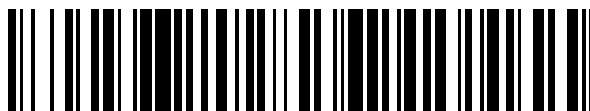


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 583**

51 Int. Cl.:

C07K 16/28 (2006.01)

C07K 14/52 (2006.01)

A61K 47/48 (2006.01)

G01N 33/564 (2006.01)

A61K 49/00 (2006.01)

C07K 14/705 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2001 E 10185185 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2281843**

54 Título: **Anticuerpos que se unen inmuno específicamente a BLYS**

30 Prioridad:

16.06.2000 US 212210 P

17.10.2000 US 240816 P

16.03.2001 US 276248 P

21.03.2001 US 277379 P

25.05.2001 US 293499 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.04.2017

73 Titular/es:

**HUMAN GENOME SCIENCES, INC. (100.0%)
CSC, 2711 Centerville Road, Suite 400
Wilmington, Delaware 19808, US**

72 Inventor/es:

**RUBEN, STEVEN M.;
BARASH, STEVEN C.;
CHOI, GIL H.;
VAUGHAN, TRISTAN y
HILBERT, DAVID**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 609 583 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Anticuerpos que se unen inmuno específicamente a BLyS

Introducción

La presente invención se refiere a anticuerpos humanos o humanizados y moléculas relacionadas que neutralizan a BLyS (Proteína Estimuladora de Linfocitos B). La presente invención se refiere además a composiciones farmacéuticas que comprenden uno o más anticuerpos o fragmentos o variantes de los mismos de la presente invención, o moléculas relacionadas de la presente invención, que se neutralizan a BLyS para su uso en la prevención, tratamiento o mejoría de una enfermedad o trastorno del sistema inmune o cáncer. La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo humano o humanizado o la molécula relacionada de la presente invención. La presente invención se refiere además a la molécula de ácido nucleico que codifica el anticuerpo o humano o humanizado o la molécula relacionada de la presente invención y a un vector que comprende la molécula de ácido nucleico de la presente invención. La presente invención se refiere además a una célula hospedadora que comprende la molécula de ácido nucleico de la presente invención y a una línea celular modificada por ingeniería genética para expresar el anticuerpo humano o humanizado o la molécula relacionada de la presente invención. La presente invención se refiere además a un anticuerpo humano o humanizado o la molécula relacionada de la presente invención que se produce por la célula hospedadora de la presente invención. La presente invención se refiere además a un procedimiento para producir un anticuerpo humano o humanizado que se une a BLyS, que comprende cultivar la célula hospedadora de la presente invención en condiciones en las que la molécula de ácido nucleico de la presente invención se expresa.

Antecedentes de la invención

El estimulador de linfocitos B (BLyS) es un miembro de la superfamilia del factor de necrosis tumoral ("TNF", por sus siglas en inglés) que induce la proliferación y diferenciación de linfocitos B tanto *in vivo* como *in vitro* (Moore y col., Science 285: 260-263 (1999)). BLyS es distinguible de otros factores de crecimiento y diferenciación de linfocitos B tales como IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-13, IL-15, CD40L o CD27L (CD70) por su patrón de expresión de genes y proteínas específico de monocitos y su distribución de receptores y actividad biológica específicos en linfocitos B. La expresión de BLyS no se detecta en linfocitos citolíticos naturales ("NK", por sus siglas en inglés), linfocitos T o linfocitos B, sino que se restringe a células de origen mieloide. La expresión de BLyS en monocitos en reposo está regulada positivamente por interferón gamma (IFN-gamma). El gen que codifica BLyS se ha mapeado en el cromosoma 13q34.

BLyS se expresa como un polipéptido unido a membrana de tipo II de 285 aminoácidos y un polipéptido soluble de 152 aminoácidos (Moore y col., 1999, anteriormente). La forma unida a membrana de BLyS tiene un dominio transmembrana predicho entre los restos aminoacídicos 47 y 73. El extremo NH₂-terminal de la forma soluble de BLyS comienza en la Ala¹³⁴ de la forma unida a membrana de BLyS. Se ha demostrado que el BLyS recombinante soluble induce la proliferación *in vitro* de linfocitos B esplénicos murinos y se une a un receptor de superficie celular en estas células (Moore y col., 1999 anteriormente). Se ha demostrado que la administración de BLyS soluble a ratones da como resultado un aumento en la proporción de linfocitos B CD45R^{mate}, Ly6D^{brillante} (también conocidas como ThB) y un aumento en los niveles de IgM e IgA en suero (Moore y col., 1999, anteriormente). Por lo tanto, BLyS muestra un tropismo de linfocitos B, tanto en su distribución de receptores como en su actividad biológica.

Basándose en su patrón de expresión y en su actividad biológica, se ha sugerido que BLyS está implicado en el intercambio de señales entre linfocitos B y monocitos o su progenie diferenciada. Los patrones de expresión restringidos de receptor y ligando de BLyS sugieren que BLyS puede funcionar como un regulador de respuestas independientes de linfocitos T de forma análoga a la de CD40 y CD40L en la activación de antígeno dependiente de linfocitos T. Como tales, los anticuerpos y moléculas relacionadas que se unen inmuno específicamente a BLyS pueden encontrar utilidad médica, por ejemplo, en el tratamiento de trastornos de linfocitos B asociados a autoinmunidad, neoplasia o síndromes de inmunodeficiencia.

Mukhopadhyay y col. (J. Biol. Chem. 274:15978-81 (1999)) desvela la identificación y caracterización de una citocina, THANK (BLyS), un homólogo de TNF que activa la apoptosis, factor nuclear-κB y quinasa NH₂-terminal C-Jun. Dicho documento desvela además anticuerpos policlonales anti-THANK/BLyS que inhiben la activación de NF-κB inducida por THANK.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un anticuerpo humano o humanizado (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente que consisten en, fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) que neutralizan BLyS, o un fragmento funcional del mismo, en el que el anticuerpo es

- (a) un anticuerpo humano que se une a BLyS en el que el anticuerpo comprende los restos de aminoácidos 26-35, 50-66, 99-112, 163-173, 189-195 y 228-238 de la SEQ ID NO: 2;
- (b) un anticuerpo monoclonal humano o humanizado que inhibe competitivamente la unión del anticuerpo producido por la línea celular que tiene el Número de Depósito ATCC PTA-3239 a BLyS; o
- (c) un anticuerpo monoclonal humano o humanizado que reduce la unión del anticuerpo producido por la línea

celular que tiene el Número de Depósito ATCC PTA-3239 a la Proteína Estimuladora de Linfocitos B mediante un aumento dentro de un intervalo en porcentaje seleccionado del grupo que consiste en:

- 5
- (a) del 50 % hasta el 60 %;
 - (b) del 60 % hasta el 70 %;
 - (c) del 70 % hasta el 80 %;
 - (d) del 80 % hasta el 90 %; y
 - (e) del 90 % hasta el 100 %.

10 En particular, los anticuerpos humanos o humanizados de la presente invención (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente que consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) se unen inmunoespecíficamente a un polipéptido o fragmento polipeptídico de BLYS humano (SEQ ID NO: 3228 y/o 3229) o BLYS expresado en monocitos humanos; BLYS murino (SEQ ID NO: 3230 y/o 3231) o BLYS expresado en monocitos murinos; BLYS de rata (bien las formas solubles como se proporcionan en las SEQ ID NO: 3232, 3233, 3234 y/o 3235 o en una forma asociada a membrana, por ejemplo, en la superficie de monocitos de rata); o BLYS de mono (por ejemplo, los polipéptidos de BLYS de mono de las SEQ ID NO: 3236 y/o 3237, la forma soluble de BLYS de mono o BLYS expresado en monocitos de mono), preferentemente BLYS humano.

15 En una realización, el anticuerpo o el fragmento funcional del mismo de la presente invención tiene una constante de disociación (KD) seleccionada del grupo que consiste en:

- 20
- (a) una constante de disociación (KD) entre 10^{-7} M y 10^{-8} M;
 - (b) una constante de disociación (KD) entre 10^{-8} M y 10^{-9} M;
 - (c) una constante de disociación (KD) entre 10^{-9} M y 10^{-10} M;
 - (d) una constante de disociación (KD) entre 10^{-10} M y 10^{-11} M;
 - (e) una constante de disociación (KD) entre 10^{-11} M y 10^{-12} M; y
 - (f) una constante de disociación (KD) entre 10^{-12} M y 10^{-13} M.

25 En una realización, el anticuerpo o el fragmento funcional del mismo de la presente invención se selecciona del grupo que consiste en:

- 30
- (a) una molécula de inmunoglobulina completa;
 - (b) un scFv;
 - (c) un anticuerpo monoclonal;
 - (d) un anticuerpo quimérico;
 - (e) un fragmento Fab;
 - (f) un fragmento Fab';
 - (g) un F (ab')₂;
 - (h) un Fv; y
 - (i) un Fv unido por enlace disulfuro.

35 En una realización, el anticuerpo o el fragmento funcional del mismo de la presente invención también comprende un dominio constante de inmunoglobulina de cadena pesada seleccionado del grupo que consiste en:

- 40
- (a) un dominio constante de IgM humana;
 - (b) un dominio constante de IgG1 humana;
 - (c) un dominio constante de IgG2 humana;
 - (d) un dominio constante de IgG3 humana;
 - (e) un dominio constante de IgG4 humana; y
 - (f) un dominio constante de IgA humana.

En una realización, el anticuerpo o el fragmento funcional del mismo de la presente invención también comprende un dominio constante de inmunoglobulina de cadena ligera seleccionado del grupo que consiste en:

- 45
- (a) un dominio constante kappa de Ig humana;
 - (b) un dominio constante lambda de Ig humana.

50 En una realización, el anticuerpo o el fragmento funcional del mismo de la presente invención disminuyen o eliminan la capacidad de BLYS o un fragmento funcional de la misma de unirse a su receptor. En un aspecto específico, el receptor es TACI o BCMA. En una realización, el anticuerpo o el fragmento funcional del mismo de la presente invención disminuyen o eliminan la capacidad de BLYS o un fragmento funcional del mismo para estimular la proliferación de linfocitos B. En una realización, el anticuerpo o el fragmento funcional del mismo de la presente invención disminuyen o eliminan la capacidad de BLYS o un fragmento funcional del mismo para estimular la inmunosecreción por los linfocitos B.

55 En una realización, el anticuerpo o el fragmento funcional del mismo de la presente invención se purifican a partir de la línea celular contenida en el Número de Depósito ATCC PTA-3239.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o el fragmento funcional del mismo de la presente invención.

5 La presente invención abarca además composiciones para usar en la prevención, el tratamiento o la mejoría de enfermedades o trastornos asociados a una expresión aberrante de BLYS o el receptor de BLYS o una función inapropiada de BLYS o receptor de BLYS en un animal, preferentemente un mamífero, y más preferentemente un ser humano, comprendiendo dichas composiciones, o alternativamente consistiendo en uno o más anticuerpos de la presente invención (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente que consisten en, fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos de la presente invención) que se unen inmunoespecíficamente a BLYS. La presente invención abarca además el uso de uno o más anticuerpos de la presente invención (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente que consisten en, fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos de la presente invención) para su uso en la prevención, tratamiento o mejoría de enfermedades o trastornos asociados a una expresión aberrante de BLYS o receptor de BLYS, o una función inapropiada de BLYS o receptor de BLYS en un animal, preferentemente un mamífero, y más preferentemente un ser humano.

15 La presente invención se refiere además al uso del anticuerpo o el fragmento funcional del mismo de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad o un del sistema inmune. La presente invención se refiere además al anticuerpo o el fragmento funcional del mismo de la presente invención para usar tratando, previniendo o mejorando una enfermedad o un trastorno del sistema inmune. En una realización, la enfermedad o el trastorno del sistema inmune es una enfermedad o un trastorno autoinmune. En un aspecto específico, la enfermedad o trastorno autoinmune se selecciona del grupo que consiste en:

- 20 (a) Lupus Eritematoso Sistémico;
 (b) Artritis reumatoide;
 (c) Esclerosis múltiple;
 (d) Púrpura Trombocitopénico Idiopático;
 (e) Síndrome de Sjören;
 25 (f) Diabetes; y
 (g) Vasculitis.

En otra realización, la enfermedad o el trastorno del sistema inmune es SIDA.

30 La presente invención se refiere además al uso del anticuerpo o el fragmento funcional del mismo de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para tratar, prevenir o mejorar el rechazo de injerto o de trasplante. La presente invención se refiere además al anticuerpo o el fragmento funcional del mismo de la presente invención para usar tratando, previniendo o mejorando el rechazo de injerto o de trasplante.

35 La presente invención se refiere además al uso del anticuerpo o el fragmento funcional del mismo de la presente invención para la preparación de una composición farmacéutica para tratar, prevenir o mejorar el cáncer. La presente invención se refiere además al anticuerpo o el fragmento funcional del mismo de la presente invención para usar tratando, previniendo o mejorando el cáncer. En un aspecto específico, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en:

- 40 (a) Macroglobulinemia de Waldenstrom;
 (b) Leucemia linfocítica aguda;
 (c) leucemia linfocítica crónica;
 (d) linfoma no de Hodgkin; y
 (e) mieloma múltiple.

45 Las enfermedades y trastornos que pueden prevenirse, tratarse o mejorarse administrando una cantidad eficaz de un anticuerpo de la presente invención también incluyen, pero no se limitan a, trastornos inmunes (por ejemplo, lupus, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, miastenia grave, enfermedad de Hashimoto, púrpura trombocitopénico idiopático, síndrome de Sjören, Diabetes, Vasculitis y SIDA) o cáncer. Las enfermedades y trastornos adicionales que puede imaginarse que se prevengan, traten o mejoren en el contexto de la presente invención son trastornos inflamatorios (por ejemplo, asma, trastornos alérgicos y artritis reumatoide), enfermedades infecciosas (por ejemplo, SIDA), trastornos proliferativos (por ejemplo, leucemia, carcinoma y linfoma) y síndromes de inmunodeficiencia.

50 Usando la tecnología de visualización de fagos, los presentes inventores han identificado moléculas de anticuerpo de cadena sencilla ("scFv") que se unen inmunoespecíficamente a BLYS, incluyendo scFv que se unen inmunoespecíficamente a BLYS soluble, scFv que se unen inmunoespecíficamente a la forma unida a membrana de BLYS y scFv que se unen inmunoespecíficamente tanto a la forma soluble como a la forma unida a membrana de BLYS. También se describen en el presente documento moléculas que comprenden, o alternativamente que consisten en, fragmentos o variantes de estos scFv (por ejemplo, incluyendo dominios VH, CDR de VH, dominios VL o CDR de VL que tienen una secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las mencionadas en la Tabla 1) que se unen inmunoespecíficamente a la forma soluble de BLYS, a la forma unida a membrana de BLYS y/o tanto a la forma soluble como a la forma unida a membrana de BLYS, así como las moléculas de ácido nucleico que codifican estos scFv y/o moléculas.

En particular, la presente invención se refiere a scFV que comprenden, o alternativamente que consisten en, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 como se hace referencia en la Tabla 1 a continuación. La presente invención se refiere además a scFV que se unen inmuno-específicamente tanto a la forma unida a membrana como a la forma soluble de BLYS, comprendiendo dichos scFV, o alternativamente que consisten en, una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 como se hace referencia en la Tabla 1 a continuación.

En una realización, el anticuerpo o el fragmento funcional del mismo de la presente invención (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente que consisten en, fragmentos de anticuerpos o variantes del mismo) que se unen inmuno-específicamente a un polipéptido o fragmento de polipéptido de BLYS que comprende un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos del dominio pesado variable ("VH") a la que se hace referencia en la Tabla, el 1 Clon ID I006D08, a continuación o el dominio ligero variable ("VL") a la que se hace referencia en la Tabla, el 1 Clon ID I006D08. En una realización preferida, los anticuerpos o los fragmentos funcionales de los mismos de la presente invención comprenden un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de un dominio VH contenido en la SEQ ID NO: 2, como se hace referencia en la Tabla 1 a continuación o un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de un dominio VL contenido en la SEQ ID NO: 2, como se hace referencia en la Tabla 1 a continuación.

En una realización preferida, los anticuerpos o los fragmentos funcionales de los mismos de la presente invención comprenden o alternativamente consisten en, un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de un dominio VH y un VL contenidos en el mismo scFv al que se hace referencia en la Tabla 1, Clon ID I006D08. En otra realización preferida, los anticuerpos o los fragmentos funcionales de los mismos de la presente invención comprenden o alternativamente consisten en, el dominio VH y un VL de un único scFv de SEQ ID NO: 2, como se desvela en la Tabla 1. En una realización, el anticuerpo o el fragmento funcional del mismo de la presente invención comprende una secuencia de aminoácidos al menos un 95 % idéntica a los restos de aminoácidos 1-123 y 141-249 de la SEQ ID NO: 2. En una realización, el anticuerpo o el fragmento funcional del mismo de la presente invención comprende los restos de aminoácidos 1-123 y/o 141-249 de la SEQ ID NO: 2.

En otra realización, los anticuerpos de la presente invención (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente, que consisten en, fragmentos de anticuerpos o variantes de los mismos) se unen inmuno-específicamente a un polipéptido o fragmento polipeptídico de BLYS y comprenden el CDR1, el CDR2 y el CDR3 del dominio VL y el CDR1, el CDR2 y el CDR3 del dominio VH del mismo scFv al que se hace referencia en la Tabla 1, Clon ID I006D08.

En una realización, BLYS como se emplea de acuerdo con la presente invención:

- (a) comprende los restos de aminoácidos 1-285 de la SEQ ID NO: 3228;
- (b) comprende los restos de aminoácidos 134-285 de la SEQ ID NO: 3228; o
- (c) comprende un trímero de los restos de aminoácidos 134-285 de la SEQ ID NO: 3228.

En una realización, la BLYS es un homotrímero. En un aspecto específico, el homotrímero de BLYS consiste en la forma madura de BLYS.

La presente invención también proporciona los anticuerpos de la presente invención (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente que consisten en, fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) que: se unen inmuno-específicamente a la forma soluble de BLYS (por ejemplo, un polipéptido que consiste en los aminoácidos 134 - 285 de la SEQ ID NO: 3228); que se unen inmuno-específicamente a la forma unida a membrana de BLYS (por ejemplo, un polipéptido que consiste en los aminoácidos 1 - 285 de la SEQ ID NO: 3228 o un polipéptido de BLYS expresado en la superficie de monocitos); y/o que se unen inmuno-específicamente tanto a la forma soluble como a la forma unida a membrana de BLYS. En una realización preferida, los anticuerpos de la presente invención se unen inmuno-específicamente a la forma soluble de BLYS y comprenden CDR1 del VH, CDR2 del VH, CDR3 del VH, CDR1 del VL, CDR2 del VL y CDR3 del VL correspondientes a un scFv, que se une inmuno-específicamente a la forma soluble de BLYS, Clon ID I006D08. En otra realización preferida, los anticuerpos de la presente invención se unen inmuno-específicamente a la forma unida a membrana de BLYS y comprenden CDR1 del VH, CDR2 del VH, CDR3 del VH, CDR1 del VL, CDR2 del VL y CDR3 del VL correspondientes a un scFv, que se une inmuno-específicamente a la forma unida a membrana de BLYS, Clon ID I006D08. En otra realización preferida más, los anticuerpos de la presente invención se unen inmuno-específicamente a la forma soluble y a la forma unida a membrana de BLYS y comprenden CDR1 del VH, CDR2 del VH, CDR3 del VH, CDR1 del VL, CDR2 del VL y CDR3 del VL correspondientes a uno o más scFv, que se unen inmuno-específicamente a la forma soluble y a la forma unida a membrana de BLYS, Clon ID I006D08.

Un dominio VH de una secuencia de aminoácidos desvelada en el presente documento puede combinarse con un dominio VL de una secuencia de aminoácidos desvelada en el presente documento para proporcionar un par VH/VL que represente un sitio de unión a antígeno de un anticuerpo. Similarmente, un dominio VL de una secuencia de aminoácidos desvelada en el presente documento puede combinarse con un dominio VH de una secuencia de aminoácidos desvelada en el presente documento. Además, uno o más CDR desvelados en el presente documento pueden tomarse de un dominio VH o VL e incorporarse en un marco adecuado como se analiza a continuación. En una realización, el anticuerpo o el fragmento funcional del mismo de la presente invención (incluyendo moléculas

que comprenden, o alternativamente que consisten en, fragmentos de anticuerpos o variantes de los mismos (incluyendo derivados)) que comprenden dominios VH, dominios VL y/o CDR descritos en el presente documento, se unen inmuno-específicamente a BLYS (por ejemplo, BLYS soluble y BLYS unido a membrana) y pueden ensayarse de forma rutinaria para la unión inmuno-específica a BLYS usando procedimientos conocidos en la técnica, tales como, por ejemplo, los inmunoensayos desvelados a continuación. Los anticuerpos y los fragmentos o las variantes (incluyendo derivados) de anticuerpos de la presente invención pueden incluir, por ejemplo, una o más alteraciones de la secuencia de aminoácidos (adición, delección, sustitución y/o inserción de un resto de aminoácido). Estas alteraciones pueden realizarse en una o más regiones marco y/o uno o más CDR. Los anticuerpos de la presente invención (incluyendo fragmentos de anticuerpos, y variantes y derivados de los mismos) pueden fabricarse rutinariamente mediante procedimientos conocidos en la técnica.

La presente invención también proporciona paneles de anticuerpos (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente que consisten en fragmentos o variantes de anticuerpo) en los que los miembros del panel corresponden a uno, dos, tres, cuatro, cinco, diez, quince, veinte o más anticuerpos diferentes de la presente invención (por ejemplo, anticuerpos completos, Fab, fragmentos F(ab')₂, fragmentos Fd, Fv unidos por enlaces disulfuro (sdFv), anticuerpos antiidiotípicos (anti-Id) y scFv). La presente invención proporciona además mezclas de anticuerpos, en las que la mezcla corresponde a uno, dos, tres, cuatro, cinco, diez, quince, veinte o más anticuerpos diferentes de la presente invención (por ejemplo, anticuerpos completos, Fab, fragmentos F(ab')₂, fragmentos Fd, Fv unidos por enlaces disulfuro (sdFv), anticuerpos antiidiotípicos (anti-Id) y scFv)). La presente invención también proporciona composiciones que comprenden, o alternativamente consisten en uno, dos, tres, cuatro, cinco, diez, quince, veinte o más anticuerpos de la presente invención (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos). Una composición de la presente invención puede comprender, o alternativamente consistir en uno, dos, tres, cuatro, cinco, diez, quince, veinte o más secuencias de aminoácidos de uno o más anticuerpos de la presente invención o fragmentos o variantes de los mismos de la presente invención. Alternativamente, una composición de la presente invención puede comprender, o alternativamente consistir en, moléculas de ácido nucleico que codifican uno o más anticuerpos de la presente invención.

La presente invención también proporciona proteínas de fusión que comprenden un anticuerpo (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en, fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) de la presente invención y un polipéptido heterólogo (es decir, un polipéptido no relacionado con un anticuerpo o dominio de anticuerpo). Las moléculas de ácido nucleico que codifican estas proteínas de fusión también se incluyen en la presente invención. Una composición de la presente invención puede comprender, o alternativamente consistir en, una, dos, tres, cuatro, cinco, diez, quince, veinte o más proteínas de fusión de la presente invención. Alternativamente, una composición de la presente invención puede comprender, o alternativamente consistir en moléculas de ácido nucleico que codifican una, dos, tres, cuatro, cinco, diez, quince, veinte o más proteínas de fusión de la presente invención.

La presente invención también proporciona una molécula de ácido nucleico, generalmente aislada, que codifica un anticuerpo o fragmentos funcionales del mismo (incluyendo moléculas tales como scFv, que comprenden, o alternativamente consisten en, un fragmento de anticuerpo o variante del mismo) de la presente invención. La presente invención también se refiere a un vector que comprende la molécula de ácido nucleico de la presente invención. En una realización, el vector de la presente invención también comprende una secuencia de nucleótido que regula la expresión del anticuerpo o los fragmentos funcionales del mismo codificada por la molécula de ácido nucleico. La presente invención también proporciona una célula hospedadora que comprende la molécula de ácido nucleico o el vector de la presente invención. La presente invención también proporciona una célula hospedadora transformada con una molécula de ácido nucleico de la presente invención y progenie de la misma. La presente invención se refiere además a una línea celular modificada por ingeniería genética para expresar el anticuerpo de la presente invención. La presente invención también proporciona un procedimiento para la producción de un anticuerpo (incluyendo una molécula que comprende, o alternativamente que consiste en, un fragmento de anticuerpo o variante del mismo) de la presente invención. En particular, la presente invención se refiere a un procedimiento para producir un anticuerpo que se une a BLYS, que comprende cultivar la célula hospedadora de la presente invención en condiciones en las que dicha molécula de ácido nucleico de la presente invención se exprese. En una realización, el anticuerpo se produce por la célula hospedadora de la presente invención. La presente invención proporciona además un procedimiento de expresión de un anticuerpo (incluyendo una molécula que comprende, o alternativamente que consiste en un fragmento de anticuerpo o variante del mismo) de la presente invención a partir de una molécula de ácido nucleico. Estos y otros aspectos de la presente invención se describen en más detalle a continuación.

En realizaciones específicas, la presente invención abarca composiciones (por ejemplo, anticuerpos antagonistas anti-BLYS) para su uso en la prevención, tratamiento o mejoría de enfermedades o trastornos asociados a hipergammaglobulinemia (por ejemplo, SIDA, enfermedades autoinmunes y algunos síndromes de inmunodeficiencia), comprendiendo dichas composiciones los anticuerpos o los fragmentos funcionales de los mismos de la presente invención. En otras realizaciones específicas, la presente invención abarca composiciones (por ejemplo, anticuerpos agonistas anti-BLYS) para su uso en la prevención, tratamiento o mejoría de enfermedades o trastornos asociados a hipogammaglobulinemia (por ejemplo, un síndrome de inmunodeficiencia), comprendiendo dichas composiciones los anticuerpos o los fragmentos funcionales de los mismos de la presente

invención.

DEFINICIONES

El término "anticuerpo", como se usa en el presente documento, se refiere a moléculas de inmunoglobulina y porciones inmunológicamente activas de moléculas de inmunoglobulina, es decir, moléculas que contienen un sitio de unión a antígeno que se une inmunoespecíficamente a un antígeno. Como tal, el término anticuerpo incluye, no solo moléculas de anticuerpo completas, sino también fragmentos de anticuerpo, así como variantes (incluyendo derivados) de anticuerpos y fragmentos de anticuerpo. Los ejemplos de moléculas que se describen mediante el término "anticuerpo" en el presente documento incluyen, pero no se limitan a: Fv de cadena sencilla (scFv), fragmentos Fab, fragmentos Fab', F(ab')₂, Fv unidos por enlaces disulfuro (sdFv), Fv y fragmentos que comprenden, o alternativamente consisten en un dominio VL o VH. La expresión "Fv de cadena sencilla" o "scFv", como se usa en el presente documento, se refiere a un polipéptido que comprende un dominio VL de anticuerpo unido a un dominio VH de un anticuerpo. Los anticuerpos que se unen inmunoespecíficamente a BLYS pueden tener reactividad cruzada con otros antígenos. Preferentemente, los anticuerpos que se unen inmunoespecíficamente a BLYS no presentan reactividad cruzada con otros antígenos. Los anticuerpos que se unen inmunoespecíficamente a BLYS pueden identificarse, por ejemplo, mediante inmunoensayos u otras técnicas conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, los inmunoensayos descritos en los Ejemplos a continuación.

