que comprende el polinucleótido de la reivindicación 53 o el ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 54-56.
58. Una células huésped aislada que comprende el polinucleótido de la reivindicación 53 o el ácido nucleico de cualquiera de las reivindicaciones 54-56.
- 5 59. La célula huésped de la reivindicación 58, en donde la célula es una célula de mamífero o una célula de insecto.
60. La célula huésped de la reivindicación 59, en donde la célula huésped es una célula de mamífero seleccionada del grupo integrado por una célula CHO, una célula HEK-293, una células NS0, una célula PER.C6®, o una célula Sp2.0 .
- 10 61. Un método para producir un anticuerpo, que comprende:
cultivar la célula huésped de cualquiera de las reivindicaciones 58-60 bajo condiciones que den como resultado la producción del anticuerpo; y recuperar el anticuerpo.
- 15 62. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-52 y un portador farmacéuticamente aceptable.
- 20 63. La composición farmacéutica de la reivindicación 62, en donde la composición comprende 1,12 mg/mL L-histidina, 2,67 mg/mL L-histidina clorhidrato monohidrato, 85 mg/mL sacarosa, 0,05 mg/mL EDTA disódico dihidrato, y 0,2 mg/mL polisorbato 80 a pH 5,8.
64. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 62-63, en donde la composición comprende 20 mM histidina, 8,5% sacarosa, y 0,02% polisorbato 80, 0,005% EDTA a pH 5,8.
- 25 65. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 62-64, en donde la composición comprende aproximadamente 2 mg/mL, 5 mg/mL, 10 mg/mL, 15 mg/mL, 20 mg/mL, 25 mg/mL, 50 mg/mL, 75 mg/mL, 100 mg/mL, 125 mg/mL, 150 mg/mL, 175 mg/mL, o 200 mg/mL de anticuerpo.
66. La composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 62-65, en donde la composición es adecuada para administración subcutánea (SC) y/o intravenosa (IV).

67. Un método para reducir la expresión o actividad de BMP9 en un individuo, el método comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 62-66 o el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-52.
- 5 68. Un método para tratar la hipertensión en un individuo, el método comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 62-66 o el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-52.
69. El método de la reivindicación 68, en donde la hipertensión es hipertensión pulmonar.
- 10 70. Un método para tratar hipertensión arterial pulmonar (HAP) en un individuo, el método comprende administrar a un individuo que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica de cualquiera de 62-66 o el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-52.
71. El método de cualquiera de las reivindicaciones 68-70, en donde el anticuerpo se
15 administra en combinación con una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más compuestos terapéuticamente activos adicionales o modalidades de tratamiento efectivas para tratar al menos un signo y/o síntoma de la hipertensión, opcionalmente, hipertensión arterial pulmonar.
72. Un anticuerpo aislado de cualquiera de 1-52, o la composición farmacéutica de
20 cualquiera de las reivindicaciones 62-66, para usar como un medicamento.
73. Un anticuerpo aislado de cualquiera de las reivindicaciones 1-52, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 62-66, para usar en el tratamiento de al menos un signo y/o síntoma de la hipertensión, opcionalmente, hipertensión arterial pulmonar.
- 25 74. Uso del anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-52, o la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 62-66, en la fabricación de un medicamento para tratar al menos un signo y/o síntoma de la hipertensión, opcionalmente hipertensión arterial pulmonar.

75. Un método para monitorear la efectividad de una terapia de hipertensión arterial pulmonar (HAP) en un individuo que lo necesita que comprende: (i) administrar una terapia para la HAP al individuo; (ii) determinar el nivel de uno o más biomarcadores en una muestra biológica obtenida del individuo; y (iii) comparar el nivel de uno o más biomarcadores en el

5 paso (ii) con el nivel del mismo de uno o más biomarcadores después de la administración de la terapia para la HAP, en donde un cambio (por ej., una disminución) en el nivel de uno o más biomarcadores después de la administración de la terapia para HAP indica que la terapia es efectiva, y en donde la terapia para la HAP comprende el anticuerpo aislado de cualquiera de 1-52.