Los anticuerpos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos monoclonales, multiespecíficos, humanos o quiméricos, de cadena sencilla, fragmentos Fab, fragmentos F(ab'), anticuerpos antiidiotípicos (anti-Id) (incluyendo, por ejemplo, anticuerpos anti-Id contra anticuerpos de la presente invención) y fragmentos de unión a epítipo de cualquiera de los anteriores. Las moléculas de inmunoglobulina de la presente invención pueden ser de cualquier tipo (por ejemplo, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA e IgY), clase (por ejemplo, IgG₁, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₄ e IgA₂) o subclase de molécula de inmunoglobulina.

Un anticuerpo de la presente invención "que se une a la forma soluble de BLYS" es uno que se une a la forma soluble de 152 aminoácidos de la proteína BLYS (aminoácidos 134-285 de la SEQ ID NO: 3228). En realizaciones específicas de la presente invención, un anticuerpo de la presente invención "que se une a la forma soluble de BLYS" no se une también a la forma unida a membrana o asociada a membrana de BLYS. Los ensayos que miden la unión a la forma soluble de BLYS incluyen, pero no se limitan a, el ensayo de inhibición de la unión a receptor o la captura de BLYS soluble a partir de una solución, como se describen en los Ejemplos 8 y 9.

Un anticuerpo de la presente invención "que se une a la forma unida a membrana de BLYS" es uno que se une a la proteína BLYS asociada a membrana (no escindida). En realizaciones específicas de la presente invención, un anticuerpo de la presente invención "que se une a la forma unida a membrana de BLYS" no se une también a la forma soluble de BLYS. La unión a BLYS marcado con HIS (como se describe en el presente documento) en un ELISA es un indicador de que un anticuerpo se une a la forma unida a membrana de BLYS, pero no debería confiarse en la misma como prueba de la especificidad por la forma unida a membrana de BLYS. Los ensayos en los que puede confiarse como prueba de la especificidad de un anticuerpo por BLYS unido a membrana incluyen, pero no se limitan a, la unión a membranas plasmáticas que expresan BLYS que se describe en el Ejemplo 2. Un anticuerpo de la presente invención "que se une tanto a la forma soluble como a la forma unida a membrana de BLYS" es uno que se une tanto a la forma unida a membrana como a la forma soluble de BLYS.

El término "variante" como se usa en el presente documento, se refiere a un polipéptido que posee una función idéntica o similar a la de un polipéptido de BLYS, un fragmento de BLYS, un anticuerpo anti-BLYS o fragmento de anticuerpo del mismo, pero que no comprende necesariamente una secuencia de aminoácidos idéntica o similar a un polipéptido de BLYS, un fragmento de BLYS, un anticuerpo anti-BLYS o fragmento de anticuerpo del mismo, o posee una estructura idéntica o similar a la de un polipéptido de BLYS, un fragmento de BLYS, un anticuerpo anti-BLYS o fragmento de anticuerpo del mismo. Una variante que tiene un aminoácido similar se refiere a un polipéptido que cumple al menos uno de los siguientes: (a) un polipéptido que comprende, o alternativamente consiste en una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 % o al menos un 99 % con la secuencia de aminoácidos de un polipéptido de BLYS, un fragmento de BLYS, un anticuerpo anti-BLYS o fragmento de anticuerpo del mismo (incluyendo un dominio VH, VHCDR, dominio VL o VLCDR que tiene una secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las mencionadas en la Tabla 1) descrito en el presente documento; (b) un polipéptido codificado por una secuencia de nucleótidos, cuya secuencia complementaria híbrida en condiciones rigurosas con una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de BLYS (por ejemplo, la SEQ ID NO: 3228), un fragmento de BLYS, un anticuerpo anti-BLYS o fragmento de anticuerpo del mismo (incluyendo un dominio VH, VHCDR, dominio VL o VLCDR que tiene una secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las mencionadas en la Tabla 1), descrito en el presente documento, de al menos 5 restos aminoacídicos, al menos 10 restos aminoacídicos, al menos 15 restos aminoacídicos, al menos 20 restos aminoacídicos, al menos 25 restos aminoacídicos, al menos 30 restos aminoacídicos, al menos 40 restos aminoacídicos, al menos 50 restos aminoacídicos, al menos 60 restos aminoacídicos, al menos 70 restos aminoacídicos, al menos 80 restos aminoacídicos, al menos 90 restos aminoacídicos, al menos 100 restos aminoacídicos, al menos 125 restos aminoacídicos o al menos 150 restos aminoacídicos; y (c) un polipéptido codificado por una secuencia de

nucleótidos que tiene una identidad de al menos un 30 %, al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 % o al menos un 99 % con la secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido de BLYS, un fragmento de BLYS, un anticuerpo anti-BLYS o un fragmento de anticuerpo del mismo (incluyendo un dominio VH, VHCDR, dominio VL o VLCDR que tiene una secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las mencionadas en la Tabla 1), descrito en el presente documento. Un polipéptido con una estructura similar a un polipéptido de BLYS, un fragmento de BLYS, un anticuerpo anti-BLYS o fragmento de anticuerpo del mismo, descrito en el presente documento se refiere a un polipéptido que tiene una estructura secundaria, terciaria o cuaternaria similar a la de un polipéptido de BLYS, un fragmento de BLYS, un anticuerpo anti-BLYS o fragmento de anticuerpo del mismo, descrito en el presente documento. La estructura de un polipéptido puede determinarse por procedimientos conocidos por los expertos en la materia, incluyendo, pero sin limitación, cristalografía de rayos X, resonancia magnética nuclear y microscopía electrónica cristalográfica.

Para determinar el porcentaje de identidad de dos secuencias de aminoácidos o de dos secuencias de ácido nucleico, las secuencias se alinean con el fin de una comparación óptima (por ejemplo, pueden introducirse huecos en la secuencia de una primera secuencia de aminoácidos o de ácido nucleico para un alineamiento óptimo con una segunda secuencia de aminoácidos o de ácido nucleico). Los restos aminoacídicos o nucleótidos en posiciones aminoacídicas o posiciones de nucleótidos correspondientes se comparan entonces. Cuando una posición en la primera secuencia está ocupada por el mismo resto aminoacídico o nucleótido en la posición correspondiente en la segunda secuencia, entonces las moléculas son idénticas en esa posición. El porcentaje de identidad entre las dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas compartidas por las secuencias (es decir, % de identidad = número de posiciones superpuestas idénticas/número total de posiciones x 100 %). En una realización, las dos secuencias son de la misma longitud.

La determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias puede lograrse usando un algoritmo matemático conocido por los expertos en la materia. Un ejemplo de un algoritmo matemático para comparar dos secuencias es el algoritmo de Karlin y Altschul Proc. Natl. Acad. Sei. EE.UU. 87: 2264-2268 (1990), modificado como en Karlin y Altschul Proc. Natl. Acad. Sei. EE.UU. 90: 5873-5877 (1993). Los programas BLASTn y BLASTx de Altschul, y col. J. Mol. Biol. 215: 403-410 (1990) han incorporado dicho algoritmo. Pueden realizarse búsquedas en BLAST Nucleotide con el programa BLASTn, puntuación = 100, longitud de palabra = 12 para obtener secuencias de nucleótidos homólogas a moléculas de ácido nucleico de la presente invención. Pueden realizarse búsquedas en BLAST Protein con el programa RT ASTx, puntuación = 50, longitud de palabra = para obtener secuencias de aminoácidos homólogas a moléculas proteicas de la presente invención. Para obtener alineamientos con huecos con fines comparativos, puede utilizarse Gapped BLAST como se describe en Altschul y col. Nucleic Acids Res. 25: 3389-3402 (1997). Alternativamente, puede usarse PSI-BLAST para realizar una búsqueda iterativa que detecte relaciones distantes entre moléculas (ídem). Cuando se utilizan los programas BLAST, Gapped BLAST y PSI-BLAST pueden usarse los parámetros por defecto de los programas respectivos (por ejemplo, BLASTx y BLASTn). (Véase <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>).

Otro ejemplo de un algoritmo matemático utilizado para la comparación de secuencias es el algoritmo de Myers y Miller, CABIOS (1989). El programa ALIGN (versión 2.0) que es parte del paquete de software de alineamiento de secuencias GCG ha incorporado dicho algoritmo. Otros algoritmos para análisis de secuencia conocidos en la técnica incluyen ADVANCE y ADAM, como se describen en Torellis y Robotti Comput. Appl. Biosci., 10: 3-5(1994); y FASTA, descrito en Pearsons y Lipman Proc. Natl. Acad. Sei. 85: 2444-8(1988). Dentro de FASTA, la ktup es una opción de control que ajusta la sensibilidad y velocidad de la búsqueda.

El término "derivado", como se usa en el presente documento, se refiere a un polipéptido variante de la presente invención que comprende, o alternativamente consiste en una secuencia de aminoácidos de un polipéptido de BLYS, un fragmento de BLYS o un anticuerpo de la presente invención que se une inmunoespecíficamente a BLYS, que se ha alterado mediante la introducción de sustituciones, deleciones o adiciones de restos aminoacídicos. El término "derivado", como se usa en el presente documento, también se refiere a un polipéptido de BLYS, un fragmento de BLYS, un anticuerpo que se une inmunoespecíficamente a BLYS, que se ha modificado, por ejemplo, mediante la unión covalente de cualquier tipo de molécula al polipéptido. Por ejemplo, pero no a modo de limitación, un polipéptido de BLYS, un fragmento de BLYS o un anticuerpo anti-BLYS puede modificarse, por ejemplo, por glucosilación, acetilación, pegilación, fosforilación, amidación, derivatización mediante grupos protectores/de bloqueo conocidos, escisión proteolítica, unión a un ligando celular u otra proteína, etc. Un derivado de un polipéptido de BLYS, un fragmento de BLYS o un anticuerpo anti-BLYS puede modificarse mediante modificaciones químicas usando técnicas conocidas por los expertos en la materia, incluyendo, pero sin limitación, escisión química específica, acetilación, formilación, síntesis metabólica de tunicamicina, etc. Además, un derivado de un polipéptido de BLYS, un fragmento de BLYS o un anticuerpo anti-BLYS puede contener uno o más aminoácidos no clásicos. Un derivado polipeptídico posee una función idéntica o similar a la de un polipéptido de BLYS, un fragmento de BLYS, o un anticuerpo anti-BLYS descrito en el presente documento.

El término "epítomos" como se usa en el presente documento se refiere a porciones de BLYS que tienen actividad antigénica o inmunogénica en un animal, preferentemente un mamífero. Un epítomo que tiene actividad inmunogénica es una porción de BLYS que genera una respuesta de anticuerpos en un animal. Un epítomo que tiene actividad antigénica es una porción de BLYS a la que se une inmunoespecíficamente un anticuerpo según se

determina por cualquier procedimiento conocido en la técnica, por ejemplo, mediante los inmunoensayos descritos en el presente documento. Los epítomos antigénicos no tienen que ser necesariamente inmunogénicos.

El término "fragmento", como se usa en el presente documento, se refiere a un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos de al menos 5 restos aminoácidos, al menos 10 restos aminoácidos, al menos 15 restos aminoácidos, al menos 20 restos aminoácidos, al menos 25 restos aminoácidos, al menos 30 restos aminoácidos, al menos 35 restos aminoácidos, al menos 40 restos aminoácidos, al menos 45 restos aminoácidos, al menos 50 restos aminoácidos, al menos 60 restos aminoácidos, al menos 70 restos aminoácidos, al menos 80 restos aminoácidos, al menos 90 restos aminoácidos, al menos 100 restos aminoácidos, al menos 125 restos aminoácidos, al menos 150 restos aminoácidos al menos 175 restos aminoácidos, al menos 200 restos aminoácidos o al menos 250 restos aminoácidos de la secuencia de aminoácidos de BLYS, o un anticuerpo anti-BLYS (incluyendo moléculas tales como scFv, que comprenden, o alternativamente consisten en, fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos), que se une inmunoespecíficamente a BLYS, en el que dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo se une a BLYS y comprende los restos aminoácidos 1-123 y 141-249 de la SEQ ID NO: 327.

La expresión "proteína de fusión", como se usa en el presente documento, se refiere a un polipéptido que comprende, o alternativamente consiste en, una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo anti-BLYS de la presente invención y una secuencia de aminoácidos de un polipéptido heterólogo (es decir, un polipéptido no relacionado con un anticuerpo o dominio de anticuerpo).

La expresión "célula hospedadora", como se usa en el presente documento, se refiere a la célula objeto particular transfectada con una molécula de ácido nucleico y a la progenie o progenie potencial de dicha célula. La progenie puede no ser idéntica a la célula parental transfectada con la molécula de ácido nucleico debido a mutaciones o influencias ambientales que puedan producirse en generaciones sucesivas o a la integración de la molécula de ácido nucleico en el genoma de la célula hospedadora.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Resultados de ELISA para tres scFv, I006E07, I008D05 y I016F04, que se unen inmunoespecíficamente a membranas de U937 pero que no se unen a ni presentan reactividad cruzada con TNF-alfa o BSA.

Figura 2. Los resultados para tres scFv, I016H07, I001C09 y I018D07, en un ensayo de inhibición de receptor.

Figura 3. Resultados de ELISA para dos scFv (I022D01 y I031F02) que demuestran su capacidad para unirse a BLYS humano y presentar reactividad cruzada con BLYS de ratón, pero no unirse a o presentar reactividad cruzada con otros antígenos de la familia de ligandos del TNF.

Figura 4. Resultados de ELISA para tres scFv (I031F09, I050A12 y I051C04) que se unen a membranas plasmáticas de U937 cuando se usa BLYS o TNF-alfa como competidor.

Figura 5. Análisis cinético del anticuerpo scFv I003C02. Se muestran una serie de diluciones de I003C02 de 3 nM a 825 nM. Las curvas de asociación y disociación se generaron usando un software BIAcore 2000 y BIAevaluation 3.0.

Figura 6. Se muestran las curvas de titulación típicas para dos anticuerpos scFv (I007F11 y I050A07) en la Figura 6. El BLYS no marcado competía por la unión a su receptor con un valor de CI_{50} de 0,8 nM. Los valores de CI_{50} para I007F11 y I050A07 son de 7,9 nM y 17,1 nM, respectivamente. El ensayo se realizó por triplicado y se muestran las barras de los errores típicos.

Figura 7. Resultados de ELISA para tres clones de scFv (I074B12, I075F12 y I075A02) que se unen inmunoespecíficamente a BLYS inmovilizado pero no a membranas plasmáticas de U937, TNF-alfa o BSA. Como control, también se muestra en la Figura 7 un anticuerpo de fago que reconoce el TNF-alfa.

Figura 8. Los resultados para dos scFv (I025B09 y I026C04) en un ensayo de inhibición de receptor.

Figura 9. Resultados de ELISA para dos clones de scFv (I067F05 y I078D02) que demuestran su capacidad para unirse a BLYS humano inmovilizado y presentar reactividad cruzada con BLYS de ratón inmovilizado, pero no para unirse a ni presentar reactividad cruzada con otros antígenos de la familia de ligandos del TNF.

Como control, también se muestra en la Figura 7 un anticuerpo de fago que reconoce el TNF-alfa.

Figura 10. Análisis cinético del anticuerpo scFv I002A01. Se muestran una serie de diluciones de I002A01 de 3 nM a 1650 nM. Las curvas de asociación y disociación se generaron usando un software BIAcore 2000 y BIAevaluation 3.0.

Figura 11. Se muestran las curvas de titulación típicas para dos scFv, I0068C06 y I074B12, en la Figura 11. El BLYS no marcado competía por la unión a su receptor con un valor de constante de inhibición 50 (CI_{50}) de 0,66 nM. Los valores de CI_{50} para I0068C06 y I074B12 son de 61 nM y 13 nM, respectivamente. El ensayo se realizó por triplicado y se muestran las barras de los errores típicos.

Figura 12. Resultados de ELISA para tres clones (I079C01, I081C10 y I082A02) que demuestran su capacidad para unirse a BLYS marcado con histidina, membranas plasmáticas de U937, pero no unirse a BLYS biotinilado inmovilizado.

Figura 13. Resultados de ELISA para tres scFv (I079B04, I079F08 y I080B01) que se unen a membranas plasmáticas de U937 cuando se usa BLYS marcado con histidina o BLYS biotinilado como competidor.

Figura 14. Se muestra un ejemplo de la sección de disociación de un sensograma típico para 8 scFv en la Figura 14. Se incluyó como control un anticuerpo anti-TNFOC que no reconoce el BLYS. De los 8 scFv ejemplificados, el

I079F06 se identificó para un estudio adicional debido a las cantidades relativamente elevadas de UR unidas a la superficie.

Figura 15. Se muestra un ejemplo típico de las curvas de unión generadas para el anticuerpo scFv I082C03 en la Figura 15. La velocidad de disociación para este clon se calculó como de $2 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$. La afinidad de I082C03 se calculó como de 20 nM, asumiendo una actividad de 100 % del scFv.

Figura 16. Resultados de ELISA para tres scFv (I079B04, I079F08 y I080B01) que se unen a membranas plasmáticas de P388 cuando se usa BLYS marcado con histidina o BLYS biotinilado como competidor.

Descripción detallada de la invención

En el presente documento se describen anticuerpos (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en, fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) que se unen inmuno-específicamente a BLYS o un fragmento o variante de BLYS. En particular, se describen en el presente documento anticuerpos tales como, por ejemplo, Fv de cadena sencilla (scFv) que tienen una secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las SEQ ID NO: 1 - 2128, a las que se hace referencia en la Tabla 1. En particular, en el presente documento se describen anticuerpos que se unen inmuno-específicamente a un polipéptido, un fragmento polipeptídico o variante, o un epítipo de BLYS humano (SEQ ID NO: 3228 y/o 3229) o BLYS expresado en monocitos humanos; BLYS murino (SEQ ID NO: 3230 y/o 3231) o BLYS expresado en monocitos murinos; BLYS de rata (las formas solubles como se proporcionan en las SEQ ID NO: 3232, 3233, 3234 y/o 3235 o en una forma asociada a membrana, por ejemplo, en la superficie de monocitos de rata); o BLYS de mono (por ejemplo, los polipéptidos de BLYS de mono de la SEQ ID NO: 3236 y/o 3237, la forma soluble de BLYS de mono o BLYS expresado en monocitos de mono) (según se determina por inmunoensayos conocidos en la técnica para ensayar la unión específica de antígeno-anticuerpo).

La secuencia polipeptídica mostrada en la SEQ ID NO: 3228 se obtuvo por secuenciación y traducción del ADNc del clon HNEDU15 que se depositó el 22 de octubre de 1996 en la Colección Americana de Cultivos Tipo, 10801 University Boulevard, Manassas, Virginia 20100-2209, y al que se le asignó el N.º de acceso de la ATCC 97768. El clon depositado está contenido en el plásmido pBluescript SK(-) (Stratagene, La Jolla, CA). Los depósitos de la ATCC se realizaron conforme a los términos del Tratado de Budapest sobre el reconocimiento internacional del depósito de microorganismos a los fines del procedimiento en materia de patentes.

La secuencia polipeptídica mostrada en la SEQ ID NO: 3229 se obtuvo por secuenciación y traducción del ADNc del clon HDPMC52, que se depositó el 10 de diciembre de 1998 en la Colección Americana de Cultivos Tipo, y al que se le asignó el N.º de acceso de la ATCC 203518. El clon depositado está contenido en el plásmido pBluescript SK(-) (Stratagene, La Jolla, CA). Los depósitos de la ATCC se realizaron conforme a los términos del Tratado de Budapest sobre el reconocimiento internacional del depósito de microorganismos a los fines del procedimiento en materia de patentes.

Los polipéptidos de BLYS unidos por los anticuerpos descritos en el presente documento pueden estar en monómeros o multímeros (es decir, dímeros, trímeros, tetrámeros y multímeros superiores). Por consiguiente, en el presente documento se describen anticuerpos que se unen a monómeros y multímeros de los polipéptidos de BLYS de la presente invención, su preparación y composiciones (preferentemente composiciones farmacéuticas) que los contienen. Específicamente, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a monómeros, dímeros, trímeros o tetrámeros de BLYS. Adicionalmente, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a al menos dímeros, al menos trímeros o al menos tetrámeros de BLYS.

El BLYS multimérico unido por los anticuerpos descritos en el presente documento puede ser un homómero o heterómero. Un homómero de BLYS se refiere a un multímero que contiene solo polipéptidos de BLYS (incluyendo fragmentos, variantes y proteínas de fusión de BLYS, como se describen en el presente documento). Estos homómeros pueden contener polipéptidos de BLYS que tienen secuencias de aminoácidos idénticas o diferentes. Específicamente, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a un homodímero de BLYS (por ejemplo, que contiene dos polipéptidos de BLYS que tienen secuencias de aminoácidos idénticas o diferentes) o un homotrímero de BLYS (por ejemplo, que contiene tres polipéptidos de BLYS que tienen secuencias de aminoácidos idénticas o diferentes). Preferentemente, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a un homotrímeros de BLYS. Además, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a un multímero de BLYS homomérico que es al menos un homodímero, al menos un homotrímero o al menos un homotetrámero.

El BLYS heteromérico se refiere a un multímero que contiene polipéptidos heterólogos (es decir, polipéptidos de una proteína diferente) además de los polipéptidos de BLYS descritos en el presente documento. Específicamente, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a un heterodímero, un heterotrímero o un heterotetrámero de BLYS. Además, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a un multímero de BLYS heteromérico que es al menos un heterodímero, al menos un heterotrímero o al menos un heterotetrámero. De forma altamente preferible, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a un heterotrímero que comprende tanto polipéptidos de BLYS como polipéptidos de APRIL (SEQ ID NO: 3239; N.º de Acceso GenBank AF046888; Publicación Internacional PCT Número WO97/33902; J. Exp. Med. 188(6):1185-1190) o fragmentos o variantes de los mismos. También de forma altamente preferible, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a un heterotrímero que comprende un polipéptido de BLYS (incluyendo

fragmentos o variantes) y dos polipéptidos de APRIL (incluyendo fragmentos o variantes). También de forma altamente preferible, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a un heterotrímero que comprende dos polipéptidos de BLYS (incluyendo fragmentos o variantes) y un polipéptido de APRIL (incluyendo fragmentos o variantes). En un aspecto adicional no excluyente, los heterómeros unidos por los anticuerpos que se describen en el presente documento contienen una secuencia o secuencias polipeptídicas de ligando de CD40 o un fragmento o fragmentos biológicamente activos o una variante o variantes de las mismas.

Particularmente, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a polipéptidos de BLYS homoméricos, especialmente homotriméricos, en los que los componentes proteicos individuales de los multímeros consisten en la forma madura de BLYS (por ejemplo, los restos aminoacídicos 134-285 de la SEQ ID NO: 3228 o los restos aminoacídicos 134-266 de la SEQ ID NO: 3229) o fragmentos o variantes de la misma. Específicamente, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a polipéptidos de BLYS heteroméricos, especialmente heterotriméricos, tales como un heterotrímero que contiene dos polipéptidos de BLYS y un polipéptido de APRIL o un heterotrímero que contiene un polipéptido de BLYS y dos polipéptidos de APRIL, y en los que los componentes proteicos individuales del heterómero de BLYS consisten en la porción soluble extracelular madura de BLYS (por ejemplo, los restos aminoacídicos 134-285 de la SEQ ID NO: 3228 o los restos aminoacídicos 134-266 de la SEQ ID NO: 3229) o fragmentos o variantes de la misma, o la porción soluble extracelular madura de APRIL (por ejemplo, los restos aminoacídicos 105-250 de la SEQ ID NO: 3239) o fragmentos o variantes de la misma.

Específicamente, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a epítopos conformacionales de una proteína monomérica de BLYS. Específicamente, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a epítopos conformacionales de una proteína multimérica de BLYS, especialmente trimérica. En otros aspectos, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a epítopos conformacionales que surgen de la yuxtaposición de BLYS con un polipéptido heterólogo, como el que podría estar presente cuando BLYS forma heterotrímeros (por ejemplo, con polipéptidos de APRIL (por ejemplo, la SEQ ID NO: 3239) o en proteínas de fusión entre BLYS y un polipéptido heterólogo.

Los multímeros de BLYS unidos por los anticuerpos descritos en el presente documento pueden ser el resultado de asociaciones hidrófobas, hidrófilas, iónicas y/o covalentes y/o pueden unirse indirectamente, por ejemplo, mediante la formación de liposomas. Por lo tanto, en un aspecto, se forman multímeros de BLYS, tales como, por ejemplo, homodímeros u homotriméricos, cuando los polipéptidos que se describen en el presente documento contactan entre sí en solución. En otro aspecto, se forman heteromultímeros de BLYS, tales como, por ejemplo, heterotrímeros de BLYS o heterotetrámeros de BLYS, cuando los polipéptidos que se describen en el presente documento contactan con anticuerpos contra los polipéptidos (incluyendo anticuerpos contra la secuencia polipeptídica heteróloga en una proteína de fusión que se describe en el presente documento) en solución. Se forman multímeros de BLYS por asociaciones covalentes con y/o entre los polipéptidos de BLYS que se describen en el presente documento. Dichas asociaciones covalentes pueden implicar uno o más restos aminoacídicos contenidos en la secuencia polipeptídica (por ejemplo, la enumerada en la SEQ ID NO: 3228 o SEQ ID NO: 3229). En un caso, las asociaciones covalentes son entrecruzamientos entre restos de cisteína localizados dentro de las secuencias polipeptídicas que interaccionan en el polipéptido nativo (es decir, de origen natural). En otro caso, las asociaciones covalentes son la consecuencia de una manipulación química o recombinante. Alternativamente, dichas asociaciones covalentes pueden implicar uno o más restos aminoacídicos contenidos en la secuencia polipeptídica heteróloga en una proteína de fusión de BLYS. En un ejemplo, las asociaciones covalentes son entre la secuencia heteróloga contenida en una proteína de fusión (véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. Número 5.478.925). En un ejemplo específico, las asociaciones covalentes son entre la secuencia heteróloga contenida en una proteína de fusión de BLYS-Fc. En otro ejemplo específico, las asociaciones covalentes de proteínas de fusión de la presente invención son entre una secuencia polipeptídica heteróloga de otro miembro ligando/receptor de la familia del TNF que es capaz de formar multímeros asociados covalentemente, tales como, por ejemplo, la osteoprotegerina (véase, por ejemplo, la Publicación Internacional N.º WO 98/49305). En otro ejemplo específico, las asociaciones covalentes de proteínas de fusión como se describen en el presente documento son entre una secuencia polipeptídica heteróloga de CD40L o un fragmento soluble del mismo. En otro aspecto, dos o más polipéptidos de BLYS se unen a través de enlazadores sintéticos (por ejemplo, enlazadores peptídicos, de carbohidrato o polímeros solubles). Los ejemplos incluyen los enlazadores peptídicos descritos en la Patente de EE.UU. N.º 5.073.627. Pueden producirse proteínas que comprenden múltiples polipéptidos de BLYS separados por enlazadores peptídicos usando la tecnología de ADN recombinante convencional.

En un aspecto, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen inmunoespecíficamente a un polipéptido de BLYS que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3228 o que está codificado por el clon de ADNc contenido en la ATCC N.º 97768, o un polipéptido que comprende una porción (es decir, un fragmento) de los polipéptidos anteriores. También se describe en el presente documento un anticuerpo que se une a un polipéptido de BLYS aislado que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3229 o la secuencia de aminoácidos codificada por el clon de ADNc contenido en la ATCC N.º 203518, o un anticuerpo que se une a un polipéptido que comprende una porción (es decir, fragmento) de los polipéptidos anteriores.

Los anticuerpos que se describen en el presente documento también se unen inmunoespecíficamente a polipéptidos que comprenden, o alternativamente consisten en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3228 codificada por el ADNc contenido en el plásmido que tiene el número de acceso de la ATCC 97768, o codificada por ácidos

nucleicos que hibridan (por ejemplo, en condiciones de hibridación rigurosas) con la secuencia de nucleótidos contenida en el clon depositado. Los anticuerpos de la presente invención también se unen a fragmentos de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3228, codificada por el ADNc contenido en el plásmido que tiene el número de acceso de la ATCC 97768, o codificada por los ácidos nucleicos que hibridan (por ejemplo, en condiciones de hibridación rigurosas) con la secuencia de nucleótidos contenida en el clon depositado.

Adicionalmente, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a polipéptidos que comprenden, o alternativamente consisten en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3229, codificada por el ADNc contenido en el plásmido que tiene el número de acceso de la ATCC 203518, o codificada por ácidos nucleicos que hibridan (por ejemplo, en condiciones de hibridación rigurosas) con la secuencia de nucleótidos contenida en el clon depositado. Los anticuerpos que se describen en el presente documento también se unen a fragmentos de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3229, codificada por el ADNc contenido en el plásmido que tiene el número de acceso de la ATCC 203518, o codificada por ácidos nucleicos que hibridan (por ejemplo, en condiciones de hibridación rigurosas) con la secuencia de nucleótidos contenida en el clon depositado.

Además, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a polipéptidos o fragmentos polipeptídicos que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia de aminoácidos contenida en las SEQ ID NO: 3230 a 3237.

Específicamente, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen inmuno-específicamente a fragmentos polipeptídicos, incluyendo polipéptidos que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia de aminoácidos contenida en la SEQ ID NO: 3228, codificada por el ADNc contenido en el clon depositado, o codificada por ácidos nucleicos que hibridan (por ejemplo, en condiciones de hibridación rigurosas) con la secuencia de nucleótidos contenida en el clon depositado. Los fragmentos proteicos pueden ser "independientes" o estar comprendidos dentro de un polipéptido de mayor tamaño, del que el fragmento constituye una parte o región, más preferentemente como una sola región continua. Los ejemplos representativos de fragmentos polipeptídicos que pueden unirse por los anticuerpos de la presente invención incluyen, por ejemplo, fragmentos que comprenden, o alternativamente consisten en aproximadamente los restos aminoácidos: 1 a 50, 51 a 100, 101 a 150, 151 a 200, 201 a 250 y/o 251 a 285 de la SEQ ID NO: 3228. Además, los fragmentos polipeptídicos pueden tener una longitud de al menos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 175 o 200 aminoácidos.

Específicamente, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a fragmentos polipeptídicos que comprenden, o alternativamente consisten en los restos aminoácidos: 1-46, 31-44, 47-72, 73-285, 73-83, 94-102, 148-152, 166-181, 185-209, 210-221, 226-237, 244-249, 253-265 y/o 277-285 de la SEQ ID NO: 3228.

Un experto en la materia reconocerá que las mutaciones dirigidas a regiones de un polipéptido de BLYS de SEQ ID NO: 3228 que incluyen la inserción de diecinueve restos aminoácidos que no se encuentra en la secuencia polipeptídica de BLYS de SEQ ID NO: 3229 (es decir, los restos aminoácidos Val-142 a Lys-160 de la secuencia de SEQ ID NO: 3229) pueden afectar a las actividades biológicas observadas del polipéptido de BLYS. Más específicamente, una lista parcial, no limitante y no excluyente de dichos restos de la secuencia polipeptídica de BLYS a los que pueden dirigirse mutaciones incluye los restos aminoácidos siguientes de la secuencia polipeptídica de BLYS, como se muestra en la SEQ ID NO: 3228: V-142; T-143; Q-144; D-145; C-146; L-147; Q-148; L-149; I-150; A-151; D-152; S-153; E-154; T-155; P-156; T-157; I-158; Q-159; y K-160. Específicamente, se contemplan los anticuerpos que se describen en el presente documento que se unen a polipéptidos de BLYS que tienen una o más mutaciones en la región de V-142 a K-160 de la SEQ ID NO: 3228.

Los fragmentos polipeptídicos pueden ser "independientes" o estar comprendidos dentro de un polipéptido más grande, del que el fragmento constituye una parte o región, más preferentemente como una sola región continua. Los ejemplos representativos de fragmentos polipeptídicos que pueden unirse por anticuerpos de la presente invención incluyen, por ejemplo, fragmentos que comprenden, o alternativamente consisten en aproximadamente los restos aminoácidos: 1 a 15, 16-30, 31-46, 47-55, 56-72, 73-104, 105-163, 163-188, 186-210 y 210-284 de la secuencia de aminoácidos descrita en la SEQ ID NO: 3228. Los ejemplos representativos adicionales de fragmentos polipeptídicos que pueden unirse por anticuerpos de la presente invención incluyen, por ejemplo, fragmentos que comprenden, o alternativamente consisten en aproximadamente los restos aminoácidos: 1 a 143, 1-150, 47-143, 47-150, 73-143, 73-150, 100-150, 140-145, 142-148, 140-150, 140-200, 140-225 y 140-266 de la secuencia de aminoácidos descrita en la SEQ ID NO: 3229. Además, los fragmentos polipeptídicos que pueden unirse por anticuerpos de la presente invención pueden tener una longitud de al menos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 175 o 200 aminoácidos. En este contexto, "aproximadamente" se refiere a los intervalos particularmente enumerados y a intervalos mayores o menores por varios, unos pocos, 5, 4, 3, 2 o 1 restos aminoácidos en cualquiera o ambos extremos amino- y carboxi-terminales.

También se describen en el presente documento anticuerpos que se unen a fragmentos polipeptídicos que comprenden, o alternativamente consisten en el dominio intracelular predicho de BLYS (por ejemplo, los restos aminoácidos 1-46 de la SEQ ID NO: 3228), el dominio transmembrana predicho de BLYS (por ejemplo, los restos aminoácidos 47-72 de la SEQ ID NO: 3228), el dominio extracelular predicho de BLYS (por ejemplo, los restos aminoácidos 73-285 de la SEQ ID NO: 3228), el dominio extracelular soluble maduro de BLYS (por ejemplo, los restos aminoácidos 134-285 de la SEQ ID NO: 3228), el dominio conservado de TNF predicho de BLYS (por

ejemplo, los aminoácidos 191 a 284 de la SEQ ID NO: 3228) y un polipéptido que comprende, o como alternativa consiste en el dominio intracelular predicho fusionado al dominio extracelular predicho de BLYS (los restos aminoacídicos 1-46 fusionados a los restos aminoacídicos 73-285 de la SEQ ID NO: 3228).

5 Adicionalmente se describen en el presente documento fragmentos polipeptídicos que comprenden, o
alternativamente consisten en el dominio intracelular predicho de BLYS (restos aminoacídicos 1-46 de la SEQ ID NO:
3229), el dominio transmembrana predicho de BLYS (restos aminoacídicos 47-72 de la SEQ ID NO: 3229), el
dominio extracelular predicho de BLYS (restos aminoacídicos 73-266 de la SEQ ID NO: 3229), el dominio
conservado de TNF predicho de BLYS (aminoácidos 172 a 265 de la SEQ ID NO: 3229) y un polipéptido que
10 comprende, o alternativamente consiste en el dominio intracelular predicho fusionado al dominio extracelular
predicho de BLYS (los restos aminoacídicos 1-46 fusionados a los restos aminoacídicos 73-266 de la SEQ ID NO:
3229).

Ciertos aspectos adicionales de la presente memoria descriptiva describen anticuerpos que se unen a fragmentos
polipeptídicos que comprenden, o alternativamente consisten en, las regiones de lámina beta plegada predichas de
15 los polipéptidos de BLYS de las SEQ ID NO: 3228 y SEQ ID NO: 3229. Estos fragmentos polipeptídicos que
comprenden las láminas beta plegadas de BLYS comprenden, o alternativamente consisten en, los restos
aminoacídicos Gln-144 a Ala-151, Phe-172 a Lys-173, Ala-177 a Glu-179, Asn-183 a Ile-185, Gly-191 a Lys-204,
His-210 a Val-219, Leu-226 a Pro-237, Asn-242 a Ala-251, Gly-256 a Ile-263 y/o Val-276 a Leu-284 de la SEQ ID
NO: 3228. En otro aspecto no excluyente, estos fragmentos polipeptídicos que comprenden las láminas beta
20 plegadas de BLYS comprenden, o alternativamente consisten en los restos aminoacídicos Phe-153 a Lys-154, Ala-
158 a Glu-160, Asn-164 a Ile-166, Gly-172 a Lys-185, His-191 a Val-200, Leu-207 a Pro-218, Asn-223 a Ala-232,
Gly-237 a Ile-244 y/o Val-257 a Leu-265 de la SEQ ID NO: 3229.

Una lista parcial no limitante y ejemplar de polipéptidos que pueden unirse por los anticuerpos descritos en el
presente documento incluye polipéptidos que comprenden, o alternativamente consisten en combinaciones de
25 secuencias de aminoácidos de la presente invención, incluye, por ejemplo, [Met-1 a Lys-133] fusionado a [Leu-114 a
Thr-141] fusionado a [Val-142 a Lys-160] fusionado a [Gly-161 a Gln-198] fusionado a [Val-199 a Ala-248] fusionado
a [Gly-249 a Leu-285] de la SEQ ID NO: 3228; o [Met-1 a Lys-113] fusionado a [Val-142 a Lys-160] fusionado a [Gly-
161 a Gln-198] fusionado a [Val-199 a Ala-248] fusionado a [Gly-249 a Leu-285] de la SEQ ID NO: 3228; o [Met-1 a
Lys- 113] fusionado a [Leu-114 a Thr-141] fusionado a [Val-142 a Lys-160] fusionado a [Gly-161 a Gln-198]
30 fusionado a [Gly-249 a Leu-285] de la SEQ ID NO: 3228. Otras combinaciones de secuencias de aminoácidos que
pueden unirse por los anticuerpos de la presente invención pueden incluir los fragmentos polipeptídicos en un orden
distinto del enumerado anteriormente (por ejemplo, [Leu-114 a Thr-141] fusionado a [Val-199 a Ala-248] fusionado a
[Gly-249 a Leu-285] fusionado a [Val-142 a Lys- 160] de (SEQ ID NO: 3228). Otras combinaciones de secuencias de
aminoácidos que pueden unirse por los anticuerpos de la presente invención pueden incluir también fragmentos
35 polipeptídicos heterólogos como se describen en el presente documento y/u otros polipéptidos o fragmentos
polipeptídicos descritos en el presente documento (por ejemplo, [Met-1 a Lys-113] fusionado a [Leu-114 a Thr-141]
fusionado a [Val-142 a Lys- 160] fusionado a [Gly-161 a Gln-198] fusionado a [Gly-249 a Leu-285] de la SEQ ID NO:
3228 fusionado a una etiqueta FLAG; o [Met-1 a Lys- 113] de la SEQ ID NO: 3228 fusionado a [Leu-114 a Thr-141]
de la SEQ ID NO: 3228 fusionado a [Glu-135 a Asn-165] de la SEQ ID NO: 39 fusionado a [Val-142 a Lys-160] de la
SEQ ID NO: 3228 fusionado a [Gly-161 a Gln-198] de la SEQ ID NO: 3228 fusionado a [Val-199 a Ala- 248] de la
40 SEQ ID NO: 3228 fusionado a [Gly-249 a Leu-285] de la SEQ ID NO: 3228).

Una lista parcial, no limitante, y ejemplar de polipéptidos que pueden unirse por los anticuerpos descritos en el
presente documento incluye polipéptidos que comprenden, o alternativamente consisten en combinaciones de
45 secuencias de aminoácidos, incluye, por ejemplo, [Met-1 a Lys-113] fusionado a [Leu-114 a Thr-141] fusionado a
[Gly-142 a Gln-179] fusionado a [Val-180 a Ala-229] fusionado a [Gly-230 a Leu- 266] de la SEQ ID NO: 3229; [Met-1
a Lys-113] fusionado a [Gly-142 a Gln-179] fusionado a [Val-180 a Ala-229] fusionado a [Gly-230 a Leu- 266] de la
SEQ ID NO: 3229; o [Met-1 a Lys-113] fusionado a [Leu-114 a Thr-141] fusionado a [Gly-142 a Gln-179] fusionado a
[Gly-230 a Leu- 266] de la SEQ ID NO: 3229. Otras combinaciones de secuencias de aminoácidos que pueden
unirse por los anticuerpos descritos en el presente documento pueden incluir los fragmentos polipeptídicos en un
orden distinto del enumerado anteriormente (por ejemplo, [Leu-114 a Thr-141] fusionado a [Val-180 a Ala-229]
50 fusionado a [Gly-230 a Leu- 266] fusionado a [Gly-142 a Gln-179] de la SEQ ID NO: 3229). Otras combinaciones de
secuencias de aminoácidos que pueden unirse por los anticuerpos descritos en el presente documento pueden
incluir también fragmentos polipeptídicos heterólogos como se describen en el presente documento y/u otros
polipéptidos o fragmentos polipeptídicos de la presente invención (por ejemplo, [Met-1 a Lys-113] fusionado a [Leu-
114 a Thr-141] fusionado a [Gly-142 a Gln-179] fusionado a [Gly-230 a Leu-266] de la SEQ ID NO: 3229 fusionado a
55 una etiqueta FLAG (SEQ ID NO: 3238), o [Met-1 a Lys-113] de la SEQ ID NO: 3229 fusionado a [Leu- 114 a Thr-
141] de la SEQ ID NO: 3229 fusionado a [Glu-135 a Asn-165] de la SEQ ID NO: 39 fusionado a [Gly-142 a Gln-179]
de la SEQ ID NO: 3229 fusionado a [Val-180 a Ala-229] de la SEQ ID NO: 3229 fusionado a [Gly-230 a Leu-266] de
la SEQ ID NO: 3229.

Adicionalmente, se describen anticuerpos en el presente documento que se unen a fragmentos polipeptídicos de
60 BLYS que comprenden, o alternativamente consisten en, regiones funcionales de polipéptidos de la presente
invención, tales como las regiones alfa, regiones beta, regiones de giros y regiones de enrollamientos de Gamier-
Robson, las regiones alfa, regiones beta y regiones de enrollamientos de Chou-Fasman, las regiones hidrófilas y

regiones hidrófobas de Kyte-Doolittle, las regiones anfipáticas alfa y beta de Eisenberg, las regiones flexibles de Karplus-Schulz, las regiones formadoras de superficie de Emini y las regiones de Jameson-Wolf de alto índice antigénico expuestas en las Tablas 9 y 10 y que se describen en el presente documento. Preferentemente, los fragmentos polipeptídicos unidos por los anticuerpos descritos en el presente documento son antigénicos (es decir, contienen cuatro o más aminoácidos contiguos que tienen un índice antigénico superior a o igual a 1,5, según se identifica usando los parámetros por defecto del programa de Jameson-Wolf) de un polipéptido de BLYS completo (es decir, de longitud completa) (por ejemplo, SEQ ID NO: 3228 y 3229).

Los datos que representaban los atributos funcionales o estructurales del polipéptido de BLYS de la SEQ ID NO: 3228 (Tabla 9) o del polipéptido de BLYS de la SEQ ID NO: 3229 (Tabla 10), como se han descrito anteriormente, se generaron usando los diversos módulos y algoritmos del DNA*STAR ajustado con los parámetros por defecto. La Columna I representa los resultados de un análisis de Garnier-Robson de regiones de hélice alfa; la Columna II representa los resultados de un análisis de Chou-Fasman de regiones de hélice alfa; la Columna III representa los resultados de un análisis de Garnier-Robson de regiones de lámina beta; la Columna IV representa los resultados de un análisis de Chou-Fasman de regiones de lámina beta; la Columna V representa los resultados de un análisis de Garnier-Robson de regiones de giros; la Columna VI representa los resultados de un análisis de Chou-Fasman de regiones de giros; la Columna VII representa los resultados de un análisis de Garnier-Robson de regiones de enrollamientos; la Columna VIII representa una representación de la hidrofiliidad de Kyte- Doolittle; la Columna IX representa una representación de la hidrofobicidad de Hopp-Woods; la Columna X representa los resultados de un análisis de Eisenberg de regiones antipáticas alfa; la Columna XI representa los resultados de un análisis de Eisenberg de regiones antipáticas beta; la Columna XII representa los resultados de un análisis de Karplus-Schultz de regiones flexibles; la Columna XIII representa la puntuación de inicio antigénico de Jameson-Wolf; y la Columna XIV representa la representación de la probabilidad de superficie de Emini.

Preferentemente, los datos presentados en las columnas VIII, IX, XIII y XIV de las Tablas 9 y 10 pueden usarse para determinar regiones del polipéptido de BLYS de la SEQ ID NO: 3228 (Tabla 9) o del polipéptido de BLYS de la SEQ ID NO: 3229 (Tabla 10) que muestran un alto grado de potencial para antigenicidad. Las regiones de alta antigenicidad se determinan a partir de los datos presentados en las columnas VIII, IX, XIII y/o XIV seleccionando los valores que representan regiones del polipéptido que probablemente estén expuestas en la superficie del polipéptido en un entorno en el que pueda producirse el reconocimiento de antígeno en el procedimiento de inicio de una respuesta inmune.

Las regiones preferidas mencionadas anteriormente expuestas en las Tablas 9 y 10 incluyen, pero sin limitación, regiones de los tipos mencionados anteriormente identificadas por análisis de la secuencia de aminoácidos expuesta en la SEQ ID NO: : 2. Como se expone en las Tablas 9 y 10, dichas regiones preferidas incluyen regiones alfa, regiones beta, regiones de giros y regiones de enrollamientos de Garnier-Robson, regiones alfa, regiones beta y regiones de giros de Chou-Fasman, regiones hidrófilas de Kyte-Doolittle, regiones anfipáticas alfa y beta de Eisenberg, regiones flexibles de Karplus- Schulz, regiones de Jameson-Wolf de alto índice antigénico y regiones formadoras de superficie de Emini. Preferentemente, los anticuerpos de la presente invención se unen a polipéptidos de BLYS o fragmentos polipeptídicos de BLYS y variantes que comprenden regiones de BLYS que combinan varias características estructurales, tales como varias (por ejemplo, 1, 2, 3 o 4) de las mismas o diferentes características de región expuestas anteriormente y en las Tablas 9 y 10.

Tabla 9

Res	Posición	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
Met	1	A	0,73	-0,71	.	.	.	0,95	1,39
Asp	2	A	T	.	1,12	-0,66	*	.	.	1,15	1,56
Asp	3	A	T	.	1,62	-1,09	*	.	.	1,15	2,12
Ser	4	A	T	.	2,01	-1,51	.	.	.	1,15	4,19
Thr	5	A	T	.	2,40	-2,13	.	.	F	1,30	4,35
Glu	6	A	A	2,70	-1,73	*	*	F	0,90	4,51
Arg	7	A	A	2,81	-1,34	*	*	F	0,90	4,51
Glu	8	A	A	2,00	-1,73	*	*	F	0,90	6,12
Gln	9	A	A	1,99	-1,53	*	*	F	0,90	2,91
Ser	10	A	.	.	B	.	.	.	2,00	-1,04	*	*	F	0,90	2,15
Arg	11	A	.	.	B	.	.	.	1,33	-0,66	*	*	F	0,90	1,66
Leu	12	A	.	.	B	.	.	.	0,41	-0,09	*	*	F	0,45	0,51
Thr	13	A	.	.	B	.	.	.	0,46	0,20	*	*	F	-0,15	0,32
Ser	14	A	A	0,50	-0,19	*	*	.	0,30	0,32
Cys	15	A	A	0,91	-0,19	*	*	.	0,30	0,78

ES 2 609 583 T3

(continuación)

Res	Posición	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
Leu	16	A	A	0,80	-0,87	*	*	F	0,90	1,06
Lys	17	A	A	1,61	-1,36	.	*	F	0,90	1,37
Lys	18	A	A	1,32	-1,74	.	*	F	0,90	4,44
Arg	19	A	A	1,67	-1,70	.	*	F	0,90	5,33
Glu	20	A	A	1,52	-2,39	.	*	F	0,90	5,33
Glu	21	A	A	2,38	-1,70	.	*	F	0,90	2,20
Met	22	A	A	2,33	-1,70	.	*	F	0,90	2,24
Lys	23	A	A	1,62	-1,70	*	*	F	0,90	2,24
Leu	24	A	A	0,66	-1,13	*	*	F	0,75	0,69
Lys	25	A	A	0,36	-0,49	.	*	F	0,45	0,52
Glu	26	A	A	.	B	.	.	.	-0,53	-0,71	*	*	.	0,60	0,35
Cys	27	A	A	.	B	.	.	.	-0,74	-0,03	*	*	.	0,30	0,30
Val	28	A	A	.	B	.	.	.	-1,00	-0,03	*	*	.	0,30	0,12
Ser	29	A	A	.	B	.	.	.	-0,08	0,40	*	*	.	-0,30	0,11
Ile	30	A	.	.	B	.	.	.	-0,08	0,40	*	*	.	-0,30	0,40
Leu	31	.	.	.	B	.	.	.	-0,08	-0,17	*	.	.	0,45	1,08
Pro	32	.	.	.	B	.	.	C	0,29	-0,81	*	.	F	1,10	1,39
Arg	33	0,93	-0,81	.	*	F	1,50	2,66
Lys	34	0,93	-1,07	.	.	F	1,84	4,98
Glu	35	C	0,97	-1,37	*	*	F	1,98	4,32
Ser	36	T	C	1,89	-1,16	*	*	F	2,52	1,64
Pro	37	T	C	1,80	-1,16	*	*	F	2,86	1,60
Ser	38	T	.	1,39	-0,77	*	.	F	3,40	1,24
Val	39	A	T	.	1,39	-0,39	.	*	F	2,36	1,24
Arg	40	A	1,39	-0,77	*	*	F	2,46	1,60
Ser	41	A	1,34	-1,20	*	*	F	2,46	2,00
Ser	42	T	T	.	1,60	-1,16	.	*	F	3,06	2,67
Lys	43	T	T	.	1,09	-1,80	.	*	F	3,06	2,72
Asp	44	T	T	.	1,13	-1,11	*	*	F	3,40	1,67
Gly	45	A	T	.	0,43	-0,81	*	*	F	2,66	1,03
Lys	46	A	A	0,14	-0,70	.	.	F	1,77	0,52
Leu	47	A	A	0,13	-0,20	*	.	.	0,98	0,31
Leu	48	A	A	-0,72	0,29	*	.	.	0,04	0,46
Ala	49	A	A	-1,53	0,54	.	*	.	-0,60	0,19
Ala	50	A	A	-2,00	1,23	.	.	.	-0,60	0,19
Thr	51	A	A	-2,63	1,23	.	.	.	-0,60	0,19
Leu	52	A	A	-2,63	1,04	.	.	.	-0,60	0,19
Leu	53	A	A	-2,63	1,23	.	.	.	-0,60	0,15
Leu	54	A	A	-2,34	1,41	.	.	.	-0,60	0,09
Ala	55	A	A	-2,42	1,31	.	.	.	-0,60	0,14
Leu	56	A	A	-2,78	1,20	.	.	.	-0,60	0,09
Leu	57	A	T	.	-2,78	1,09	.	.	.	-0,20	0,06
Ser	58	A	T	.	-2,28	1,09	.	.	.	-0,20	0,05
Cys	59	A	T	.	-2,32	1,07	.	.	.	-0,20	0,09
Cys	60	A	T	.	-2,59	1,03	.	.	.	-0,20	0,08
Leu	61	.	.	B	B	.	.	.	-2,08	0,99	.	.	.	-0,60	0,04

ES 2 609 583 T3

(continuación)

Res	Posición	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
Thr	62	.	.	B	B	.	.	.	-1,97	0,99	.	.	.	-0,60	0,11
Val	63	.	.	B	B	.	.	.	-1,91	1,20	.	.	.	-0,60	0,17
Val	64	.	.	B	B	.	.	.	-1,24	1,39	.	.	.	-0,60	0,33
Ser	65	.	.	B	B	.	.	.	-1,43	1,10	.	.	.	-0,60	0,40
Phe	66	A	.	.	B	.	.	.	-1,21	1,26	.	.	.	-0,60	0,40
Tyr	67	A	.	.	B	.	.	.	-1,49	1,11	.	.	.	-0,60	0,54
Gln	68	A	.	.	B	.	.	.	-1,44	0,97	.	.	.	-0,60	0,41
Val	69	A	.	.	B	.	.	.	-0,59	1,27	.	.	.	-0,60	0,39
Ala	70	A	.	.	B	.	.	.	-0,63	0,89	.	.	.	-0,60	0,43
Ala	71	A	.	.	B	.	.	.	0,07	0,56	.	*	.	-0,60	0,25
Leu	72	A	T	.	-0,50	0,16	.	*	.	0,10	0,55
Gln	73	A	T	.	-1,09	0,20	.	.	F	0,25	0,45
Gly	74	A	T	.	-0,53	0,20	.	.	F	0,25	0,45
Asp	75	A	T	.	-0,76	0,09	.	*	F	0,25	0,73
Leu	76	A	A	-0,06	0,09	.	*	F	-0,15	0,35
Ala	77	A	A	0,17	-0,31	.	*	.	0,30	0,69
Ser	78	A	A	0,17	-0,24	.	*	.	0,30	0,42
Leu	79	A	A	-0,30	-0,24	.	*	.	0,30	0,88
Arg	80	A	A	-0,30	-0,24	.	*	.	0,30	0,72
Ala	81	A	A	0,17	-0,34	.	*	.	0,30	0,93
Glu	82	A	A	0,72	-0,30	.	*	.	0,45	1,11
Leu	83	A	A	0,99	-0,49	.	*	.	0,30	0,77
Gln	84	A	A	1,21	0,01	.	*	.	-0,15	1,04
Gly	85	A	A	1,10	0,01	*	*	.	-0,30	0,61
His	86	A	A	1,73	0,01	*	*	.	-0,15	1,27
His	87	A	A	0,92	-0,67	.	*	.	0,75	1,47
Ala	88	A	A	1,52	-0,39	.	*	.	0,45	1,22
Glu	89	A	A	0,93	-0,39	.	.	.	0,45	1,39
Lys	90	A	A	0,93	-0,39	*	.	F	0,60	1,03
Leu	91	A	T	.	0,38	-0,46	*	.	.	0,85	1,01
Pro	92	A	T	.	0,07	-0,46	.	.	.	0,70	0,59
Ala	93	A	T	.	0,07	-0,03	.	.	.	0,70	0,29
Gly	94	A	T	.	-0,14	0,47	.	.	.	-0,20	0,36
Ala	95	A	-0,14	0,21	.	*	.	-0,10	0,36
Gly	96	A	0,08	-0,21	.	.	F	0,65	0,71
Ala	97	A	-0,06	-0,21	.	.	F	0,65	0,72
Pro	98	A	-0,28	-0,21	.	*	F	0,65	0,71
Lys	99	A	A	0,07	-0,03	.	.	F	0,45	0,59
Ala	100	A	A	0,66	-0,46	.	.	F	0,60	1,01
Gly	101	A	A	0,41	-0,96	.	.	F	0,90	1,13
Leu	102	A	A	0,79	-0,89	.	.	F	0,75	0,57
Glu	103	A	A	0,41	-0,46	*	.	F	0,45	0,88
Glu	104	A	A	-0,49	-0,46	*	.	F	0,45	0,89
Ala	105	A	A	-0,21	-0,24	.	.	.	0,30	0,81
Pro	106	A	A	-0,46	-0,44	.	.	.	0,30	0,67

ES 2 609 583 T3

(continuación)

Res	Posición	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
Ala	107	A	A	0,01	0,06	.	.	.	-0,30	0,39
Val	108	A	A	-0,80	0,49	.	*	.	-0,60	0,38
Thr	109	A	A	-0,76	0,67	.	*	.	-0,60	0,20
Ala	110	A	A	-1,06	0,24	*	*	.	-0,30	0,40
Gly	111	A	A	-1,54	0,43	*	*	.	-0,60	0,38
Leu	112	A	A	-0,96	0,57	*	*	.	-0,60	0,23
Lys	113	.	A	B	-0,31	0,09	*	*	.	-0,30	0,39
Ile	114	.	A	-0,21	0,01	*	.	.	-0,30	0,61
Phe	115	.	A	-0,21	0,01	*	.	.	0,15	1,15
Glu	116	.	A	C	-0,08	-0,17	*	.	F	1,25	0,58
Pro	117	.	A	C	0,39	0,26	*	*	F	1,10	1,28
Pro	118	C	0,34	-0,00	.	.	F	2,20	1,47
Ala	119	T	C	0,89	-0,79	.	*	F	3,00	1,47
Pro	120	T	C	1,59	-0,36	.	*	F	2,25	0,94
Gly	121	T	.	1,29	-0,39	.	*	F	2,15	0,98
Glu	122	T	.	1,20	-0,43	.	.	F	2,00	1,30
Gly	123	C	1,41	-0,54	.	.	F	1,60	1,12
Asn	124	T	C	2,00	-0,57	.	.	F	1,50	1,97
Ser	125	T	C	1,91	-0,60	.	*	F	1,50	1,82
Ser	126	T	C	2,37	-0,21	.	*	F	1,54	2,47
Gln	127	T	C	2,37	-0,64	.	*	F	2,18	3,01
Asn	128	C	2,76	-0,64	.	.	F	2,32	3,61
Ser	129	T	C	2,87	-1,03	.	.	F	2,86	5,39
Arg	130	2,58	-1,41	*	.	F	3,40	6,09
Asn	131	2,02	-1,31	*	.	F	3,06	3,83
Lys	132	2,02	-1,07	*	.	F	2,72	2,12
Arg	133	1,68	-1,06	*	.	F	2,18	1,88
Ala	134	C	1,77	-0,63	*	.	F	1,64	1,15
Val	135	C	1,66	-0,60	*	.	F	1,49	0,89
Gln	136	C	1,66	-0,60	*	.	F	1,83	0,79
Gly	137	T	C	1,30	-0,60	*	.	F	2,52	1,35
Pro	138	T	C	0,33	-0,61	*	.	F	2,86	2,63
Glu	139	T	T	.	0,61	-0,61	*	.	.	3,40	1,13
Glu	140	A	T	.	1,47	-0,53	*	.	.	2,66	1,64
Thr	141	A	1,47	-0,56	.	.	.	2,12	1,84
Val	142	A	1,14	-0,99	.	.	.	1,78	1,77
Thr	143	A	T	.	0,54	-0,41	.	.	.	1,19	0,55
Gln	144	A	T	.	0,54	0,27	*	.	.	0,25	0,31
Asp	145	A	T	.	-0,27	0,19	*	.	.	0,25	0,73
Cys	146	A	T	.	-0,84	0,23	*	.	.	0,10	0,42
Leu	147	A	A	-0,58	0,43	.	.	.	-0,60	0,17
Gln	148	A	A	-0,27	0,53	.	.	.	-0,60	0,10
Leu	149	A	A	-0,57	0,53	.	*	.	-0,30	0,32
Ile	150	A	A	-0,57	0,34	.	.	.	0,30	0,52
Ala	151	.	A	C	-0,21	-0,34	.	*	.	1,40	0,52
Asp	152	T	T	.	0,39	-0,26	.	*	F	2,45	0,91

ES 2 609 583 T3

(continuación)

Res	Posición	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
Ser	153	T	C	0,08	-0,51	.	.	F	3,00	2,00
Glu	154	T	C	-0,00	-0,71	.	.	F	2,70	2,86
Thr	155	T	C	0,89	-0,53	*	.	F	2,40	1,20
Pro	156	.	.	.	B	.	.	C	1,52	-0,13	*	.	F	1,56	1,55
Thr	157	.	.	.	B	T	.	.	1,18	-0,51	*	.	F	1,92	1,79
Ile	158	A	.	.	B	.	.	.	1,18	-0,09	.	.	F	1,08	1,23
Gln	159	T	T	.	0,93	-0,19	.	.	F	2,04	1,07
Lys	160	T	T	.	0,93	0,14	*	.	F	1,60	1,16
Gly	161	T	T	.	0,44	0,14	*	.	F	1,44	2,38
Ser	162	T	T	.	-0,10	0,24	*	.	F	1,28	1,19
Tyr	163	.	.	.	B	T	.	.	0,58	0,49	*	.	.	0,12	0,44
Thr	164	.	.	B	B	.	.	.	0,29	0,91	*	.	.	-0,44	0,69
Phe	165	.	.	B	B	.	.	.	-0,57	1,40	*	.	.	-0,60	0,54
Val	166	.	.	B	B	.	.	.	-1,03	1,70	.	.	.	-0,60	0,29
Pro	167	.	.	B	B	.	.	.	-1,03	1,63	.	.	.	-0,60	0,16
Trp	168	A	.	.	B	.	.	.	-1,49	1,53	.	*	.	-0,60	0,25
Leu	169	A	.	.	B	.	.	.	-1,13	1,53	*	.	.	-0,60	0,29
Leu	170	A	.	.	B	.	.	.	-0,32	0,89	*	.	.	-0,30	0,38
Ter	171	A	0,19	0,46	*	.	.	0,20	0,71
Phe	172	T	.	.	0,10	-0,03	*	.	.	1,80	0,85
Lys	173	T	T	.	-0,20	-0,33	*	.	F	2,60	1,38
Arg	174	T	C	-0,20	-0,51	.	.	F	3,00	1,04
Gly	175	T	C	0,61	-0,21	.	.	F	2,25	0,99
Ser	176	A	T	.	0,91	-1,00	*	.	F	2,05	0,86
Ala	177	A	A	1,66	-1,00	*	.	F	1,35	0,76
Leu	178	A	A	1,61	-1,00	.	.	F	1,20	1,54
Glu	179	A	A	1,50	-1,43	.	.	F	0,90	1,98
Glu	180	A	A	1,89	-1,41	*	.	F	0,90	3,16
Lys	181	A	A	1,30	-1,91	*	.	F	0,90	7,66
Glu	182	A	A	1,08	-1,91	.	.	F	0,90	3,10
Asn	183	A	A	1,03	-1,23	*	*	F	0,90	1,48
Lys	184	A	A	1,08	-0,59	*	.	F	0,75	0,55
Ile	185	A	A	1,08	-0,59	*	*	.	0,60	0,63
Leu	186	A	A	0,72	-0,59	*	*	.	0,60	0,68
Val	187	A	A	0,38	-0,50	.	*	.	0,30	0,49
Lys	188	A	A	0,13	-0,07	*	*	F	0,45	0,69
Glu	189	A	T	.	-0,61	0,00	*	*	F	0,40	1,32
Thr	190	T	T	.	-0,42	0,10	.	*	F	0,80	1,54
Gly	191	T	T	.	-0,50	0,24	*	.	F	0,65	0,67
Tyr	192	T	T	.	0,11	0,93	*	*	.	0,20	0,27
Phe	193	.	.	B	B	.	.	.	-0,28	1,69	.	.	.	-0,60	0,29
Phe	194	.	.	B	B	.	.	.	-0,28	1,63	.	*	.	-0,60	0,29
Ile	195	.	.	B	B	.	.	.	-0,82	1,60	.	.	.	-0,60	0,32
Tyr	196	.	.	B	B	.	.	.	-1,29	1,49	.	.	.	-0,60	0,28
Gly	197	.	.	.	B	T	.	.	-1,29	1,39	.	.	.	-0,20	0,26
Gln	198	.	.	.	B	T	.	.	-0,90	1,36	.	.	.	-0,20	0,59

ES 2 609 583 T3

(continuación)

Res	Posición	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
Val	199	.	.	.	B	.	.	C	-0,20	1,16	.	.	.	-0,40	0,54
Leu	200	.	.	.	B	.	.	C	0,73	0,40	.	.	.	-0,10	0,92
Tyr	201	T	T	.	0,67	-0,03	.	.	.	1,25	1,06
Thr	202	T	T	.	0,77	0,06	.	.	F	0,80	2,06
Asp	203	T	T	.	0,18	0,17	.	.	F	0,80	3,91
Lys	204	A	T	.	0,43	-0,01	.	.	F	1,00	2,52
Thr	205	A	A	0,90	-0,16	.	.	F	0,60	1,73
Tyr	206	A	A	1,11	-0,21	.	.	.	0,45	1,03
Ala	207	A	A	0,61	0,29	.	.	.	-0,30	0,70
Met	208	A	A	-0,28	0,97	.	.	.	-0,60	0,40
Gly	209	A	A	.	B	.	.	.	-0,32	1,17	*	.	.	-0,60	0,18
His	210	A	A	.	B	.	.	.	0,10	0,81	*	.	.	-0,60	0,31
Leu	211	A	A	.	B	.	.	.	0,39	0,31	.	.	.	-0,30	0,61
Ile	212	A	A	.	B	.	.	.	1,02	-0,30	.	.	.	0,45	1,22
Gln	213	A	A	.	B	.	.	.	0,77	-0,73	.	*	.	0,75	1,80
Arg	214	A	A	.	B	.	.	.	1,08	-0,59	.	*	F	0,90	1,62
Lys	215	A	A	.	B	.	.	.	0,26	-0,77	*	*	F	0,90	3,14
Lys	216	A	A	.	B	.	.	.	0,37	-0,81	.	*	F	0,90	1,35
Val	217	.	.	B	B	.	.	.	0,91	-0,43	*	*	.	0,30	0,60
His	218	.	.	B	B	.	.	.	0,91	-0,00	.	*	.	0,30	0,29
Val	219	.	.	B	B	.	.	.	0,80	-0,00	*	*	.	0,30	0,25
Phe	220	.	.	B	B	.	.	.	-0,06	-0,00	*	.	.	0,30	0,57
Gly	221	A	.	.	B	.	.	.	-0,40	0,04	.	*	.	-0,30	0,35
Asp	222	A	-0,36	-0,07	*	.	.	0,50	0,63
Glu	223	A	-1,18	-0,03	*	.	.	0,50	0,60
Leu	224	A	.	.	B	.	.	.	-0,63	-0,17	.	.	.	0,30	0,45
Ser	225	A	.	.	B	.	.	.	-0,74	-0,11	.	.	.	0,30	0,39
Leu	226	A	.	.	B	.	.	.	-1,10	0,57	.	*	.	-0,60	0,18
Val	227	A	.	.	B	.	.	.	-0,99	1,36	.	*	.	-0,60	0,19
Thr	228	A	.	.	B	.	.	.	-1,66	0,67	*	*	.	-0,60	0,28
Leu	229	A	.	.	B	.	.	.	-1,73	0,86	*	.	.	-0,60	0,18
Phe	230	A	.	.	B	.	.	.	-1,43	0,86	*	.	.	-0,60	0,17
Arg	231	A	.	.	B	.	.	.	-0,62	0,61	*	.	.	-0,60	0,21
Cys	232	.	.	.	B	T	.	.	-0,37	0,53	*	.	.	-0,20	0,41
Ile	233	.	.	.	B	T	.	.	-0,27	0,46	*	.	.	-0,20	0,46
Gln	234	.	.	.	B	T	.	.	0,54	0,10	*	.	.	0,10	0,37
Asn	235	.	.	.	B	.	.	C	0,93	0,10	*	.	.	0,05	1,19
Met	236	.	.	.	B	.	.	C	0,01	0,01	*	.	F	0,20	2,44
Pro	237	.	.	.	B	.	.	C	0,47	0,01	*	.	F	0,44	1,16
Glu	238	T	.	.	1,36	0,04	*	.	F	1,08	1,12
Thr	239	C	1,36	0,04	*	.	F	1,12	1,82
Leu	240	C	1,06	-0,17	*	.	F	1,96	1,89
Pro	241	T	.	.	0,99	-0,21	.	.	F	2,40	1,46
Asn	242	T	.	.	0,96	0,36	.	.	F	1,41	0,54
Asn	243	T	T	.	0,66	0,63	.	.	F	1,22	1,03
Ser	244	T	T	.	0,38	0,33	.	.	F	1,13	0,89

ES 2 609 583 T3

(continuación)

Res	Posición	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
Cys	245	T	T	.	0,84	0,40	.	.	.	0,74	0,56
Tyr	246	T	T	.	0,17	0,43	.	.	.	0,20	0,35
Ser	247	A	-0,42	0,71	.	.	.	-0,40	0,18
Ala	248	A	A	-0,38	0,83	.	.	.	-0,60	0,34
Gly	249	A	A	-0,89	0,26	.	.	.	-0,30	0,43
Ile	250	A	A	-0,22	0,19	*	.	.	-0,30	0,27
Ala	251	A	A	0,02	-0,20	*	.	.	0,30	0,46
Lys	252	A	A	-0,02	-0,70	.	.	.	0,60	0,80
Leu	253	A	A	0,57	-0,70	.	.	F	0,90	1,13
Glu	254	A	A	0,91	-1,39	.	.	F	0,90	1,87
Glu	255	A	A	0,99	-1,89	.	.	F	0,90	1,62
Gly	256	A	A	1,58	-1,20	.	*	F	0,90	1,62
Asp	257	A	A	0,72	-1,49	.	*	F	0,90	1,62
Glu	258	A	A	0,94	-0,80	*	*	F	0,75	0,77
Leu	259	A	A	0,06	-0,30	*	*	.	0,30	0,79
Gln	260	A	A	-0,16	-0,04	*	.	.	0,30	0,33
Leu	261	A	A	0,30	0,39	*	.	.	-0,30	0,30
Ala	262	A	A	0,30	0,39	*	.	.	-0,30	0,70
Ile	263	A	A	0,30	-0,30	.	*	.	0,30	0,70
Pro	264	A	T	.	0,52	-0,30	.	*	F	1,00	1,37
Arg	265	A	T	.	0,52	-0,49	.	*	F	1,00	1,37
Glu	266	A	T	.	0,44	-0,59	*	*	F	1,30	3,38
Asn	267	A	T	.	0,73	-0,59	*	*	F	1,30	1,53
Ala	268	A	-0,63	*	*	.	0,95	1,05
Gln	269	A	0,06	*	*	.	-0,10	0,50
Ile	270	A	0,57	0,06	.	*	.	0,15	0,52
Ser	271	C	0,57	0,09	.	*	.	0,60	0,51
Leu	272	C	-0,29	-0,41	.	*	F	1,60	0,49
Asp	273	T	T	.	-0,01	-0,17	.	*	F	2,25	0,52
Gly	274	T	T	.	-0,71	-0,37	.	*	F	2,50	0,56
Asp	275	T	T	.	-0,52	0,03	.	*	F	1,65	0,59
Val	276	A	T	.	-0,57	0,13	.	*	F	1,00	0,30
Thr	277	A	.	.	B	.	.	.	-0,34	0,56	.	*	.	-0,10	0,30
Phe	278	A	.	.	B	.	.	.	-1,16	0,63	.	*	.	-0,35	0,18
Phe	279	A	.	.	B	.	.	.	-0,77	1,31	.	*	-0,60	0,20	.
Gly	280	A	A	-1,58	0,67	.	*	-0,60	0,28	.
Ala	281	A	A	-1,53	0,87	.	*	-0,60	0,27	.
Leu	282	A	A	-1,61	0,77	*	.	-0,60	0,26	*
Lys	283	A	A	-1,30	0,41	*	.	-0,60	0,33	*
Leu	284	A	A	-0,99	0,41	.	.	-0,60	0,42	.
Leu	285	A	A	-1,03	0,34	*	.	-0,30	0,65	*

Tabla 10

Res	Posición	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
Met	1	A	0,73	-0,71	.	.	.	0,95	1,39

ES 2 609 583 T3

(continuación)

Res	Posición	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
Asp	2	A	T	.	1,12	-0,66	*	.	.	1,15	1,56
Asp	3	A	T	.	1,62	-1,09	*	.	.	1,15	2,12
Ser	4	A	T	.	2,01	-1,51	.	.	.	1,15	4,19
Thr	5	A	T	.	2,40	-2,13	.	.	F	1,30	4,35
Glu	6	A	A	2,70	-1,73	*	*	F	0,90	4,51
Arg	7	A	A	2,81	-1,34	*	*	F	0,90	4,51
Glu	8	A	A	2,00	-1,73	*	*	F	0,90	6,12
Gln	9	A	A	1,99	-1,53	*	*	F	0,90	2,91
Ser	10	A	.	.	B	.	.	.	2,00	-1,04	*	*	F	0,90	2,15
Arg	11	A	.	.	B	.	.	.	1,33	-0,66	*	*	F	0,90	1,66
Leu	12	A	.	.	B	.	.	.	0,41	-0,09	*	*	F	0,45	0,51
Thr	13	A	.	.	B	.	.	.	0,46	0,20	*	*	F	-0,15	0,32
Ser	14	A	A	0,50	-0,19	*	*	.	0,30	0,32
Cys	15	A	A	0,91	-0,19	*	*	.	0,30	0,78
Leu	16	A	A	0,80	-0,87	*	*	F	0,90	1,06
Lys	17	A	A	1,61	-1,36	.	*	F	0,90	1,37
Lys	18	A	A	1,32	-1,74	.	*	F	0,90	4,44
Arg	19	A	A	1,67	-1,70	.	*	F	0,90	5,33
Glu	20	A	A	1,52	-2,39	.	*	F	0,90	5,33
Glu	21	A	A	2,38	-1,70	.	*	F	0,90	2,20
Met	22	A	A	2,33	-1,70	.	*	F	0,90	2,24
Lys	23	A	A	1,62	-1,70	*	*	F	0,90	2,24
Leu	24	A	A	0,66	-1,13	*	*	F	0,75	0,69
Lys	25	A	A	0,36	-0,49	.	*	F	0,45	0,52
Glu	26	A	A	.	B	.	.	.	-0,53	-0,71	*	*	.	0,60	0,35
Cys	27	A	A	.	B	.	.	.	-0,74	-0,03	*	*	.	0,30	0,30
Val	28	A	A	.	B	.	.	.	-1,00	-0,03	*	*	.	0,30	0,12
Ser	29	A	A	.	B	.	.	.	-0,08	0,40	*	*	.	-0,30	0,11
Ile	30	A	.	.	B	.	.	.	-0,08	0,40	*	*	.	-0,30	0,40
Leu	31	A	.	.	B	.	.	.	-0,08	-0,17	*	.	.	0,45	1,08
Pro	32	.	.	.	B	.	.	C	0,29	-0,81	*	.	F	1,10	1,39
Arg	33	T	.	.	0,93	-0,81	.	*	F	1,50	2,66
Lys	34	T	.	.	0,93	-1,07	.	.	F	1,84	4,98
Glu	35	C	0,97	-1,37	*	*	F	1,98	4,32
Ser	36	T	C	1,89	-1,16	*	*	F	2,52	1,64
Pro	37	T	C	1,80	-1,16	*	*	F	2,86	1,60
Ser	38	T	T	.	1,39	-0,77	*	.	F	3,40	1,24
Val	39	A	T	.	1,39	-0,39	.	*	F	2,36	1,24
Arg	40	A	1,39	-0,77	*	*	F	2,46	1,60
Ser	41	A	1,34	-1,20	*	*	F	2,46	2,00
Ser	42	T	T	.	1,60	-1,16	.	*	F	3,06	2,67
Lys	43	T	T	.	1,09	-1,80	*	*	F	3,06	2,72
Asp	44	T	T	.	1,13	-1,11	*	*	F	3,40	1,67
Gly	45	A	T	.	0,43	-0,81	*	*	F	2,66	1,03
Lys	46	A	A	0,14	-0,70	.	.	F	1,77	0,52
Leu	47	A	A	0,13	-0,20	*	.	.	0,98	0,31

ES 2 609 583 T3

(continuación)

Res	Posición	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
Leu	48	A	A	-0,72	0,29	*	.	.	0,04	0,46
Ala	49	A	A	-1,53	0,54	.	*	.	-0,60	0,19
Ala	50	A	A	-2,00	1,23	.	.	.	-0,60	0,19
Thr	51	A	A	-2,63	1,23	.	.	.	-0,60	0,19
Leu	52	A	A	-2,63	1,04	.	.	.	-0,60	0,19
Leu	53	A	A	-2,63	1,23	.	.	.	-0,60	0,15
Leu	54	A	A	-2,34	1,41	.	.	.	-0,60	0,09
Ala	55	A	A	-2,42	1,31	.	.	.	-0,60	0,14
Leu	56	A	A	-2,78	1,20	.	.	.	-0,60	0,09
Leu	57	A	T	.	-2,78	1,09	.	.	.	-0,20	0,06
Ser	58	A	T	.	-2,28	1,09	.	.	.	-0,20	0,05
Cys	59	A	T	.	-2,32	1,07	.	.	.	-0,20	0,09
Cys	60	A	T	.	-2,59	1,03	.	.	.	-0,20	0,08
Leu	61	.	.	B	B	.	.	.	-2,08	0,99	.	.	.	-0,60	0,04
Thr	62	.	.	B	B	.	.	.	-1,97	0,99	.	.	.	-0,60	0,11
Val	63	.	.	B	B	.	.	.	-1,91	1,20	.	.	.	-0,60	0,17
Val	64	.	.	B	B	.	.	.	-1,24	1,39	.	.	.	-0,60	0,33
Ser	65	.	.	B	B	.	.	.	-1,43	1,10	.	.	.	-0,60	0,40
Phe	66	A	.	.	B	.	.	.	-1,21	1,26	.	.	.	-0,60	0,40
Tyr	67	A	.	.	B	.	.	.	-1,49	1,11	.	.	.	-0,60	0,54
Gln	68	A	.	.	B	.	.	.	-1,44	0,97	.	.	.	-0,60	0,41
Val	69	A	.	.	B	.	.	.	-0,59	1,27	.	.	.	-0,60	0,39
Ala	70	A	.	.	B	.	.	.	-0,63	0,89	.	.	.	-0,60	0,43
Ala	71	A	.	.	B	.	.	.	0,07	0,56	.	*	.	-0,60	0,25
Leu	72	A	T	.	-0,50	0,16	.	.	.	0,10	0,55
Gln	73	A	T	.	-1,09	0,20	.	.	F	0,25	0,45
Gly	74	A	T	.	-0,53	0,20	.	.	F	0,25	0,45
Asp	75	A	T	.	-0,76	0,09	.	*	F	0,25	0,73
Leu	76	A	A	-0,06	0,09	.	*	F	-0,15	0,35
Ala	77	A	A	0,17	-0,31	.	*	.	0,30	0,69
Ser	78	A	A	0,17	-0,24	.	*	.	0,30	0,42
Leu	79	A	A	-0,30	-0,24	.	*	.	0,30	0,88
Arg	80	A	A	-0,30	-0,24	.	*	.	0,30	0,72
Ala	81	A	A	0,17	-0,34	.	*	.	0,30	0,93
Glu	82	A	A	0,72	-0,30	.	*	.	0,45	1,11
Leu	83	A	A	0,99	-0,49	.	*	.	0,30	0,77
Gln	84	A	A	1,21	0,01	.	*	.	-0,15	1,04
Gly	85	A	A	1,10	0,01	*	*	.	-0,30	0,61
His	86	A	A	1,73	0,01	*	*	.	-0,15	1,27
His	87	A	A	0,92	-0,67	.	*	.	0,75	1,47
Ala	88	A	A	1,52	-0,39	.	*	.	0,45	1,22
Glu	89	A	A	0,93	-0,39	.	.	.	0,45	1,39
Lys	90	A	A	0,93	-0,39	*	.	F	0,60	1,03
Leu	91	A	T	.	0,38	-0,46	*	.	.	0,85	1,01
Pro	92	A	T	.	0,07	-0,46	.	.	.	0,70	0,59
Ala	93	A	T	.	0,07	-0,03	.	.	.	0,70	0,29

ES 2 609 583 T3

(continuación)

Res	Posición	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
Gly	94	A	T	.	-0,14	0,47	.	.	.	-0,20	0,36
Ala	95	A	-0,14	0,21	.	*	.	-0,10	0,36
Gly	96	A	0,08	-0,21	.	.	F	0,65	0,71
Ala	97	A	-0,06	-0,21	.	.	F	0,65	0,72
Pro	98	A	-0,28	-0,21	.	*	F	0,65	0,71
Lys	99	A	A	0,07	-0,03	.	.	F	0,45	0,59
Ala	100	A	A	0,66	-0,46	.	.	F	0,60	1,01
Gly	101	A	A	0,41	-0,96	.	.	F	0,90	1,13
Leu	102	A	A	0,79	-0,89	.	.	F	0,75	0,57
Glu	103	A	A	0,41	-0,46	*	.	F	0,45	0,88
Glu	104	A	A	-0,49	-0,46	*	.	F	0,45	0,89
Ala	105	A	A	-0,21	-0,24	.	.	.	0,30	0,81
Pro	106	A	A	-0,46	-0,44	.	.	.	0,30	0,67
Ala	107	A	A	0,01	0,06	.	.	.	-0,30	0,39
Val	108	A	A	-0,80	0,49	*	*	.	-0,60	0,38
Thr	109	A	A	-0,76	0,67	.	*	.	-0,60	0,20
Ala	110	A	A	-1,06	0,24	*	*	.	-0,30	0,40
Gly	111	A	A	-1,54	0,43	*	*	.	-0,60	0,38
Leu	112	A	A	-0,96	0,57	*	.	.	-0,60	0,23
Lys	113	.	A	B	-0,31	0,09	*	.	.	-0,30	0,39
Ile	114	.	A	B	-0,21	0,01	*	.	.	-0,30	0,61
Phe	115	.	A	B	-0,21	0,01	*	.	.	0,15	1,15
Glu	116	.	A	C	-0,08	-0,17	*	.	F	1,25	0,58
Pro	117	.	A	C	0,39	0,26	*	*	F	1,10	1,28
Pro	118	C	0,34	0,00	*	.	F	2,20	1,47
Ala	119	T	C	0,89	-0,79	.	*	F	3,00	1,47
Pro	120	T	C	1,59	-0,36	.	*	F	2,25	0,94
Gly	121	T	T	.	1,29	-0,39	.	*	F	2,15	0,98
Glu	122	T	T	.	1,20	-0,43	.	.	F	2,00	1,30
Gly	123	C	1,41	-0,54	.	.	F	1,60	1,12
Asn	124	T	C	2,00	-0,57	.	.	F	1,50	1,97
Ser	125	T	C	1,91	-0,60	.	*	F	1,50	1,82
Ser	126	T	C	2,37	-0,21	.	*	F	1,54	2,47
Gln	127	T	C	2,37	-0,64	.	*	F	2,18	3,01
Asn	128	C	2,76	-0,64	.	.	F	2,32	3,61
Ser	129	T	C	2,87	-1,03	.	.	F	2,86	5,39
Arg	130	T	T	.	2,58	-1,41	*	.	F	3,40	6,09
Asn	131	T	T	.	2,02	-1,31	*	.	F	3,06	3,83
Lys	132	T	T	.	2,02	-1,07	*	.	F	2,72	2,12
Arg	133	T	.	.	1,68	-1,06	*	.	F	2,18	1,88
Ala	134	C	1,77	-0,63	*	.	F	1,64	1,15
Val	135	C	1,66	-0,60	*	.	F	1,15	0,89
Gln	136	C	1,66	-0,60	*	.	F	1,49	0,79
Gly	137	T	C	1,30	-0,60	*	.	F	2,18	1,35
Pro	138	T	C	0,84	-0,61	*	.	F	2,52	2,63
Glu	139	T	C	1,13	-0,83	*	.	F	2,86	1,50

ES 2 609 583 T3

(continuación)

Res	Posición	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
Glu	140	T	T	.	1,74	-0,84	.	.	F	3,40	2,03
Thr	141	T	.	.	1,43	-0,51	.	.	F	2,86	2,06
Gly	142	T	T	.	1,08	-0,46	.	.	F	2,42	1,72
Ser	143	T	T	.	0,43	0,33	.	.	F	1,33	0,86
Tyr	144	T	T	.	0,22	0,97	.	.	.	0,54	0,44
Thr	145	T	T	.	-0,07	0,91	.	.	.	0,20	0,69
Phe	146	.	.	B	B	.	.	.	-0,57	1,40	.	.	.	-0,60	0,54
Val	147	.	.	B	B	.	.	.	-1,03	1,70	.	.	.	-0,60	0,29
Pro	148	.	.	B	B	.	.	.	-1,03	1,63	.	.	.	-0,60	0,16
Trp	149	A	.	.	B	.	.	.	-1,49	1,53	.	*	.	-0,60	0,25
Leu	150	.	.	.	B	.	.	.	-1,13	1,53	*	.	.	-0,60	0,29
Leu	151	.	.	.	B	.	.	.	-0,32	0,89	*	.	.	-0,30	0,38
Ser	152	0,19	0,46	*	.	.	0,20	0,71
Phe	153	0,10	-0,03	*	.	.	1,80	0,85
Lys	154	T	T	.	-0,20	-0,33	*	.	F	2,60	1,38
Arg	155	T	C	-0,20	-0,51	.	.	F	3,00	1,04
Gly	156	T	C	0,61	-0,21	.	.	F	2,25	0,99
Ser	157	A	T	.	0,91	-1,00	*	.	F	2,05	0,86
Ala	158	A	A	1,66	-1,00	*	.	F	1,35	0,76
Leu	159	A	A	1,61	-1,00	.	.	F	1,20	1,54
Glu	160	A	A	1,50	-1,43	.	.	F	0,90	1,98
Glu	161	A	A	1,89	-1,41	*	.	F	0,90	3,16
Lys	162	A	A	1,30	-1,91	*	.	F	0,90	7,66
Glu	163	A	A	1,08	-1,91	.	.	F	0,90	3,10
Asn	164	A	A	1,03	-1,23	*	*	F	0,90	1,48
Lys	165	A	A	1,08	-0,59	*	.	F	0,75	0,55
Ile	166	A	A	1,08	-0,59	*	*	.	0,60	0,63
Leu	167	A	A	0,72	-0,59	*	*	.	0,76	0,68
Val	168	A	A	0,38	-0,50	.	*	.	0,92	0,49
Lys	169	A	A	0,13	-0,07	*	*	F	0,93	0,69
Glu	170	A	T	.	-0,61	0,00	*	*	F	1,64	1,32
Thr	171	T	T	.	-0,42	0,10	.	*	F	1,60	1,54
Gly	172	T	T	.	-0,50	0,24	*	.	F	1,29	0,67
Tyr	173	T	T	.	0,11	0,93	*	*	.	0,68	0,27
Phe	174	.	.	B	B	.	.	.	-0,28	1,69	.	.	.	-0,28	0,29
Phe	175	.	.	B	B	.	.	.	-0,28	1,63	.	*	.	-0,44	0,29
Ile	176	.	.	B	B	.	.	.	-0,82	1,60	.	.	.	-0,60	0,32
Tyr	177	.	.	B	B	.	.	.	-1,29	1,49	.	.	.	-0,60	0,28
Gly	178	.	.	.	B	T	.	.	-1,29	1,39	.	.	.	-0,20	0,26
Gln	179	.	.	.	B	T	.	.	-0,90	1,36	.	.	.	-0,20	0,59
Val	180	.	.	.	B	.	C	.	-0,20	1,16	.	.	.	-0,40	0,54
Leu	181	.	.	.	B	.	C	.	0,73	0,40	.	.	.	-0,10	0,92
Tyr	182	T	T	.	0,67	-0,03	.	.	.	1,25	1,06
Thr	183	T	T	.	0,77	0,06	.	.	F	0,80	2,06
Asp	184	T	T	.	0,18	0,17	.	.	F	0,80	3,91
Lys	185	A	T	.	0,43	-0,01	.	.	F	1,00	2,52

ES 2 609 583 T3

(continuación)

Res	Posición	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
Thr	186	A	A	0,90	-0,16	.	.	F	0,60	1,73
Tyr	187	A	A	1,11	-0,21	.	.	.	0,45	1,03
Ala	188	A	A	0,61	0,29	.	.	.	-0,30	0,70
Met	189	A	A	-0,28	0,97	.	.	.	-0,60	0,40
Gly	190	A	A	.	B	.	.	.	-0,32	1,17	*	.	.	-0,60	0,18
His	191	A	A	.	B	.	.	.	0,10	0,81	*	.	.	-0,60	0,31
Leu	192	A	A	.	B	.	.	.	0,39	0,31	.	.	.	-0,30	0,61
Ile	193	A	A	.	B	.	.	.	1,02	-0,30	.	.	.	0,45	1,22
Gln	194	A	A	.	B	.	.	.	0,77	-0,73	.	*	.	0,75	1,80
Arg	195	A	A	.	B	.	.	.	1,08	-0,59	*	*	F	0,90	1,62
Lys	196	A	A	.	B	.	.	.	0,26	-0,77	*	*	F	0,90	3,14
Lys	197	A	A	.	B	.	.	.	0,37	-0,81	.	*	F	0,90	1,35
Val	198	.	.	B	B	.	.	.	0,91	-0,43	.	*	.	0,30	0,60
His	199	.	.	B	B	.	.	.	0,91	0,00	.	*	.	0,30	0,29
Val	200	.	.	B	B	.	.	.	0,80	0,00	.	*	.	0,30	0,25
Phe	201	.	.	.	B	.	.	.	-0,06	0,00	.	.	.	0,30	0,57
Gly	202	A	.	.	B	.	.	.	-0,40	0,04	.	*	.	-0,30	0,35
Asp	203	A	-0,36	-0,07	*	.	.	0,50	0,63
Glu	204	A	-1,18	-0,03	*	.	.	0,50	0,60
Leu	205	A	.	.	B	.	.	.	-0,63	-0,17	.	.	.	0,30	0,45
Ser	206	A	.	.	B	.	.	.	-0,74	-0,11	.	.	.	0,30	0,39
Leu	207	A	.	.	B	.	.	.	-1,10	0,57	.	*	.	-0,60	0,18
Val	208	A	.	.	B	.	.	.	-0,99	1,36	.	*	.	-0,60	0,19
Thr	209	A	.	.	B	.	.	.	-1,66	0,67	*	*	.	-0,60	0,28
Leu	210	A	.	.	B	.	.	.	-1,73	0,86	*	.	.	-0,60	0,18
Phe	211	A	.	.	B	.	.	.	-1,43	0,86	*	.	.	-0,60	0,17
Arg	212	A	.	.	B	.	.	.	-0,62	0,61	*	.	.	-0,60	0,21
Cys	213	.	.	.	B	T	.	.	-0,37	0,53	*	.	.	-0,20	0,41
Ile	214	.	.	.	B	T	.	.	-0,27	0,46	*	.	.	-0,20	0,46
Gln	215	.	.	.	B	T	.	.	0,54	0,10	*	.	.	0,10	0,37
Asn	216	.	.	.	B	.	C	.	0,93	0,10	*	.	.	0,05	1,19
Met	217	.	.	.	B	.	C	.	0,01	0,01	*	.	F	0,20	2,44
Pro	218	.	.	.	B	.	C	.	0,47	0,01	*	.	F	0,44	1,16
Glu	219	T	.	.	1,36	0,04	*	.	F	1,08	1,12
Thr	220	C	.	1,36	0,04	*	.	F	1,12	1,82
Leu	221	C	.	1,06	-0,17	*	.	F	1,96	1,89
Pro	222	T	.	.	0,99	-0,21	.	.	F	2,40	1,46
Asn	223	T	.	.	0,96	0,36	.	.	F	1,41	0,54
Asn	224	T	T	.	0,66	0,63	.	.	F	1,22	1,03
Ser	225	T	T	.	0,38	0,33	.	.	F	1,13	0,89
Cys	226	T	T	.	0,84	0,40	.	.	.	0,74	0,56
Tyr	227	T	T	.	0,17	0,43	.	.	.	0,20	0,35
Ser	228	-0,42	0,71	.	.	.	-0,40	0,18
Ala	229	A	A	-0,38	0,83	.	.	.	-0,60	0,34
Gly	230	A	A	-0,89	0,26	.	.	.	-0,30	0,43
Ile	231	A	A	-0,22	0,19	.	.	.	-0,30	0,27

(continuación)

Res	Posición	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV
Ala	232	A	A	0,02	-0,20	.	.	.	0,30	0,46
Lys	233	A	A	-0,02	-0,70	.	.	.	0,60	0,80
Leu	234	A	A	0,57	-0,70	.	.	F	0,90	1,13
Glu	235	A	A	0,91	-1,39	.	.	F	0,90	1,87
Glu	236	A	A	0,99	-1,89	.	.	F	0,90	1,62
Gly	237	A	A	1,58	-1,20	.	*	F	0,90	1,62
Asp	238	A	A	0,72	-1,49	.	*	F	0,90	1,62
Glu	239	A	A	0,94	-0,80	*	*	F	0,75	0,77
Leu	240	A	A	0,06	-0,30	*	*	.	0,30	0,79
Gln	241	A	A	-0,16	-0,04	*	.	.	0,30	0,33
Leu	242	A	A	0,30	0,39	*	.	.	-0,30	0,30
Ala	243	A	A	0,30	0,39	*	.	.	-0,30	0,70
Ile	244	A	0,30	-0,30	.	*	.	0,30	0,70
Pro	245	A	T	.	0,52	-0,30	.	*	F	1,00	1,37
Arg	246	A	T	.	0,52	-0,49	.	*	F	1,00	1,37
Glu	247	A	T	.	0,44	-0,59	*	*	F	1,30	3,38
Asn	248	A	T	.	0,73	-0,59	*	*	F	1,30	1,53
Ala	249	A	0,81	-0,63	*	*	.	0,95	1,05
Gln	250	A	1,02	0,06	*	*	.	-0,10	0,50
Ile	251	A	0,57	0,06	*	*	.	0,15	0,52
Ser	252	C	0,57	0,09	.	*	.	0,60	0,51
Leu	253	C	-0,29	-0,41	.	*	F	1,60	0,49
Asp	254	T	T	.	-0,01	-0,17	.	*	F	2,25	0,52
Gly	255	T	T	.	-0,71	-0,37	.	*	F	2,50	0,56
Asp	256	T	T	.	-0,52	0,03	.	*	F	1,65	0,59
Val	257	A	T	.	-0,57	0,13	.	*	F	1,00	0,30
Thr	258	A	.	.	B	.	.	.	-0,34	0,56	.	*	.	-0,10	0,30
Phe	259	A	.	.	B	.	.	.	-1,16	0,63	.	*	.	-0,35	0,18
Phe	260	A	.	.	B	.	.	.	-0,77	1,31	.	*	.	-0,60	0,20
Gly	261	A	A	-1,58	0,67	.	*	.	-0,60	0,28
Ala	262	A	A	-1,53	0,87	.	*	.	-0,60	0,27
Leu	263	A	A	-1,61	0,77	*	.	.	-0,60	0,26
Lys	264	A	A	-1,30	0,41	*	.	.	-0,60	0,33
Leu	265	A	A	-0,99	0,41	.	.	.	-0,60	0,42
Leu	266	A	A	-1,03	0,34	*	.	.	-0,30	0,65

La presente memoria descriptiva también describe anticuerpos que se unen a un polipéptido que comprende, o alternativamente consiste en, una porción que lleva un epítipo de un polipéptido descrito en el presente documento. El epítipo de esta porción polipeptídica puede ser un epítipo inmunogénico o antigénico de un polipéptido de la presente invención. Un "epítipo inmunogénico" se define como una parte de una proteína que genera una respuesta de anticuerpos cuando la proteína completa es el inmunógeno. Por otro lado, una región de una molécula proteica a la que puede unirse un anticuerpo se define como un "epítipo antigénico". El número de epítipos inmunogénicos de una proteína generalmente es inferior al número de epítipos antigénicos. Véase, por ejemplo, Geysen y col, Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 81:3998-4002 (1983).

- 5
- 10 En relación con la selección de polipéptidos que llevan un epítipo antigénico (es decir, que contienen una región de una molécula proteica a la que puede unirse un anticuerpo), se sabe bien en esa técnica que los péptidos sintéticos relativamente cortos que mimetizan parte de una secuencia proteica son capaces de generar rutinariamente un antisuero que reaccione con la proteína parcialmente mimetizada. Véase, por ejemplo, Sutcliffe, J. G., Shinnick, T. M., Green, N. y Learner R. A. (1983) "Antibodies that react with predetermined sites on proteins", Science, 219:660-

666. Los péptidos capaces de generar sueros reactivos con proteínas se representan frecuentemente en la secuencia primaria de una proteína, pueden caracterizarse por un conjunto de reglas químicas simples y no se limitan ni a regiones inmunodominantes de proteínas intactas (es decir, a epítomos inmunogénicos) ni a los extremos amino o carboxilo terminales. Por lo tanto, los péptidos y polipéptidos que llevan un epítomo antigénico descritos en el presente documento son útiles para obtener anticuerpos, incluyendo anticuerpos monoclonales, que se unen específicamente a un polipéptido descrito en el presente documento. Véase, por ejemplo, Wilson y col., Cell 37: 767-778 (1984) en 777.

Específicamente, la memoria descriptiva también describe anticuerpos que se unen a péptidos y polipéptidos de BLYS que llevan epítomos antigénicos y preferentemente contienen una secuencia de al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, más preferentemente al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 20, al menos 25, al menos 30, al menos 40, al menos 50 y, más preferentemente, entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 aminoácidos contenidos dentro de la secuencia de aminoácidos de un polipéptido de BLYS. Los polipéptidos preferidos que comprenden epítomos inmunogénicos o antigénicos tienen una longitud de al menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 restos aminoácidos. Los epítomos antigénicos preferidos no exclusivos adicionales incluyen los epítomos antigénicos descritos en el presente documento, así como porciones de los mismos.

Los ejemplos no limitantes de polipéptidos o péptidos antigénicos que pueden usarse para generar anticuerpos específicos de BLYS y que pueden unirse por los anticuerpos de la presente invención incluyen: un polipéptido que comprende, o alternativamente consiste en, los restos aminoácidos de aproximadamente Phe-115 a aproximadamente Leu-147 en la SEQ ID NO: 3228; un polipéptido que comprende, o alternativamente consiste en los restos aminoácidos de aproximadamente Ile-150 a aproximadamente Tyr-163 en la SEQ ID NO: 3228; un polipéptido que comprende, o alternativamente consiste en los restos aminoácidos de aproximadamente Ser-171 a aproximadamente Phe-194 en la SEQ ID NO: 3228; un polipéptido que comprende, o alternativamente consiste en los restos aminoácidos de aproximadamente Glu-223 a aproximadamente Tyr- 246 en la SEQ ID NO: 3228; y un polipéptido que comprende, o alternativamente consiste en los restos aminoácidos de aproximadamente Ser-271 a aproximadamente Phe-278 en las Figuras la y IB (SEQ ID NO: 3228). En este contexto, "aproximadamente" significa los intervalos particularmente mencionados y a intervalos mayores o menores por varios, unos pocos, 5, 4, 3, 2 o 1 restos aminoácidos en cualquiera o ambos extremos amino- y carboxi-terminales. Se ha determinado que estos fragmentos polipeptídicos llevan epítomos antigénicos del polipéptido de BLYS mediante el análisis del índice antigénico de Jameson-Wolf, como se describe en la Tabla 9 anterior.

Los ejemplos no limitantes de polipéptidos o péptidos antigénicos que pueden usarse para generar anticuerpos específicos de BLYS y que pueden unirse por los anticuerpos de la presente invención incluyen: un polipéptido que comprende, o alternativamente consiste en los restos aminoácidos de aproximadamente Pro-32 a aproximadamente Leu-47 en la SEQ ID NO: 3229; un polipéptido que comprende, o alternativamente consiste en los restos aminoácidos de aproximadamente Glu-116 a aproximadamente Ser-143 en la SEQ ID NO: 3229; un polipéptido que comprende, o alternativamente consiste en los restos aminoácidos de aproximadamente Phe-153 a aproximadamente Tyr-173 en la SEQ ID NO: 3229; un polipéptido que comprende, o alternativamente consiste en, los restos aminoácidos de aproximadamente Pro-218 a aproximadamente Tyr- 227 en la SEQ ID NO: 3229; un polipéptido que comprende, o alternativamente consiste en los restos aminoácidos de aproximadamente Ala-232 a aproximadamente Gln-241 en la SEQ ID NO: 3229; un polipéptido que comprende, o alternativamente consiste en los restos aminoácidos de aproximadamente Ile-244 a aproximadamente Ala-249 en la SEQ ID NO: 3229; y un polipéptido que comprende, o alternativamente consiste en los restos aminoácidos de aproximadamente Ser-252 a aproximadamente Val-257 en la SEQ ID NO: 3229. En este contexto, el término "aproximadamente" se refiere a los intervalos particularmente mencionados y a intervalos mayores o menores por varios, unos pocos, 5, 4, 3, 2 o 1 restos aminoácidos en cualquiera o ambos extremos amino- y carboxi-terminales. Se ha determinado que estos fragmentos polipeptídicos llevan epítomos antigénicos del polipéptido de BLYS mediante el análisis del índice antigénico de Jameson-Wolf, como se describe en la Tabla 10 generada por el componente Protean del programa informático DNA*STAR (como se ha expuesto anteriormente).

Los péptidos y polipéptidos que llevan epítomos de BLYS pueden producirse por cualquier medio convencional. Véase, por ejemplo, Houghten, R. A. (1985) General method for the rapid solid-phase synthesis of large numbers of peptides: specificity of antigen-antibody interaction at the level of individual amino acids. Proc. Natl. Acad. Sei. EE.UU. 82:5131-5135; este procedimiento de "Síntesis Simultánea de Múltiples Péptidos (SMPS)" se describe adicionalmente en la Patente de Estados Unidos N.º 4.631.211 para Houghten y col. (1986).

La presente memoria descriptiva describe anticuerpos que se unen a polipéptidos que comprenden, o alternativamente consisten en un epítomo del polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3228, o un epítomo de la secuencia polipeptídica codificada por una secuencia polinucleotídica contenida en el depósito de la ATCC N.º 97768, o codificada por un polinucleótido que híbrida con una secuencia de ADNc contenida en el depósito de la ATCC N.º 97768 (por ejemplo, en las condiciones de hibridación descritas en el presente documento).

La presente memoria descriptiva también describe anticuerpos que se unen a polipéptidos que comprenden, o alternativamente consisten en un epítomo del polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:

3229, o un epítipo de la secuencia polipeptídica codificada por una secuencia polinucleotídica contenida en el depósito de la ATCC N.º 203518, o codificada por un polinucleótido que híbrida con la secuencia de ADNc contenida en el depósito de la ATCC N.º 203518 (por ejemplo, en las condiciones de hibridación descritas en el presente documento).

5 El término "epítipos", como se usa en el presente documento, se refiere a porciones de un polipéptido que tienen actividad antigénica o inmunogénica en un animal, preferentemente un mamífero, y más preferentemente en un ser humano. En un aspecto preferido, se describen en el presente documento anticuerpos que se unen a un polipéptido que comprende un epítipo. Un "epítipo inmunogénico", como se usa en el presente documento, se define como una
10 porción de una proteína que genera una respuesta de anticuerpo en un animal, según se determina por cualquier procedimiento conocido en la técnica, por ejemplo, mediante los procedimientos para generar anticuerpos descritos a continuación. (Véase, por ejemplo, Geysen y col., Proc. Natl. Acad. Sei. EE.UU. 81:3998-4002 (1983)). La expresión "epítipo antigénico", como se usa en el presente documento, se define como una porción de una proteína en la que un anticuerpo puede unirse inmunoespecíficamente a su antígeno, según se determina por cualquier
15 procedimiento bien conocido en la técnica, por ejemplo, mediante los inmunoensayos descritos en el presente documento. La unión inmunoespecífica excluye la unión inespecífica, pero no excluye necesariamente la reactividad cruzada con otros antígenos. Los epítipos antigénicos no tienen que ser necesariamente inmunogénicos.

Los fragmentos polipeptídicos de BLYS que funcionan como epítipos pueden producirse por cualquier medio convencional. (Véase, por ejemplo, Houghten, Proc. Natl. Acad. Sei. EE.UU. 82:5131-5135 (1985), descrito adicionalmente en la Patente de EE.UU. N.º 4.631.211).

20 En la presente invención, los anticuerpos de la presente invención se unen a epítipos antigénicos que contienen preferentemente una secuencia de al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, más preferentemente al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 11, al menos 12, al menos 13, al menos 14, al menos 15, al menos 20, al menos 25, al menos 30, al menos 40, al menos 50 y, más preferentemente, entre aproximadamente 15 y
25 aproximadamente 30 aminoácidos. Los polipéptidos preferidos que comprenden epítipos inmunogénicos o antigénicos que pueden unirse por anticuerpos de la presente invención tienen una longitud de al menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 restos aminoácidos. Los epítipos antigénicos preferidos no exclusivos adicionales incluyen los epítipos antigénicos descritos en el presente documento, así como porciones de los mismos. Los epítipos antigénicos son útiles, por ejemplo, para obtener anticuerpos, incluyendo anticuerpos monoclonales, que se unen específicamente al epítipo. Los epítipos antigénicos preferidos incluyen los
30 epítipos antigénicos descritos en el presente documento, así como cualquier combinación de dos, tres, cuatro, cinco o más de estos epítipos antigénicos. Los epítipos antigénicos pueden usarse como las moléculas diana en inmunoensayos. (Véase, por ejemplo, Wilson y col., Cell 37:767 (1984); Sutcliffe y col., Science 219:660-666 (1983)).

De forma similar, pueden usarse epítipos inmunogénicos, por ejemplo, para inducir anticuerpos de acuerdo con
35 procedimientos bien conocidos en la técnica. (Véase, por ejemplo, Sutcliffe y col., anteriormente, Wilson y col., anteriormente; Chow y col., Proc. Natl. Acad. Sei. EE.UU. 82:910-914; y Bittle y col., J. Gen. Virol 66:2347-2354 (1985)). Los epítipos inmunogénicos preferidos incluyen los epítipos inmunogénicos descritos en el presente documento, así como cualquier combinación de dos, tres, cuatro, cinco o más de estos epítipos inmunogénicos. Los polipéptidos que comprenden uno o más epítipos inmunogénicos de BLYS pueden presentarse para generar una
40 respuesta de anticuerpos junto con una proteína transportadora, tal como una albúmina, a un sistema animal (tal como conejo o ratón), o si el polipéptido tiene una longitud suficiente (de al menos aproximadamente 25 aminoácidos), el polipéptido puede presentarse sin un transportador. Sin embargo, los epítipos inmunogénicos que comprenden tan pocos como de 8 a 10 aminoácidos han demostrado ser suficientes para obtener anticuerpos capaces de unirse a, como poco, epítipos lineales en un polipéptido desnaturalizado (por ejemplo, en transferencia
45 Western).

Pueden usarse polipéptidos de BLYS que lleven epítipos para inducir anticuerpos de acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica incluyendo, pero no limitados a, inmunización *in vivo*, inmunización *in vitro* y procedimientos de visualización en fago. Véase, por ejemplo, Sutcliffe y col., anteriormente, Wilson y col.,
50 anteriormente y Bittle y col., J. Gen. Virol. 66:2347-2354 (1985). Si se usa inmunización *in vivo*, los animales pueden inmunizarse con péptido libre; sin embargo, el título de anticuerpo anti-péptido puede reforzarse por acoplamiento del péptido con un transportador macromolecular, tal como hemocianina de lapa californiana (KLH) o toxoide tetánico. Por ejemplo, los péptidos que contienen restos de cisteína pueden acoplarse a un transportador usando un
55 enlazador tal como éster de maleimidobenzoil-N-hidroxisuccinimida (MBS), mientras que otros péptidos pueden acoplarse a transportadores usando un agente de unión más general, tal como glutaraldehído. Los animales tales como conejos, ratas y ratones se inmunizan con péptidos libres o acoplados a transportador, por ejemplo, por inyección intraperitoneal y/o intradérmica de emulsiones que contienen aproximadamente 100 microgramos de péptido o proteína transportadora y adyuvante de Freund o cualquier otro adyuvante conocido por estimular una
60 respuesta inmune. Pueden ser necesarias varias inyecciones de refuerzo, por ejemplo, a intervalos de aproximadamente dos semanas, para proporcionar un título útil de anticuerpo anti-péptido que pueda detectarse, por ejemplo, mediante un ensayo de ELISA usando péptido libre adsorbido a una superficie sólida. El título de anticuerpos anti-péptido en suero de un animal inmunizado puede aumentarse por selección de anticuerpos anti-péptido, por ejemplo, por adsorción al péptido en un soporte sólido y elución de los anticuerpos seleccionados de

acuerdo con procedimientos bien conocidos en la técnica.

Como apreciará un experto en la materia, y como se ha analizado anteriormente, los anticuerpos de la presente invención pueden unirse a polipéptidos que comprenden un epítipo inmunogénico o antigénico fusionado a otras secuencias polipeptídicas. Por ejemplo, los polipéptidos de BLYS pueden fusionarse con el dominio constante de inmunoglobulinas (IgA, IgE, IgG, IgM) o porciones de las mismas (CH1, CH2, CH3 o cualquier combinación de las mismas y porciones de las mismas), o albúmina (incluyendo, pero sin limitación, albúmina humana recombinante o fragmentos o variantes de la misma (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N.º 5.876.969, expedida el 2 de marzo de 1999, la Patente EP 0 413 622 y la Patente de Estados Unidos N.º 5.766.883, expedida el 16 de junio de 1998), dando como resultado polipéptidos quiméricos. Dichas proteínas de fusión pueden facilitar la purificación y pueden aumentar la semivida *in vivo*. Esto se ha demostrado para proteínas quiméricas que consisten en los dos primeros dominios del polipéptido CD4 humano y diversos dominios de las regiones constantes de las cadenas pesadas o ligeras de inmunoglobulinas de mamífero. Véase, por ejemplo, el documento EP 394.827; Traunecker y col., *Nature*, 331:84-86 (1988). Se ha demostrado una administración aumentada de un antígeno a través de la barrera epitelial al sistema inmune para antígenos (por ejemplo, insulina) conjugados con un compañero de unión de FcRn tal como IgG o fragmentos Fc (véase, por ejemplo, las publicaciones PCT WO 96/22024 y WO 99/04813). También se ha descubierto que las proteínas de fusión con IgG que tienen una estructura dimérica unida por enlaces disulfuro debido a los enlaces disulfuro de la porción de IgG son más eficaces en la unión y neutralización de otras moléculas que los polipéptidos monoméricos o fragmentos de los mismos en solitario. Véase, por ejemplo, Fountoulakis y col., *J. Biochem.*, 270:3958-3964 (1995). Los ácidos nucleicos que codifican los epítipos anteriores también pueden recombinarse con un gen de interés como una etiqueta epitópica (por ejemplo, la etiqueta de hemaglutinina ("HA") o etiqueta flag) para contribuir a la detección y purificación del polipéptido expresado. Por ejemplo, un sistema descrito por Janknecht y col., permite la purificación sencilla de proteínas de fusión no desnaturalizadas expresadas en líneas celulares humanas (Janknecht y col., 1991, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.* 88:8972-897). En este sistema, el gen de interés se subclona en un plásmido de recombinación de *Vaccinia*, de modo que la fase de lectura abierta del gen se fusiona de forma traducible con una etiqueta amino-terminal que consiste en seis restos de histidina. La etiqueta sirve como dominio de unión a matriz para la proteína de fusión. Los extractos de células infectadas con el virus vacuna recombinante se cargan sobre una columna de Ni²⁺-ácido nitriloacético- agarosa y las proteínas marcadas con histidina pueden eluirse selectivamente con tampones que contienen imidazol.

Los anticuerpos descritos en el presente documento también se unen a polipéptidos de BLYS y/o los fragmentos que llevan epítipos de los mismos, que están fusionados con un antígeno heterólogo (por ejemplo, polipéptido, carbohidrato, fosfolípido o ácido nucleico). En aspectos específicos, el antígeno heterólogo es un inmunógeno.

En un aspecto más específico, el antígeno heterólogo es la proteína gp120 del VIH o un fragmento de la misma.

Los anticuerpos descritos en el presente documento también se unen a polipéptidos de BLYS y/o los fragmentos que llevan epítipos de los mismos, que están fusionados con secuencias polipeptídicas de otro miembro de la familia de ligandos del TNF (o fragmentos biológicamente activos o variantes de los mismos). En un aspecto específico, los anticuerpos de la presente invención se unen a polipéptidos de BLYS de la presente invención que están fusionados con una secuencia polipeptídica de CD40L. Preferentemente, la secuencia polipeptídica de CD40L es soluble.

Los anticuerpos descritos en el presente documento también se unen a polipéptidos de BLYS mutantes que se han generado por mutagénesis aleatoria de un polinucleótido que codifica el polipéptido de BLYS, mediante PCR propensa a error, inserción de nucleótidos aleatoria u otros procedimientos antes de la recombinación. Los anticuerpos descritos en el presente documento también pueden unirse a uno o más componentes, motivos, secciones, partes, dominios, fragmentos, etc., de BLYS recombinados con uno o más componentes, motivos, secciones, partes, dominios, fragmentos, etc. de una o más moléculas heterólogas. Preferentemente, las moléculas heterólogas son, por ejemplo, TNF-alfa, linfotoxina-alfa (LT-alfa, también conocida como TNF-beta), LT-beta (que se encuentra en el heterotrímero complejo LT-alfa2-beta), OPGL, FasL, CD27L, CD30L, CD40L, 4-1BBL, DcR3, OX40L, TNF-gamma (Publicación Internacional N.º WO 96/14328), (Publicación Internacional N.º WO 97/33899), AIM-II (Publicación Internacional N.º WO 97/34911), APRIL (*J. Exp. Med.* 188(6):1185-1190), endoquina-alfa (Publicación Internacional N.º WO 98/07880), OPG, OX40 y factor de crecimiento nervioso (NGF), y formas solubles de Fas, CD30, CD27, CD40 y 4-1BB, TR2 (Publicación Internacional N.º WO 96/34095), DR3 (Publicación Internacional N.º WO 97/33904), DR4 (Publicación Internacional N.º WO 98/32856), TR5 (Publicación Internacional N.º WO 98/30693), TR6 (Publicación Internacional N.º WO 98/30694), TR7 (Publicación Internacional N.º WO 98/41629), TRANK, TR9 (Publicación Internacional N.º WO 98/56892), TRIO (Publicación Internacional N.º WO 98/54202), 312C2 (Publicación Internacional N.º WO 98/06842), TR12, CAD y v-FLIP. En aspectos adicionales, las moléculas heterólogas son cualquier miembro de la familia de TNF.

Los anticuerpos descritos en el presente documento también se unen a polipéptidos de BLYS de la presente invención (incluyendo fragmentos biológicamente activos o variantes de los mismos), que están fusionados con polipéptidos de APRIL solubles (por ejemplo, los restos aminoacídicos 105 a 250 de la SEQ ID NO: 3239) o fragmentos biológicamente activos o variantes de los mismos.

Para mejorar o alterar las características de polipéptidos de BLYS, puede emplearse la modificación por ingeniería

genética de proteínas. La tecnología de ADN recombinante conocida por los expertos en la materia puede usarse para crear nuevas proteínas mutantes o "muteínas", que incluyen una sola o múltiples sustituciones, deleciones, adiciones de aminoácidos o proteínas de fusión. Tales polipéptidos modificados pueden mostrar, por ejemplo, una actividad aumentada o una estabilidad aumentada. Además, pueden purificarse en mayores rendimientos y muestran una mejor solubilidad que el polipéptido natural correspondiente, al menos en determinadas condiciones de purificación y almacenamiento. Por ejemplo, para muchas proteínas, incluyendo el dominio extracelular o la forma o formas maduras de una proteína secretada, se sabe en la técnica que pueden deleccionarse uno o más aminoácidos del extremo N-terminal o C-terminal sin una pérdida sustancial de función biológica. Por ejemplo, Ron y col., J. Biol. Chem., 268: 2984-2988 (1993) describieron proteínas KGF modificadas que tenían actividad de unión a heparina incluso si estaban ausentes 3, 8 o 27 restos aminoácidos amino-terminales. Por consiguiente, los anticuerpos de la presente invención pueden unirse a mutantes o variantes de polipéptidos de BLYS generados por modificación por ingeniería genética de proteínas.

En el presente caso, puesto que la proteína descrita en el presente documento es un miembro de la familia de polipéptidos del TNF, deleciones de aminoácidos N-terminales hasta el resto Gly (G) en posición 191 en la SEQ ID NO: 3228 pueden conservar cierta actividad biológica tal como, por ejemplo, la capacidad para estimular la proliferación, diferenciación y/o activación de linfocitos (por ejemplo, linfocitos B) y la citotoxicidad hacia células diana apropiadas. No se esperaría que polipéptidos que tengan deleciones N-terminales adicionales que incluyen el resto Gly (G) conservasen actividades biológicas, porque se sabe que este resto en polipéptidos relacionados con el TNF está al comienzo del dominio conservado necesario para las actividades biológicas. Sin embargo, incluso si la deleción de uno o más aminoácidos del extremo N-terminal de una proteína da como resultado una modificación o pérdida de una o más funciones biológicas de la proteína, todavía pueden conservarse otras actividades funcionales. Por lo tanto, la capacidad de la proteína acortada para inducir y/o unirse a anticuerpos que reconozcan el dominio extracelular o completo de la proteína se conservará generalmente cuando se eliminen menos de la mayoría de los restos del dominio extracelular o completo de la proteína del extremo N-terminal. Puede determinarse fácilmente por procedimientos de rutina descritos en el presente documento y conocidos de otro modo en la técnica si un polipéptido particular que carece de restos N-terminales de una proteína completa conserva dichas actividades inmunológicas.

En consecuencia, la presente memoria descriptiva describe además anticuerpos que se unen a polipéptidos que tienen uno o más restos delecionados del extremo amino-terminal de la secuencia de aminoácidos de BLYS de la SEQ ID NO: 3228, hasta el resto de glicina en posición 191 (resto Gly-191 del extremo amino-terminal). En particular, la presente memoria descriptiva describe anticuerpos que se unen a polipéptidos que comprenden, o alternativamente consisten en, la secuencia de aminoácidos de los restos n¹-285 de la SEQ ID NO: 3228, donde n¹ es un número entero en el intervalo de las posiciones aminoácidas de los restos aminoácidos 2-190 de la secuencia de aminoácidos en la SEQ ID NO: 3228. Más en particular, la memoria descriptiva describe anticuerpos que se unen a polipéptidos que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en los restos 2-285, 3-285, 4-285, 5-285, 6-285, 7-285, 8-285, 9-285, 10-285, 11-285, 12-285, 13-285, 14-285, 15-285, 16-285, 17-285, 18-285, 19-285, 20-285, 21-285, 22-285, 23-285, 24-285, 25-285, 26-285, 27-285, 28-285, 29-285, 30-285, 31-285, 32-285, 33-285, 34-285, 35-285, 36-285, 37-285, 38-285, 39-285, 40-285, 41-285, 42-285, 43-285, 44-285, 45-285, 46-285, 47-285, 48-285, 49-285, 50-285, 51-285, 52-285, 53-285, 54-285, 55-285, 56-285, 57-285, 58-285, 59-285, 60-285, 61-285, 62-285, 63-285, 64-285, 65-285, 66-285, 67-285, 68-285, 69-285, 70-285, 71-285, 72-285, 73-285, 74-285, 75-285, 76-285, 77-285, 78-285, 79-285, 80-285, 81-285, 82-285, 83-285, 84-285, 85-285, 86-285, 87-285, 88-285, 89-285, 90-285, 91-285, 92-285, 93-285, 94-285, 95-285, 96-285, 97-285, 98-285, 99-285, 100-285, 101-285, 102-285, 103-285, 104-285, 105-285, 106-285, 107-285, 108-285, 109-285, 110-285, 111-285, 112-285, 113-285, 114-285, 115-285, 116-285, 117-285, 118-285, 119-285, 120-285, 121-285, 122-285, 123-285, 124-285, 125-285, 126-285, 127-285, 128-285, 129-285, 130-285, 131-285, 132-285, 133-285, 134-285, 135-285, 136-285, 137-285, 138-285, 139-285, 140-285, 141-285, 142-285, 143-285, 144-285, 145-285, 146-285, 147-285, 148-285, 149-285, 150-285, 151-285, 152-285, 153-285, 154-285, 155-285, 156-285, 157-285, 158-285, 159-285, 160-285, 161-285, 162-285, 163-285, 164-285, 165-285, 166-285, 167-285, 168-285, 169-285, 170-285, 171-285, 172-285, 173-285, 174-285, 175-285, 176-285, 177-285, 178-285, 179-285, 180-285, 181-285, 182-285, 183-285, 184-285, 185-285, 186-285, 187-285, 188-285, 189-285 y 190-285 de la SEQ ID NO:3228. La presente memoria descriptiva también describe anticuerpos que se unen a polipéptidos de BLYS que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia contigua de restos aminoácidos con una identidad de al menos 80 %, 85 %, 90 %, 92 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % con la secuencia de aminoácidos de los polipéptidos de BLYS descritos anteriormente.

Además, ya que el dominio extracelular predicho de los polipéptidos de BLYS de la presente invención puede generar por sí mismo actividad biológica, las deleciones de restos aminoácidos N- y C-terminales de la región extracelular predicha del polipéptido (posiciones que abarcan de Gln-73 a Leu-285 de la SEQ ID NO: 3228) pueden conservar cierta actividad biológica tal como, por ejemplo, la unión a ligando, la estimulación de la proliferación, diferenciación y/o activación de linfocitos (por ejemplo, linfocitos B) y la modulación de la replicación celular o la modulación de actividades de células diana. Sin embargo, incluso si la deleción de uno o más aminoácidos del extremo N-terminal del dominio extracelular predicho de un polipéptido de BLYS da como resultado la modificación o pérdida de una o más funciones biológicas del polipéptido, todavía pueden conservarse otras actividades funcionales. De esta manera, la capacidad de los polipéptidos acortados para inducir y/o unirse a anticuerpos que

reconozcan los dominios extracelulares o maduros o completos de los polipéptidos se conservará generalmente cuando se eliminen menos de la mayoría de los restos de los dominios extracelulares o maduros o completos de los polipéptidos del extremo N-terminal. Puede determinarse fácilmente por procedimientos de rutina descritos en el presente documento y conocidos de otro modo en la técnica si un polipéptido particular que carece de restos N-terminales de un polipéptido completo conserva dichas actividades inmunológicas.

En consecuencia, la presente memoria descriptiva describe además anticuerpos que se unen a polipéptidos que tienen uno o más restos delecionados del extremo amino-terminal de la secuencia de aminoácidos de BLYS mostrada en la SEQ ID NO: 3228, hasta el resto de glicina en el número de posición 280. En particular, la presente invención proporciona anticuerpos que se unen a polipéptidos que comprenden, o alternatively consisten en la secuencia de aminoácidos de los restos n²-285 de la SEQ ID NO: 3228, en el que n² es un número entero en el intervalo de las posiciones aminoácidas de los restos aminoácidos 73-280 en la SEQ ID NO: 3228, y 73 es la posición del primer resto del extremo N-terminal del dominio extracelular predicho del polipéptido de BLYS (descrito en la SEQ ID NO: 3228). Más en particular, la memoria descriptiva describe anticuerpos que se unen a polipéptidos que comprenden, o alternatively consisten en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en los restos de Q-73 a L-285; G-74 a L-285; D-75 a L-285; L-76 a L-285; A-77 a L-285; S-78 a L-285; L-79 a L-285; R-80 a L-285; A-81 a L-285; E-82 a L-285; L-83 a L-285; Q-84 a L-285; G-85 a L-285; H-86 a L-285; H-87 a L-285; A-88 a L-285; E-89 a L-285; K-90 a L-285; L-91 a L-285; P-92 a L-285; A-93 a L-285; G-94 a L-285; A-95 a L-285; G-96 a L-285; A-97 a L-285; P-98 a L-285; K-99 a L-285; A-100 a L-285; G-101 a L-285; L-102 a L-285; E-103 a L-285; E-104 a L-285; A-105 a L-285; P-106 a L-285; A-107 a L-285; V-108 a L-285; T-109 a L-285; A-110 a L-285; G-111 a L-285; L-112 a L-285; K-113 a L-285; I-114 a L-285; F-115 a L-285; E-116 a L-285; P-117 a L-285; P-118 a L-285; A-119 a L-285; P-120 a L-285; G-121 a L-285; E-122 a L-285; G-123 a L-285; N-124 a L-285; S-125 a L-285; S-126 a L-285; Q-127 a L-285; N-128 a L-285; S-129 a L-285; R-130 a L-285; N-131 a L-285; K-132 a L-285; R-133 a L-285; A-134 a L-285; V-135 a L-285; Q-136 a L-285; G-137 a L-285; P-138 a L-285; E-139 a L-285; E-140 a L-285; T-141 a L-285; V-142 a L-285; T-143 a L-285; Q-144 a L-285; D-145 a L-285; C-146 a L-285; L-147 a L-285; Q-148 a L-285; L-149 a L-285; I-150 a L-285; A-151 a L-285; D-152 a L-285; S-153 a L-285; E-154 a L-285; T-155 a L-285; P-156 a L-285; T-157 a L-285; I-158 a L-285; Q-159 a L-285; K-160 a L-285; G-161 a L-285; S-162 a L-285; Y-163 a L-285; T-164 a L-285; F-165 a L-285; V-166 a L-285; P-167 a L-285; W-168 a L-285; L-169 a L-285; L-170 a L-285; S-171 a L-285; F-172 a L-285; K-173 a L-285; R-174 a L-285; G-175 a L-285; S-176 a L-285; A-177 a L-285; L-178 a L-285; E-179 a L-285; E-180 a L-285; K-181 a L-285; E-182 a L-285; N-183 a L-285; K-184 a L-285; I-185 a L-285; L-186 a L-285; V-187 a L-285; K-188 a L-285; E-189 a L-285; T-190 a L-285; G-191 a L-285; Y-192 a L-285; F-193 a L-285; F-194 a L-285; I-195 a L-285; Y-196 a L-285; G-197 a L-285; Q-198 a L-285; V-199 a L-285; L-200 a L-285; Y-201 a L-285; T-202 a L-285; D-203 a L-285; K-204 a L-285; T-205 a L-285; Y-206 a L-285; A-207 a L-285; M-208 a L-285; G-209 a L-285; H-210 a L-285; L-211 a L-285; I-212 a L-285; Q-213 a L-285; R-214 a L-285; K-215 a L-285; K-216 a L-285; V-217 a L-285; H-218 a L-285; V-219 a L-285; F-220 a L-285; G-221 a L-285; D-222 a L-285; E-223 a L-285; L-224 a L-285; S-225 a L-285; L-226 a L-285; V-227 a L-285; T-228 a L-285; L-229 a L-285; F-230 a L-285; R-231 a L-285; C-232 a L-285; I-233 a L-285; Q-234 a L-285; N-235 a L-285; M-236 a L-285; P-237 a L-285; E-238 a L-285; T-239 a L-285; L-240 a L-285; P-241 a L-285; N-242 a L-285; N-243 a L-285; S-244 a L-285; C-245 a L-285; Y-246 a L-285; S-247 a L-285; A-248 a L-285; G-249 a L-285; I-250 a L-285; A-251 a L-285; K-252 a L-285; L-253 a L-285; E-254 a L-285; E-255 a L-285; G-256 a L-285; D-257 a L-285; E-258 a L-285; L-259 a L-285; Q-260 a L-285; L-261 a L-285; A-262 a L-285; I-263 a L-285; P-264 a L-285; R-265 a L-285; E-266 a L-285; N-267 a L-285; A-268 a L-285; Q-269 a L-285; I-270 a L-285; S-271 a L-285; L-272 a L-285; D-273 a L-285; G-274 a L-285; D-275 a L-285; V-276 a L-285; T-277 a L-285; F-278 a L-285; F-279 a L-285; y G-280 a L-285 de la SEQ ID NO: 3228. La presente memoria descriptiva también describe anticuerpos que se unen a polipéptidos de BLYS que comprenden, o alternatively consisten en una secuencia contigua de restos aminoácidos con una identidad de al menos un 80 %, un 85 %, un 90 %, un 92 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 % o un 99 % con la secuencia de aminoácidos de polipéptidos de BLYS descritos anteriormente.

La presente **memoria descriptiva** también describe anticuerpos que se unen a polipéptidos que comprenden, o alternatively consisten en, un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos un 80 %, un 85 %, un 90 % y, más preferentemente, una identidad de al menos un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 %, un 99 % o un 100 % con el polipéptido de BLYS que tiene la secuencia de aminoácidos en las posiciones 134-285 de la SEQ ID NO: 3228.

También se describen en el presente documento anticuerpos que se unen a polipéptidos que comprenden, o alternatively consisten en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos un 90 % con un polipéptido de BLYS que tiene la secuencia de aminoácidos en las posiciones 134-285 de la SEQ ID NO: 3228. También se describen en el presente documento anticuerpos que se unen a polipéptidos que comprenden, o alternatively consisten en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos un 95 % con un polipéptido de BLYS que tiene la secuencia de aminoácidos en las posiciones 134-285 de la SEQ ID NO: 3228. También se describen en el presente documento anticuerpos que se unen a polipéptidos que comprenden, o alternatively consisten en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos un 96 % con un polipéptido de BLYS que tiene la secuencia de aminoácidos en las posiciones 134-285 de la SEQ ID NO: 3228.

También se describen en el presente documento anticuerpos que se unen a polipéptidos que comprenden, o alternatively consisten en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de al menos un 97 % con un

polipéptido de BLYS que tiene la secuencia de aminoácidos en las posiciones 134-285 de la SEQ ID NO: 3228. También se describen en el presente documento anticuerpos que se unen a polipéptidos que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de al menos un 98 % con un polipéptido de BLYS que tiene la secuencia de aminoácidos en las posiciones 134-285 de la SEQ ID NO: 3228.

5 También se describen en el presente documento anticuerpos que se unen a polipéptidos que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos un 99 % con un polipéptido de BLYS que tiene la secuencia de aminoácidos en las posiciones 134-285 de la SEQ ID NO: 3228.

10 En aspectos específicos, los anticuerpos de la presente invención se unen a polipéptidos que comprenden, o alternativamente consisten en uno de los fragmentos polipeptídicos de BLYS con delección N-terminal siguientes: los restos aminoácidos Ala-71 a Leu-285, los restos aminoácidos Ala-81 a Leu-285, los restos aminoácidos Leu-112 a Leu-285, los restos aminoácidos Ala-134 a Leu-285, los restos aminoácidos Leu-147 a Leu-285 y los restos aminoácidos Gly-161 a Leu-285 de la SEQ ID NO:3228.

15 De forma similar, se conocen muchos ejemplos de polipéptidos con delección C-terminal biológicamente funcionales. Por ejemplo, el interferón gamma muestra actividades hasta diez veces mayores por delección de 8-10 restos aminoácidos del extremo carboxi-terminal de la proteína (Döbeli y col., J. Biotechnology 7: 199-216 (1988)). Puesto que la presente proteína es un miembro de la familia de polipéptidos del TNF, se espera que delecciones de aminoácidos C-terminales hasta el resto de leucina en posición 284 conserven la mayor parte, si no toda, de su actividad biológica tal como, por ejemplo, la unión a ligando, la capacidad para estimular la proliferación, diferenciación y/o activación de linfocitos (por ejemplo, linfocitos B) y la modulación de la replicación celular. Los polipéptidos que tienen delecciones de hasta aproximadamente 10 restos C-terminales adicionales (es decir, hasta el resto de glicina en posición 274) también pueden conservar cierta actividad, tal como la unión a receptor, aunque dichos polipéptidos carecerían de una porción del dominio de TNF conservado que se extiende hasta aproximadamente la Leu-284 de la SEQ ID NO: 3228. Sin embargo, incluso si la delección de uno o más aminoácidos del extremo C-terminal de una proteína da como resultado la modificación o pérdida de una o más funciones biológicas de la proteína, todavía pueden conservarse otras actividades funcionales. Por lo tanto, la capacidad de la proteína acortada para inducir y/o unirse a anticuerpos que reconozcan la proteína madura o completa se conservará generalmente cuando se eliminen menos de la mayoría de los restos de la proteína madura o completa del extremo C-terminal. Puede determinarse fácilmente por procedimientos de rutina descritos en el presente documento y conocidos de otro modo en la técnica si un polipéptido particular que carece de restos C-terminales de una proteína completa conserva dichas actividades inmunológicas.

35 Por consiguiente, la presente memoria descriptiva describe además anticuerpos que se unen a polipéptidos que tienen uno o más restos delecionados del extremo carboxi-terminal de la secuencia de aminoácidos del polipéptido de BLYS de la SEQ ID NO: 3228, hasta el resto de glicina en posición 274 (Gly-274). En particular, la presente memoria descriptiva describe anticuerpos que se unen a polipéptidos que comprenden, o alternativamente consisten en la secuencia de aminoácidos de los restos 1-m¹ de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3228, donde m¹ es cualquier número entero en el intervalo de las posiciones aminoacídicas de los restos aminoácidos 274-284 en la SEQ ID NO: 3228. Más en particular, la presente invención proporciona anticuerpos que se unen a polipéptidos de BLYS que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en los restos 1-274, 1-275, 1-276, 1-277, 1-278, 1-279, 1-280, 1-281, 1-282, 1-283 y 1-284 de la SEQ ID NO: 3228. La presente memoria descriptiva también describe anticuerpos que se unen a polipéptidos de BLYS que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia contigua de restos aminoácidos con una identidad de al menos un 80 %, un 85 %, un 90 %, un 92 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 % o un 99 % con la secuencia de aminoácidos de los polipéptidos de BLYS descritos anteriormente.

45 También se describen anticuerpos que se unen a polipéptidos de BLYS que comprenden, o alternativamente consisten en polipéptidos de BLYS con uno o más aminoácidos delecionados tanto del extremo amino- como carboxilo-terminal, que pueden describirse en general como que tienen los restos n¹-m¹ de la SEQ ID NO: 3228, donde n¹ y m¹ son números enteros como se han definido anteriormente. También se describen anticuerpos que se unen a un polipéptido que comprende, o alternativamente consiste en una porción de la secuencia de aminoácidos de BLYS completa codificada por el clon de ADNc depositado contenido en el N.º de acceso de la ATCC 97768, en el que esta porción excluye de 1 a 190 aminoácidos del extremo amino-terminal o de 1 a 11 aminoácidos del extremo C-terminal de la secuencia de aminoácidos completa (o cualquier combinación de estas delecciones N-terminales y C-terminales) codificada por el clon de ADNc en el plásmido depositado.

55 De forma similar, las delecciones de restos aminoácidos C-terminales del dominio extracelular predicho de BLYS hasta el resto de leucina en posición 79 de la SEQ ID NO: 3228 pueden conservar cierta actividad biológica, tal como, por ejemplo, la unión a ligando, la estimulación de la proliferación, diferenciación y/o activación de linfocitos (por ejemplo, linfocitos B) y la modulación de la replicación celular o modulación de las actividades de células diana. No se esperaría que polipéptidos que tengan delecciones C-terminales adicionales que incluyan la Leu-79 de la SEQ ID NO: 3228 conservasen sus actividades biológicas.

60 Sin embargo, incluso si la delección de uno o más aminoácidos del extremo C-terminal de un polipéptido da como resultado la modificación o pérdida de una o más funciones biológicas del polipéptido, todavía pueden conservarse

otras actividades funcionales. Por lo tanto, la capacidad del polipéptido acortado para inducir y/o unirse a anticuerpos que reconozcan las formas completa, madura o extracelular del polipéptido se conservará generalmente cuando se eliminen menos de la mayoría de los restos de las formas completa, madura o extracelular del polipéptido del extremo C-terminal. Puede determinarse fácilmente por procedimientos de rutina descritos en el presente documento y conocidos de otro modo en la técnica si un polipéptido particular que carece de restos C-terminales del dominio extracelular predicho conserva dichas actividades inmunológicas.

Por consiguiente, la presente memoria descriptiva describe además anticuerpos que se unen a polipéptidos que tienen uno o más restos delecionados del extremo carboxi-terminal de la secuencia de aminoácidos del dominio extracelular predicho del polipéptido de BLYS mostrado en la SEQ ID NO: 3228, hasta el resto de leucina en la posición 79 de la SEQ ID NO: 3228. En particular, la presente memoria descriptiva describe anticuerpos que se unen a polipéptidos que comprenden, o alternativamente consisten en la secuencia de aminoácidos de los restos 73-m² de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3228, donde m² es cualquier número entero en el intervalo de las posiciones aminoacídicas de los restos aminoacídicos 79 a 285 en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3228, y el resto 78 es la posición del primer resto del extremo C-terminal del dominio extracelular predicho del polipéptido de BLYS (descrito en la SEQ ID NO: 3228). Más en particular, la memoria descriptiva describe anticuerpos que se unen a polipéptidos que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en los restos Q-73 a Leu-285; Q-73 a Leu-285; Q-73 a L-284; Q-73 a K-283; Q-73 a L-282; Q-73 a A-281; Q-73 a G-280; Q-73 a F-279; Q-73 a F-278; Q-73 a T-277; Q-73 a V-276; Q-73 a D-275; Q-73 a G-274; Q-73 a D-273; Q-73 a L-272; Q-73 a S-271; Q-73 a I-270; Q-73 a Q-269; Q-73 a A-268; Q-73 a N-267; Q-73 a E-266; Q-73 a R-265; Q-73 a P-264; Q-73 a I-263; Q-73 a A-262; Q-73 a L-261; Q-73 a Q-260; Q-73 a L-259; Q-73 a E-258; Q-73 a D-257; Q-73 a G-256; Q-73 a E-255; Q-73 a E-254; Q-73 a L-253; Q-73 a K-252; Q-73 a A-251; Q-73 a I-250; Q-73 a G-249; Q-73 a A-248; Q-73 a S-247; Q-73 a Y-246; Q-73 a C-245; Q-73 a S-244; Q-73 a N-243; Q-73 a N-242; Q-73 a P-241; Q-73 a L-240; Q-73 a T-239; Q-73 a E-238; Q-73 a P-237; Q-73 a M-236; Q-73 a N-235; Q-73 a Q-234; Q-73 a I-233; Q-73 a C-232; Q-73 a R-231; Q-73 a F-230; Q-73 a L-229; Q-73 a T-228; Q-73 a V-227; Q-73 a L-226; Q-73 a S-225; Q-73 a L-224; Q-73 a E-223; Q-73 a D-222; Q-73 a G-221; Q-73 a F-220; Q-73 a V-219; Q-73 a H-218; Q-73 a V-217; Q-73 a K-216; Q-73 a K-215; Q-73 a R-214; Q-73 a Q-213; Q-73 a I-212; Q-73 a L-211; Q-73 a H-210; Q-73 a G-209; Q-73 a M-208; Q-73 a A-207; Q-73 a Y-206; Q-73 a T-205; Q-73 a K-204; Q-73 a D-203; Q-73 a T-202; Q-73 a Y-201; Q-73 a L-200; Q-73 a V-199; Q-73 a Q-198; Q-73 a G-197; Q-73 a Y-196; Q-73 a I-195; Q-73 a F-194; Q-73 a F-193; Q-73 a Y-192; Q-73 a G-191; Q-73 a T-190; Q-73 a E-189; Q-73 a K-188; Q-73 a V-187; Q-73 a L-186; Q-73 a I-185; Q-73 a K-184; Q-73 a N-183; Q-73 a E-182; Q-73 a K-181; Q-73 a E-180; Q-73 a E-179; Q-73 a L-178; Q-73 a A-177; Q-73 a S-176; Q-73 a G-175; Q-73 a R-174; Q-73 a K-173; Q-73 a F-172; Q-73 a S-171; Q-73 a L-170; Q-73 a L-169; Q-73 a W-168; Q-73 a P-167; Q-73 a V-166; Q-73 a F-165; Q-73 a T-164; Q-73 a Y-163; Q-73 a S-162; Q-73 a G-161; Q-73 a K-160; Q-73 a Q-159; Q-73 a I-158; Q-73 a T-157; Q-73 a P-156; Q-73 a T-155; Q-73 a E-154; Q-73 a S-153; Q-73 a D-152; Q-73 a A-151; Q-73 a I-150; Q-73 a L-149; Q-73 a Q-148; Q-73 a L-147; Q-73 a C-146; Q-73 a D-145; Q-73 a Q-144; Q-73 a T-143; Q-73 a V-142; Q-73 a T-141; Q-73 a E-140; Q-73 a E-139; Q-73 a P-138; Q-73 a G-137; Q-73 a Q-136; Q-73 a V-135; Q-73 a A-134; Q-73 a R-133; Q-73 a K-132; Q-73 a N-131; Q-73 a R-130; Q-73 a S-129; Q-73 a N-128; Q-73 a Q-127; Q-73 a S-126; Q-73 a S-125; Q-73 a N-124; Q-73 a G-123; Q-73 a E-122; Q-73 a G-121; Q-73 a P-120; Q-73 a A-119; Q-73 a P-118; Q-73 a P-117; Q-73 a E-116; Q-73 a F-115; Q-73 a I-114; Q-73 a K-113; Q-73 a L-112; Q-73 a G-111; Q-73 a A-110; Q-73 a T-109; Q-73 a V-108; Q-73 a A-107; Q-73 a P-106; Q-73 a A-105; Q-73 a E-104; Q-73 a E-103; Q-73 a L-102; Q-73 a G-101; Q-73 a A-100; Q-73 a K-99; Q-73 a P-98; Q-73 a A-97; Q-73 a G-96; Q-73 a A-95; Q-73 a G-94; Q-73 a A-93; Q-73 a P-92; Q-73 a L-91; Q-73 a K-90; Q-73 a E-89; Q-73 a A-88; Q-73 a H-87; Q-73 a H-86; Q-73 a G-85; Q-73 a Q-84; Q-73 a L-83; Q-73 a E-82; Q-73 a A-81; Q-73 a R-80; y Q-73 a L-79 de la SEQ ID NO: 3228. La presente memoria descriptiva también describe anticuerpos que se unen a polipéptidos de BLYS que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia contigua de restos aminoacídicos con una identidad de al menos un 80 %, un 85 %, un 90 %, un 92 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 % o un 99 % con la secuencia de aminoácidos de polipéptidos de BLYS descritos anteriormente.

La memoria descriptiva también describe anticuerpos que se unen a polipéptidos que tienen uno o más aminoácidos delecionados tanto del extremo amino- como carboxilo-terminal del dominio extracelular predicho de BLYS₂, que pueden describirse generalmente como que tienen los restos n²-m² de la SEQ ID NO: 3228, donde n² y m² son números enteros como se han definido anteriormente.

Los anticuerpos descritos en la presente memoria también se unen a polipéptidos que consisten en una porción del dominio extracelular de la secuencia de aminoácidos de BLYS codificada por el plásmido de ADNc contenido en el depósito que tiene el N.º de acceso de la ATCC 97768, en los que esta porción excluye de 1 a aproximadamente 206 aminoácidos del extremo amino-terminal del dominio extracelular de la secuencia de aminoácidos codificada por el plásmido de ADNc contenido en el depósito que tiene el N.º de acceso de la ATCC 97768, o de 1 a aproximadamente 206 aminoácidos del extremo carboxi-terminal del dominio extracelular de la secuencia de aminoácidos codificada por el plásmido de ADNc contenido en el depósito que tiene el N.º de acceso de la ATCC 97768, o cualquier combinación de las deleciones amino- terminales y carboxi-terminales anteriores, del dominio extracelular completo de la secuencia de aminoácidos codificada por el plásmido de ADNc contenido en el depósito que tiene el N.º de acceso de la ATCC 97768.

Como se ha mencionado anteriormente, incluso si la deleción de uno o más aminoácidos del extremo N-terminal de un polipéptido da como resultado la modificación o pérdida de una o más actividades funcionales (por ejemplo, la

actividad biológica) del polipéptido, todavía pueden conservarse otras funciones o actividades biológicas. Por lo tanto, la capacidad de una muteína de BLYS acortada para inducir y/o unirse a anticuerpos que reconozcan las formas madura o de longitud completa o el dominio extracelular del polipéptido se conservará generalmente cuando se eliminen menos de la mayoría de los restos del dominio extracelular o maduro o de longitud completa del polipéptido del extremo N-terminal. Puede determinarse fácilmente por procedimientos de rutina descritos en el presente documento y conocidos de otro modo en la técnica si un polipéptido particular que carece de restos N-terminales de un polipéptido completo conserva dichas actividades inmunológicas. No es improbable que una muteína de BLYS con un gran número de restos aminoacídicos N-terminales delecionados pueda conservar ciertas actividades funcionales (por ejemplo, biológicas o inmunogénicas). De hecho, los péptidos compuestos por tan pocos como seis restos aminoacídicos de BLYS pueden producir con frecuencia una respuesta inmune.

Por consiguiente, la presente memoria descriptiva describe además anticuerpos que se unen a polipéptidos que tienen uno o más restos delecionados del extremo amino-terminal de la secuencia de aminoácidos de longitud completa predicha del BLYS mostrada en la SEQ ID NO: 3228, hasta el resto de glicina en la posición número 280 de la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 3228, y polinucleótidos que codifican dichos polipéptidos. En particular, la presente invención proporciona anticuerpos que se unen a polipéptidos que comprenden la secuencia de aminoácidos de los restos n³-285 de la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 3228, donde n³ es un número entero en el intervalo de las posiciones aminoacídicas de los restos aminoacídicos 1 a 280 de la secuencia de aminoácidos en la SEQ ID NO: 3228.

Más en particular, la memoria descriptiva describe anticuerpos que se unen a polipéptidos que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en los restos de D-2 a L-285; D-3 a L-285; S-4 a L-285; T-5 a L-285; E-6 a L-285; R-7 a L-285; E-8 a L-285; Q-9 a L-285; S-10 a L-285; R-11 a L-285; L-12 a L-285; T-13 a L-285; S-14 a L-285; C-15 a L-285; L-16 a L-285; K-17 a L-285; K-18 a L-285; R-19 a L-285; E-20 a L-285; E-21 a L-285; M-22 a L-285; K-23 a L-285; L-24 a L-285; K-25 a L-285; E-26 a L-285; C-27 a L-285; V-28 a L-285; S-29 a L-285; I-30 a L-285; L-31 a L-285; P-32 a L-285; R-33 a L-285; K-34 a L-285; E-35 a L-285; S-36 a L-285; P-37 a L-285; S-38 a L-285; V-39 a L-285; R-40 a L-285; S-41 a L-285; S-42 a L-285; K-43 a L-285; D-44 a L-285; G-45 a L-285; K-46 a L-285; L-47 a L-285; L-48 a L-285; A-49 a L-285; A-50 a L-285; T-51 a L-285; L-52 a L-285; L-53 a L-285; L-54 a L-285; A-55 a L-285; L-56 a L-285; L-57 a L-285; S-58 a L-285; C-59 a L-285; C-60 a L-285; L-61 a L-285; T-62 a L-285; V-63 a L-285; V-64 a L-285; S-65 a L-285; F-66 a L-285; Y-67 a L-285; Q-68 a L-285; V-69 a L-285; A-70 a L-285; A-71 a L-285; L-72 a L-285; Q-73 a L-285; G-74 a L-285; D-75 a L-285; L-76 a L-285; A-77 a L-285; S-78 a L-285; L-79 a L-285; R-80 a L-285; A-81 a L-285; E-82 a L-285; L-83 a L-285; Q-84 a L-285; G-85 a L-285; H-86 a L-285; H-87 a L-285; A-88 a L-285; E-89 a L-285; K-90 a L-285; L-91 a L-285; P-92 a L-285; A-93 a L-285; G-94 a L-285; A-95 a L-285; G-96 a L-285; A-97 a L-285; P-98 a L-285; K-99 a L-285; A-100 a L-285; G-101 a L-285; L-102 a L-285; E-103 a L-285; E-104 a L-285; A-105 a L-285; P-106 a L-285; A-107 a L-285; V-108 a L-285; T-109 a L-285; A-110 a L-285; G-111 a L-285; L-112 a L-285; K-113 a L-285; I-114 a L-285; F-115 a L-285; E-116 a L-285; P-117 a L-285; P-118 a L-285; A-119 a L-285; P-120 a L-285; G-121 a L-285; E-122 a L-285; G-123 a L-285; N-124 a L-285; S-125 a L-285; S-126 a L-285; Q-127 a L-285; N-128 a L-285; S-129 a L-285; R-130 a L-285; N-131 a L-285; K-132 a L-285; R-133 a L-285; A-134 a L-285; V-135 a L-285; Q-136 a L-285; G-137 a L-285; P-138 a L-285; E-139 a L-285; E-140 a L-285; T-141 a L-285; V-142 a L-285; T-143 a L-285; Q-144 a L-285; D-145 a L-285; C-146 a L-285; L-147 a L-285; A-148 a L-285; Q-148 a L-285; L-149 a L-285; I-150 a L-285; A-151 a L-285; D-152 a L-285; S-153 a L-285; E-154 a L-285; T-155 a L-285; P-156 a L-285; T-157 a L-285; I-158 a L-285; Q-159 a L-285; K-160 a L-285; G-161 a L-285; S-162 a L-285; Y-163 a L-285; T-164 a L-285; F-165 a L-285; V-166 a L-285; P-167 a L-285; W-168 a L-285; L-169 a L-285; L-170 a L-285; S-171 a L-285; F-172 a L-285; K-173 a L-285; R-174 a L-285; G-175 a L-285; S-176 a L-285; A-177 a L-285; L-178 a L-285; E-179 a L-285; E-180 a L-285; K-181 a L-285; E-182 a L-285; N-183 a L-285; K-184 a L-285; I-185 a L-285; L-186 a L-285; V-187 a L-285; K-188 a L-285; E-189 a L-285; T-190 a L-285; G-191 a L-285; Y-192 a L-285; F-193 a L-285; F-194 a L-285; I-195 a L-285; Y-196 a L-285; G-197 a L-285; Q-198 a L-285; V-199 a L-285; L-200 a L-285; Y-201 a L-285; T-202 a L-285; D-203 a L-285; K-204 a L-285; T-205 a L-285; Y-206 a L-285; A-207 a L-285; M-208 a L-285; G-209 a L-285; H-210 a L-285; L-211 a L-285; I-212 a L-285; Q-213 a L-285; R-214 a L-285; K-215 a L-285; K-216 a L-285; V-217 a L-285; H-218 a L-285; V-219 a L-285; F-220 a L-285; G-221 a L-285; D-222 a L-285; E-223 a L-285; L-224 a L-285; S-225 a L-285; L-226 a L-285; V-227 a L-285; T-228 a L-285; L-229 a L-285; F-230 a L-285; R-231 a L-285; C-232 a L-285; I-233 a L-285; Q-234 a L-285; N-235 a L-285; M-236 a L-285; P-237 a L-285; E-238 a L-285; T-239 a L-285; L-240 a L-285; P-241 a L-285; N-242 a L-285; N-243 a L-285; S-244 a L-285; C-245 a L-285; Y-246 a L-285; S-247 a L-285; A-248 a L-285; G-249 a L-285; I-250 a L-285; A-251 a L-285; K-252 a L-285; L-253 a L-285; E-254 a L-285; E-255 a L-285; G-256 a L-285; D-257 a L-285; E-258 a L-285; L-259 a L-285; Q-260 a L-285; L-261 a L-285; A-262 a L-285; I-263 a L-285; P-264 a L-285; R-265 a L-285; E-266 a L-285; N-267 a L-285; A-268 a L-285; Q-269 a L-285; I-270 a L-285; S-271 a L-285; L-272 a L-285; D-273 a L-285; G-274 a L-285; D-275 a L-285; V-276 a L-285; T-277 a L-285; F-278 a L-285; F-279 a L-285; y G-280 a L-285 de la SEQ ID NO: 3228. La presente memoria descriptiva también describe anticuerpos que se unen a polipéptidos de BLYS que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia contigua de restos aminoacídicos con una identidad de al menos un 80 %, un 85 %, un 90 %, un 92 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 % o un 99 % con la secuencia de aminoácidos de polipéptidos de BLYS descritos anteriormente.

También como se ha mencionado anteriormente, incluso si la deleción de uno o más aminoácidos del extremo C-terminal de una proteína da como resultado la modificación o pérdida de una o más actividades funcionales (por

ejemplo, la actividad biológica) de la proteína, todavía pueden conservarse otras actividades funcionales. Por lo tanto, la capacidad de una muteína de BLYS acortada para inducir y/o unirse a anticuerpos que reconozcan la forma madura o completa o el dominio extracelular del polipéptido se conservará generalmente cuando se eliminen menos de la mayoría de los restos de la forma madura o completa o del dominio extracelular del polipéptido del extremo C-terminal. Puede determinarse fácilmente por procedimientos de rutina descritos en el presente documento y conocidos de otro modo en la técnica si un polipéptido particular que carece de restos C-terminales de un polipéptido completo conserva dichas actividades inmunológicas. No es improbable que una muteína de BLYS con un gran número de restos aminoácidos C-terminales delecionados pueda conservar ciertas actividades funcionales (por ejemplo, biológicas o inmunogénicas). De hecho, los péptidos compuestos por tan pocos como seis restos aminoácidos de BLYS pueden provocar con frecuencia una respuesta inmune.

Por consiguiente, la presente memoria descriptiva describe además anticuerpos que se unen a polipéptidos que tienen uno o más restos delecionados del extremo carboxi-terminal de la secuencia de aminoácidos de BLYS mostrada en la SEQ ID NO: 3228, hasta el resto de ácido glutámico en posición número 6, y polinucleótidos que codifican dichos polipéptidos. En particular, la presente memoria descriptiva describe anticuerpos que se unen a polipéptidos que comprenden la secuencia de aminoácidos de los restos 1-m³ de la SEQ ID NO: 3228, donde m³ es un número entero en el intervalo de las posiciones aminoácidas de los restos aminoácidos 6-284 de la secuencia de aminoácidos en la SEQ ID NO: 3228.

Más en particular, la memoria descriptiva describe anticuerpos que se unen a polipéptidos que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en los restos M-1 a L-284; M-1 a K-283; M-1 a L-282; M-1 a A-281; M-1 a G-280; M-1 a F-279; M-1 a F-278; M-1 a T-277; M-1 a V-276; M-1 a D-275; M-1 a G-274; M-1 a D-273; M-1 a L-272; M-1 a S-271; M-1 a 1-270; M-1 a Q-269; M-1 a A-268; M-1 a N-267; M-1 a E-266; M-1 a R-265; M-1 a P-264; M-1 a 1-263; M-1 a A-262; M-1 a L-261; M-1 a Q-260; M-1 a L-259; M-1 a E-258; M-1 a D-257; M-1 a G-256; M-1 a E-255; M-1 a E-254; M-1 a L-253; M-1 a K-252; M-1 a A-251; M-1 a 1-250; M-1 a G-249; M-1 a A-248; M-1 a S-247; M-1 a Y-246; M-1 a C-245; M-1 a S-244; M-1 a N-243; M-1 a N-242; M-1 a P-241; M-1 a L-240; M-1 a T-239; M-1 a E-238; M-1 a P-237; M-1 a M-236; M-1 a N-235; M-1 a Q-234; M-1 a 1-233; M-1 a C-232; M-1 a R-231; M-1 a F-230; M-1 a L-229; M-1 a T-228; M-1 a V-227; M-1 a L-226; M-1 a S-225; M-1 a L-224; M-1 a E-223; M-1 a D-222; M-1 a G-221; M-1 a F-220; M-1 a V-219; M-1 a H-218; M-1 a V-217; M-1 a K-216; M-1 a K-215; M-1 a R-214; M-1 a Q-213; M-1 a 1-212; M-1 a L-211; M-1 a H-210; M-1 a G-209; M-1 a M-208; M-1 a A-207; M-1 a Y-206; M-1 a T-205; M-1 a K-204; M-1 a D-203; M-1 a T-202; M-1 a Y-201; M-1 a L-200; M-1 a V-199; M-1 a Q-198; M-1 a G-197; M-1 a Y-196; M-1 a I-195; M-1 a F-194; M-1 a F-193; M-1 a Y-192; M-1 a G-191; M-1 a T-190; M-1 a E-189; M-1 a G-188; M-1 a V-187; M-1 a L-186; M-1 a I-185; M-1 a K-184; M-1 a N-183; M-1 a E-182; M-1 a K-181; M-1 a E-180; M-1 a E-179; M-1 a L-178; M-1 a A-177; M-1 a S-176; M-1 a G-175; M-1 a R-174; M-1 a K-173; M-1 a F-172; M-1 a S-171; M-1 a L-170; M-1 a L-169; M-1 a W-168; M-1 a P-167; M-1 a V-166; M-1 a F-165; M-1 a T-164; M-1 a Y-163; M-1 a S-162; M-1 a G-161; M-1 a K-160; M-1 a Q-159; M-1 a 1-158; M-1 a T-157; M-1 a P-156; M-1 a T-155; M-1 a E-154; M-1 a S-153; M-1 a D-152; M-1 a A-151; M-1 a 1-150; M-1 a L-149; M-1 a Q-148; M-1 a L-147; M-1 a C-146; M-1 a D-145; M-1 a Q-144; M-1 a T-143; M-1 a V-142; M-1 a T-141; M-1 a E-140; M-1 a E-139; M-1 a P-138; M-1 a G-137; M-1 a Q-136; M-1 a V-135; M-1 a A-134; M-1 a R-133; M-1 a K-132; M-1 a N-131; M-1 a R-130; M-1 a S-129; M-1 a N-128; M-1 a Q-127; M-1 a S-126; M-1 a S-125; M-1 a N-124; M-1 a G-123; M-1 a E-122; M-1 a G-121; M-1 a P-120; M-1 a A-119; M-1 a P-118; M-1 a P-117; M-1 a E-116; M-1 a F-115; M-1 a I-114; M-1 a K-113; M-1 a L-112; M-1 a G-111; M-1 a A-110; M-1 a T-109; M-1 a V-108; M-1 a A-107; M-1 a P-106; M-1 a A-105; M-1 a E-104; M-1 a E-103; M-1 a L-102; M-1 a G-101; M-1 a A-100; M-1 a K-99; M-1 a P-98; M-1 a A-97; M-1 a G-96; M-1 a A-95; M-1 a G-94; M-1 a A-93; M-1 a P-92; M-1 a L-91; M-1 a K-90; M-1 a E-89; M-1 a A-88; M-1 a H-87; M-1 a H-86; M-1 a G-85; M-1 a Q-84; M-1 a L-83; M-1 a E-82; M-1 a A-81; M-1 a R-80; M-1 a L-79; M-1 a S-78; M-1 a A-77; M-1 a L-76; M-1 a D-75; M-1 a G-74; M-1 a Q-73; M-1 a L-72; M-1 a A-71; M-1 a A-70; M-1 a V-69; M-1 a Q-68; M-1 a Y-67; M-1 a F-66; M-1 a S-65; M-1 a V-64; M-1 a V-63; M-1 a T-62; M-1 a L-61; M-1 a C-60; M-1 a C-59; M-1 a S-58; M-1 a L-57; M-1 a L-56; M-1 a A-55; M-1 a L-54; M-1 a L-53; M-1 a L-52; M-1 a T-51; M-1 a A-50; M-1 a A-49; M-1 a L-48; M-1 a L-47; M-1 a K-46; M-1 a G-45; M-1 a D-44; M-1 a K-43; M-1 a S-42; M-1 a S-41; M-1 a R-40; M-1 a V-39; M-1 a S-38; M-1 a P-37; M-1 a S-36; M-1 a E-35; M-1 a K-34; M-1 a R-33; M-1 a P-32; M-1 a L-31; M-1 a 1-30; M-1 a S-29; M-1 a V-28; M-1 a C-27; M-1 a E-26; M-1 a K-25; M-1 a L-24; M-1 a K-23; M-1 a M-22; M-1 a E-21; M-1 a E-20; M-1 a R-19; M-1 a K-18; M-1 a K-17; M-1 a L-16; M-1 a C-15; M-1 a S-14; M-1 a T-13; M-1 a L-12; M-1 a R-11; M-1 a S-10; M-1 a Q-9; M-1 a E-8; M-1 a R-7; y M-1 a E-6 de la SEQ ID NO: 3228. La presente memoria descriptiva también describe anticuerpos que se unen a polipéptidos de BLYS que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia contigua de restos aminoácidos con una identidad de al menos un 80%, un 85%, un 90%, un 92%, un 95%, un 96%, un 97%, un 98% o un 99% con la secuencia de aminoácidos de polipéptidos de BLYS descritos anteriormente.

La memoria descriptiva también describe anticuerpos que se unen a polipéptidos que tienen uno o más aminoácidos delecionados de los extremos tanto amino- como carboxilo terminales de un polipéptido de BLYS, que puede describirse generalmente como que tiene los restos n³-m³ de la SEQ ID NO: 3228, donde n³ y m³ son números enteros como se han definido anteriormente.

Además, puesto que el dominio extracelular predicho del polipéptido de BLYS de la SEQ ID NO: 322 9 puede generar por sí mismo actividad funcional (por ejemplo, actividad biológica), las deleciones de restos aminoácidos N- y C- terminales de la región extracelular predicha del polipéptido en las posiciones de Gln-73 a Leu-266 de la SEQ ID NO: 3229 pueden conservar cierta actividad funcional, tal como, por ejemplo, la unión a ligando, la

estimulación de la proliferación, diferenciación y/o activación de linfocitos (por ejemplo, linfocitos B), la modulación de la replicación celular, la modulación de actividades de células diana y/o la inmunogenicidad. Sin embargo, incluso si la delección de uno o más aminoácidos del extremo N-terminal del dominio extracelular predicho de un polipéptido de BLYS da como resultado la modificación o pérdida de una o más actividades funcionales del polipéptido, todavía pueden conservarse otras actividades funcionales. Por lo tanto, la capacidad de los polipéptidos acortados para inducir y/o unirse a anticuerpos que reconozcan los dominios extracelulares o maduros o completos de los polipéptidos se conservará generalmente cuando se eliminen menos de la mayoría de los restos de los dominios extracelulares o maduros o completos de los polipéptidos del extremo N-terminal. Puede determinarse fácilmente por procedimientos de rutina descritos en el presente documento y conocidos de otro modo en la técnica si un polipéptido particular que carece de restos N-terminales de un polipéptido completo conserva dichas actividades inmunológicas.

Por consiguiente, la presente memoria descriptiva describe además anticuerpos que se unen a polipéptidos que tienen uno o más restos delecionados del extremo amino-terminal de la secuencia de aminoácidos de BLYS mostrada en la SEQ ID NO: 3229, hasta el resto de glicina en el número de posición 261. En particular, la presente memoria descriptiva describe anticuerpos que se unen a polipéptidos que comprenden la secuencia de aminoácidos de los restos n^{a} -266 de la SEQ ID NO: 3229, donde n^{a} es un número entero en el intervalo de las posiciones aminoácidas de los restos aminoácidos 73-261 de la secuencia de aminoácidos en la SEQ ID NO: 3229, y 261 es la posición del primer resto del extremo N-terminal del polipéptido de BLYS del dominio extracelular predicho (mostrado en la SEQ ID NO: 3229).

Más en particular, la memoria descriptiva describe anticuerpos que se unen a polipéptidos que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en los restos de Q-73 a L-266; G-74 a L-266; D-75 a L-266; L-76 a L-266; A-77 a L-266; S-78 a L-266; L-79 a L-266; R-80 a L-266; A-81 a L-266; E-82 a L-266; L-83 a L-266; Q-84 a L-266; G-85 a L-266; H-86 a L-266; H-87 a L-266; A-88 a L-266; E-89 a L-266; K-90 a L-266; L-91 a L-266; P-92 a L-266; A-93 a L-266; G-94 a L-266; A-95 a L-266; G-96 a L-266; A-97 a L-266; P-98 a L-266; K-99 a L-266; A-100 a L-266; G-101 a L-266; L-102 a L-266; E-103 a L-266; E-104 a L-266; A-105 a L-266; P-106 a L-266; A-107 a L-266; V-108 a L-266; T-109 a L-266; A-110 a L-266; G-111 a L-266; L-112 a L-266; K-113 a L-266; I-114 a L-266; F-115 a L-266; E-116 a L-266; P-117 a L-266; P-118 a L-266; A-119 a L-266; P-120 a L-266; G-121 a L-266; E-122 a L-266; G-123 a L-266; N-124 a L-266; S-125 a L-266; S-126 a L-266; Q-127 a L-266; N-128 a L-266; S-129 a L-266; R-130 a L-266; N-131 a L-266; K-132 a L-266; R-133 a L-266; A-134 a L-266; V-135 a L-266; Q-136 a L-266; G-137 a L-266; P-138 a L-266; E-139 a L-266; E-140 a L-266; T-141 a L-266; G-142 a L-266; S-143 a L-266; Y-144 a L-266; T-145 a L-266; F-146 a L-266; V-147 a L-266; P-148 a L-266; W-149 a L-266; L-150 a L-266; L-151 a L-266; S-152 a L-266; F-153 a L-266; K-154 a L-266; R-155 a L-266; G-156 a L-266; S-157 a L-266; A-158 a L-266; L-159 a L-266; E-160 a L-266; E-161 a L-266; K-162 a L-266; E-163 a L-266; N-164 a L-266; K-165 a L-266; I-166 a L-266; L-167 a L-266; V-168 a L-266; K-169 a L-266; E-170 a L-266; T-171 a L-266; G-172 a L-266; Y-173 a L-266; F-174 a L-266; F-175 a L-266; I-176 a L-266; Y-177 a L-266; G-178 a L-266; Q-179 a L-266; V-180 a L-266; L-181 a L-266; Y-182 a L-266; T-183 a L-266; D-184 a L-266; K-185 a L-266; T-186 a L-266; Y-187 a L-266; A-188 a L-266; M-189 a L-266; G-190 a L-266; H-191 a L-266; L-192 a L-266; I-193 a L-266; Q-194 a L-266; R-195 a L-266; K-196 a L-266; K-197 a L-266; V-198 a L-266; H-199 a L-266; V-200 a L-266; F-201 a L-266; G-202 a L-266; D-203 a L-266; E-204 a L-266; L-205 a L-266; S-206 a L-266; L-207 a L-266; V-208 a L-266; T-209 a L-266; L-210 a L-266; F-211 a L-266; R-212 a L-266; C-213 a L-266; I-214 a L-266; Q-215 a L-266; N-216 a L-266; M-217 a L-266; P-218 a L-266; E-219 a L-266; T-220 a L-266; L-221 a L-266; P-222 a L-266; N-223 a L-266; N-224 a L-266; S-225 a L-266; C-226 a L-266; Y-227 a L-266; S-228 a L-266; A-229 a L-266; G-230 a L-266; I-231 a L-266; A-232 a L-266; K-233 a L-266; L-234 a L-266; E-235 a L-266; E-236 a L-266; G-237 a L-266; D-238 a L-266; E-239 a L-266; L-240 a L-266; Q-241 a L-266; L-242 a L-266; A-243 a L-266; I-244 a L-266; P-245 a L-266; R-246 a L-266; E-247 a L-266; N-248 a L-266; A-249 a L-266; Q-250 a L-266; I-251 a L-266; S-252 a L-266; L-253 a L-266; D-254 a L-266; G-255 a L-266; D-256 a L-266; V-257 a L-266; T-258 a L-266; F-259 a L-266; F-260 a L-266; y G-261 a L-266 de la SEQ ID NO: 3229. La presente memoria descriptiva también describe anticuerpos que se unen a polipéptidos de BLYS que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia contigua de restos aminoácidos con una identidad de al menos un 80 %, un 85 %, un 90 %, un 92 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 % o un 99 % con la secuencia de aminoácidos de polipéptidos de BLYS descritos anteriormente.

De forma similar, las delecciones de restos aminoácidos C-terminales del dominio extracelular predicho de BLYS hasta el resto de leucina en posición 79 de la SEQ ID NO: 3229 pueden conservar cierta actividad funcional, tal como, por ejemplo, la unión a ligando, la capacidad para estimular la proliferación, diferenciación y/o activación de linfocitos (por ejemplo, linfocitos B), la modulación de la replicación celular, la modulación de actividades de células diana y/o la inmunogenicidad. No se esperaría que los polipéptidos que tengan delecciones C-terminales adicionales que incluyan la Leu-79 de la SEQ ID NO: 3229 conserven sus actividades biológicas.

Sin embargo, incluso si la delección de uno o más aminoácidos del extremo C-terminal de un polipéptido da como resultado la modificación o pérdida de una o más actividades funcionales (por ejemplo, la actividad biológica) del polipéptido, todavía pueden conservarse otras actividades funcionales. Por lo tanto, la capacidad del polipéptido acortado para inducir y/o unirse a anticuerpos que reconozcan las formas completa, madura o extracelular del polipéptido se conservará generalmente cuando se eliminen menos de la mayoría de los restos de las formas completa, madura o extracelular del polipéptido del extremo C-terminal. Puede determinarse fácilmente por procedimientos de rutina descritos en el presente documento y conocidos de otro modo en la técnica si un

polipéptido particular que carece de restos C-terminales del dominio extracelular predicho conserva dichas actividades inmunológicas.

5 Por consiguiente, la presente memoria descriptiva describe además anticuerpos que se unen a polipéptidos que tienen uno o más restos del extremo carboxi-terminal de la secuencia de aminoácidos del dominio extracelular predicho de BLYS mostrada en la SEQ ID NO: 3229, hasta el resto de leucina en la posición 79 de la SEQ ID NO: 3229. En particular, la presente invención proporciona anticuerpos que se unen a polipéptidos que tienen la secuencia de aminoácidos de los restos 73- m^4 de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3229, donde m^4 es cualquier número entero en el intervalo de las posiciones aminoacídicas de los restos aminoacídicos 79-265 de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3229.

10 Más en particular, la memoria descriptiva describe anticuerpos que se unen a polipéptidos que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en los restos de Q-73 a L-265; Q-73 a K-264; Q-73 a L-263; Q-73 a A-262; Q-73 a G-261; Q-73 a F-260; Q-73 a F-259; Q-73 a T-258; Q-73 a V-257; Q-73 a D-256; Q-73 a G-255; Q-73 a D-254; Q-73 a L-253; Q-73 a S-252; Q-73 a 1-251; Q-73 a Q-250; Q-73 a A-249; Q-73 a N-248; Q-73 a E-247; Q-73 a R-246; Q-73 a P-245; Q-73 a 1-244; Q-73 a A-243; Q-73 a L-242; Q-73 a Q-241; Q-73 a L-240; Q-73 a E-239; Q-73 a D-238; Q-73 a G-237; Q-73 a E-236; Q-73 a E-235; Q-73 a L-234; Q-73 a K-233; Q-73 a A-232; Q-73 a 1-231; Q-73 a G-230; Q-73 a A-229; Q-73 a S-228; Q-73 a Y-227; Q-73 a C-226; Q-73 a S-225; Q-73 a N-224; Q-73 a N-223; Q-73 a P-222; Q-73 a L-221; Q-73 a T-220; Q-73 a E-219; Q-73 a P-218; Q-73 a M-217; Q-73 a N-216; Q-73 a Q-215; Q-73 a 1-214; Q-73 a C-213; Q-73 a R-212; Q-73 a F-211; Q-73 a L-210; Q-73 a T-209; Q-73 a V-208; Q-73 a L-207; Q-73 a S-206; Q-73 a L-205; Q-73 a E-204; Q-73 a D-203; Q-73 a G-202; Q-73 a F-201; Q-73 a V-200; Q-73 a H-199; Q-73 a V-198; Q-73 a K-197; Q-73 a K-196; Q-73 a R-195; Q-73 a Q-194; Q-73 a 1-193; Q-73 a L-192; Q-73 a H-191; Q-73 a G-190; Q-73 a Q-7389; Q-73 a A-188; Q-73 a Y-187; Q-73 a T-186; Q-73 a K-185; Q-73 a D-184; Q-73 a T-183; Q-73 a Y-182; Q-73 a L-181; Q-73 a V-180; Q-73 a Q-179; Q-73 a G-178; Q-73 a Y-177; Q-73 a 1-176; Q-73 a F-175; Q-73 a F-174; Q-73 a Y-173; Q-73 a G-172; Q-73 a T-171; Q-73 a E-170; Q-73 a K-169; Q-73 a V-168; Q-73 a L-167; Q-73 a 1-166; Q-73 a K-165; Q-73 a N-164; Q-73 a E-163; Q-73 a K-162; Q-73 a E-161; Q-73 a E-160; Q-73 a L-159; Q-73 a A-158; Q-73 a S-157; Q-73 a G-156; Q-73 a R-155; Q-73 a K-154; Q-73 a F-153; Q-73 a S-152; Q-73 a L-151; Q-73 a L-150; Q-73 a W-149; Q-73 a P-148; Q-73 a V-147; Q-73 a F-146; Q-73 a T-145; Q-73 a Y-144; Q-73 a S-143; Q-73 a G-142; Q-73 a T-141; Q-73 a E-140; Q-73 a E-139; Q-73 a P-138; Q-73 a G-137; Q-73 a Q-136; Q-73 a V-135; Q-73 a A-134; Q-73 a R-133; Q-73 a K-132; Q-73 a N-131; Q-73 a R-130; Q-73 a S-129; Q-73 a N-128; Q-73 a Q-127; Q-73 a S-126; Q-73 a S-125; Q-73 a N-124; Q-73 a G-123; Q-73 a E-122; Q-73 a G-121; Q-73 a P-120; Q-73 a A-119; Q-73 a P-118; Q-73 a P-117; Q-73 a E-116; Q-73 a F-115; Q-73 a I-114; Q-73 a K-113; Q-73 a L-112; Q-73 a G-111; Q-73 a A-110; Q-73 a T-109; Q-73 a V-108; Q-73 a A-107; Q-73 a P-106; Q-73 a A-105; Q-73 a E-104; Q-73 a E-103; Q-73 a L-102; Q-73 a G-101; Q-73 a A-100; Q-73 a K-99; Q-73 a P-98; Q-73 a A-97; Q-73 a G-96; Q-73 a A-95; Q-73 a G-94; Q-73 a A-93; Q-73 a P-92; Q-73 a L-91; Q-73 a K-90; Q-73 a E-89; Q-73 a A-88; Q-73 a H-87; Q-73 a H-86; Q-73 a G-85; Q-73 a Q-84; Q-73 a L-83; Q-73 a E-82; Q-73 a A-81; Q-73 a R-80; Q-73 a L-79; and Q-73 a S-78 de la SEQ ID NO: 3229. La presente memoria descriptiva también describe anticuerpos que se unen a polipéptidos de BLYS que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia contigua de restos aminoacídicos con una identidad de al menos un 80 %, un 85 %, un 90 %, un 92 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 % o un 99 % con la secuencia de aminoácidos de polipéptidos de BLYS descritos anteriormente.

40 La memoria descriptiva también describe polipéptidos que tienen uno o más aminoácidos delecionados tanto del extremo amino como carboxilo terminal del dominio extracelular predicho de BLYS, que pueden describirse generalmente como que tienen los restos n^4 - m^4 de la SEQ ID NO: 3229, donde n^4 y m^4 son números enteros como se han definido anteriormente.

45 En otro aspecto, los anticuerpos de la presente invención se unen a polipéptidos que consisten en una porción del dominio extracelular de la secuencia de aminoácidos de BLYS codificada por el clon de ADNc contenido en el depósito que tiene el N.º de acceso de la ATCC 203518, en los que esta porción excluye de 1 a aproximadamente 260 aminoácidos del extremo amino-terminal del dominio extracelular de la secuencia de aminoácidos codificada por el clon de ADNc contenido en el depósito que tiene el N.º de acceso de la ATCC 203518, o de 1 a aproximadamente 187 aminoácidos del extremo carboxi-terminal del dominio extracelular de la secuencia de aminoácidos codificada por el clon de ADNc contenido en el depósito que tiene el N.º de acceso de la ATCC 203518, o cualquier combinación de las deleciones amino- terminales y carboxi-terminales anteriores, del dominio extracelular completo de la secuencia de aminoácidos codificada por el clon de ADNc contenido en el depósito que tiene el N.º de acceso de la ATCC 203518.

55 Como se ha mencionado anteriormente, incluso si la deleción de uno o más aminoácidos del extremo N-terminal de un polipéptido da como resultado la modificación o pérdida de una o más actividades funcionales (por ejemplo, la actividad biológica) del polipéptido, todavía pueden conservarse otras actividades funcionales. Por lo tanto, la capacidad de un polipéptido de BLYS acortado para inducir y/o unirse a anticuerpos que reconozcan las formas madura o de longitud completa o el dominio extracelular del polipéptido se conservará generalmente cuando se eliminen menos de la mayoría de los restos del dominio extracelular o forma madura o de longitud completa del polipéptido del extremo N-terminal. Puede determinarse fácilmente por procedimientos de rutina descritos en el presente documento y conocidos de otro modo en la técnica si un polipéptido particular que carece de restos N-terminales de un polipéptido completo conserva dichas actividades inmunológicas. No es improbable que una

muteína de BLYS con un gran número de restos aminoacídicos N-terminales delecionados pueda conservar actividades funcionales (por ejemplo, inmunogénicas). De hecho, los péptidos compuestos por tan pocos como seis restos aminoacídicos de BLYS pueden provocar con frecuencia una respuesta inmune.

5 En consecuencia, la presente memoria descriptiva describe además anticuerpos que se unen a polipéptidos que tienen uno o más restos delecionados del extremo amino-terminal de la secuencia de aminoácidos de longitud completa predicha del polipéptido de BLYS mostrada en la SEQ ID NO: 3229, hasta el resto de glicina en el número de posición 261 de la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 3229, y polinucleótidos que codifican dichos polipéptidos. En particular, la presente memoria descriptiva describe anticuerpos que se unen a polipéptidos que comprenden la secuencia de aminoácidos de los restos n⁵-266 de la secuencia mostrada en la SEQ ID NO: 3229, donde n⁵ es un número entero en el intervalo de las posiciones aminoacídicas de los restos aminoacídicos 1 a 261 de la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3229.

Más en particular, la memoria descriptiva describe anticuerpos que se unen a polipéptidos que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en los restos de
 15 D-2 a L-266; D-3 a L-266; S-4 a L-266; T-5 a L-266; E-6 a L-266; R-7 a L-266; E-8 a L-266; Q-9 a L-266; S-10 a L-266; R-11 a L-266; L-12 a L-266; T-13 a L-266; S-14 a L-266; C-15 a L-266; L-16 a L-266; K-17 a L-266; K-18 a L-266; R-19 a L-266; E-20 a L-266; E-21 a L-266; M-22 a L-266; K-23 a L-266; L-24 a L-266; K-25 a L-266; E-26 a L-266; C-27 a L-266; V-28 a L-266; S-29 a L-266; 1-30 a L-266; L-31 a L-266; R-33 a L-266; K-34 a L-266; E-35 a L-266; S-36 a L-266; P-37 a L-266; S-38 a L-266; V-39 a L-266; R-40 a L-266; S-41 a L-266; S-42 a L-266; K-43 a L-266; D-44 a L-266; G-45 a L-266; K-46 a L-266; L-47 a L-266; L-48 a L-266; A-49 a L-266; A-50 a L-266; T-51 a L-266; L-52 a L-266; L-53 a L-266; L-54 a L-266; A-55 a L-266; L-56 a L-266; L-57 a L-266; S-58 a L-266; C-59 a L-266; C-60 a L-266; L-61 a L-266; T-62 a L-266; V-63 a L-266; V-64 a L-266; S-65 a L-266; F-66 a L-266; Y-67 a L-266; Q-68 a L-266; V-69 a L-266; A-70 a L-266; A-71 a L-266; L-72 a L-266; Q-73 a L-266; G-74 a L-266; D-75 a L-266; L-76 a L-266; A-77 a L-266; S-78 a L-266; L-79 a L-266; R-80 a L-266; A-81 a L-266; E-82 a L-266; L-83 a L-266; Q-84 a L-266; G-85 a L-266; H-86 a L-266; H-87 a L-266; A-88 a L-266; E-89 a L-266; K-90 a L-266; L-91 a L-266; P-92 a L-266; A-93 a L-266; G-94 a L-266; A-95 a L-266; G-96 a L-266; A-97 a L-266; P-98 a L-266; K-99 a L-266; A-100 a L-266; G-101 a L-266; L-102 a L-266; E-103 a L-266; E-104 a L-266; A-105 a L-266; P-106 a L-266; A-107 a L-266; V-108 a L-266; T-109 a L-266; A-110 a L-266; G-111 a L-266; L-112 a L-266; K-113 a L-266; I-114 a L-266; F-115 a L-266; E-116 a L-266; P-117 a L-266; P-118 a L-266; A-119 a L-266; P-120 a L-266; G-121 a L-266; E-122 a L-266; G-123 a L-266; N-124 a L-266; S-125 a L-266; S-126 a L-266; Q-127 a L-266; N-128 a L-266; S-129 a L-266; R-130 a L-266; N-131 a L-266; K-132 a L-266; R-133 a L-266; A-134 a L-266; V-135 a L-266; Q-136 a L-266; G-137 a L-266; P-138 a L-266; E-139 a L-266; E-140 a L-266; T-141 a L-266; G-142 a L-266; S-143 a L-266; Y-144 a L-266; T-145 a L-266; F-146 a L-266; V-147 a L-266; P-148 a L-266; W-149 a L-266; L-150 a L-266; L-151 a L-266; S-152 a L-266; F-153 a L-266; K-154 a L-266; R-155 a L-266; G-156 a L-266; S-157 a L-266; A-158 a L-266; L-159 a L-266; E-160 a L-266; E-161 a L-266; K-162 a L-266; E-163 a L-266; N-164 a L-266; K-165 a L-266; I-166 a L-266; L-167 a L-266; V-168 a L-266; K-169 a L-266; E-170 a L-266; T-171 a L-266; G-172 a L-266; Y-173 a L-266; F-174 a L-266; F-175 a L-266; I-176 a L-266; Y-177 a L-266; G-178 a L-266; Q-179 a L-266; V-180 a L-266; L-181 a L-266; Y-182 a L-266; T-183 a L-266; D-184 a L-266; K-185 a L-266; T-186 a L-266; Y-187 a L-266; A-188 a L-266; M-189 a L-266; G-190 a L-266; H-191 a L-266; L-192 a L-266; I-193 a L-266; Q-194 a L-266; R-195 a L-266; K-196 a L-266; K-197 a L-266; V-198 a L-266; H-199 a L-266; V-200 a L-266; F-201 a L-266; G-202 a L-266; D-203 a L-266; E-204 a L-266; L-205 a L-266; S-206 a L-266; L-207 a L-266; V-208 a L-266; T-209 a L-266; L-210 a L-266; F-211 a L-266; R-212 a L-266; C-213 a L-266; 1-214 a L-266; Q-215 a L-266; N-216 a L-266; M-217 a L-266; P-218 a L-266; E-219 a L-266; T-220 a L-266; L-221 a L-266; P-222 a L-266; N-223 a L-266; N-224 a L-266; S-225 a L-266; C-226 a L-266; Y-227 a L-266; S-228 a L-266; A-229 a L-266; G-230 a L-266; 1-231 a L-266; A-232 a L-266; K-233 a L-266; L-234 a L-266; E-235 a L-266; E-236 a L-266; G-237 a L-266; D-238 a L-266; E-239 a L-266; L-240 a L-266; Q-241 a L-266; L-242 a L-266; A-243 a L-266; 1-244 a L-266; P-245 a L-266; R-246 a L-266; E-247 a L-266; N-248 a L-266; A-249 a L-266; Q-250 a L-266; 1-251 a L-266; S-252 a L-266; L-253 a L-266; D-254 a L-266; G-255 a L-266; D-256 a L-266; V-257 a L-266; T-258 a L-266; F-259 a L-266; F-260 a L-266; y G-261 a L-266 de la SEQ ID NO: 3229. La presente memoria descriptiva también describe anticuerpos que se unen a polipéptidos de BLYS que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia contigua de restos aminoacídicos con una identidad de
 50 al menos un 80 %, un 85 %, un 90 %, un 92 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 % o un 99 % con la secuencia de aminoácidos de polipéptidos de BLYS descritos anteriormente.

También como se ha mencionado anteriormente, incluso si la delección de uno o más aminoácidos del extremo C-terminal de una proteína da como resultado la modificación o pérdida de una o más actividades funcionales (por ejemplo, actividades biológicas) de la proteína, todavía pueden conservarse otras actividades funcionales. Por lo tanto, la capacidad de una muteína de BLYS acertada para inducir y/o unirse a anticuerpos que reconozcan la forma completa o madura o el dominio extracelular del polipéptido se conservará generalmente cuando se eliminen menos de la mayoría de los restos de la forma completa o madura o del dominio extracelular del polipéptido del extremo C-terminal. Puede determinarse fácilmente por procedimientos de rutina descritos en el presente documento y conocidos de otro modo en la técnica si un polipéptido particular que carece de restos C-terminales de un polipéptido completo conserva dichas actividades inmunológicas. No es improbable que una muteína de BLYS con un gran número de restos aminoacídicos C-terminales delecionados pueda conservar ciertas actividades funcionales (por ejemplo, inmunogénicas). De hecho, los péptidos compuestos por tan pocos como seis restos aminoacídicos de BLYS pueden provocar con frecuencia una respuesta inmune.

Por consiguiente, la presente memoria descriptiva describe además anticuerpos que se unen a polipéptidos que tienen uno o más restos delecionados del extremo carboxi-terminal de la secuencia de aminoácidos de BLYS mostrada en la SEQ ID NO: 3229, hasta el resto de ácido glutámico en el número de posición 6, y polinucleótidos que codifican dichos polipéptidos. En particular, la presente invención proporciona anticuerpos que se unen a polipéptidos que comprenden la secuencia de aminoácidos de los restos 1-m⁵ de la SEQ ID NO: 3229, donde m⁵ es un número entero en el intervalo de las posiciones aminoácidas de los restos aminoácidos 6 a 265 en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3229.

Más en particular, la memoria descriptiva describe anticuerpos que se unen a polipéptidos que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en los restos de M-1 a L-265; M-1 a K-264; M-1 a L-263; M-1 a A-262; M-1 a G-261; M-1 a F-260; M-1 a F-259; M-1 a T-258; M-1 a V-257; M-1 a D-256; M-1 a G-255; M-1 a D-254; M-1 a L-253; M-1 a S-252; M-1 a I-251; M-1 a Q-250; M-1 a A-249; M-1 a N-248; M-1 a E-247; M-1 a R-246; M-1 a P-245; M-1 a I-244; M-1 a A-243; M-1 a L-242; M-1 a Q-241; M-1 a L-240; M-1 a E-239; M-1 a D-238; M-1 a G-237; M-1 a E-236; M-1 a E-235; M-1 a L-234; M-1 a K-233; M-1 a A-232; M-1 a I-231; M-1 a G-230; M-1 a A-229; M-1 a S-228; M-1 a Y-227; M-1 a C-226; M-1 a S-225; M-1 a N-224; M-1 a N-223; M-1 a P-222; M-1 a L-221; M-1 a T-220; M-1 a E-219; M-1 a P-218; M-1 a M-217; M-1 a N-216; M-1 a Q-215; M-1 a I-214; M-1 a C-213; M-1 a R-212; M-1 a F-211; M-1 a L-210; M-1 a T-209; M-1 a V-208; M-1 a L-207; M-1 a S-206; M-1 a L-205; M-1 a E-204; M-1 a D-203; M-1 a G-202; M-1 a F-201; M-1 a V-200; M-1 a H-199; M-1 a V-198; M-1 a K-197; M-1 a K-196; M-1 a R-195; M-1 a Q-194; M-1 a I-193; M-1 a L-192; M-1 a H-191; M-1 a G-190; M-1 a M-189; M-1 a A-188; M-1 a Y-187; M-1 a T-186; M-1 a K-185; M-1 a D-184; M-1 a T-183; M-1 a Y-182; M-1 a L-181; M-1 a V-180; M-1 a Q-179; M-1 a G-178; M-1 a Y-177; M-1 a I-176; M-1 a F-175; M-1 a F-174; M-1 a Y-173; M-1 a G-172; M-1 a T-171; M-1 a E-170; M-1 a K-169; M-1 a V-168; M-1 a L-167; M-1 a I-166; M-1 a K-165; M-1 a N-164; M-1 a E-163; M-1 a K-162; M-1 a E-161; M-1 a E-160; M-1 a L-159; M-1 a A-158; M-1 a S-157; M-1 a G-156; M-1 a R-155; M-1 a K-154; M-1 a F-153; M-1 a S-152; M-1 a L-151; M-1 a L-150; M-1 a W-149; M-1 a P-148; M-1 a V-147; M-1 a F-146; M-1 a T-145; M-1 a Y-144; M-1 a S-143; M-1 a G-142; M-1 a T-141; M-1 a E-140; M-1 a E-139; M-1 a P-138; M-1 a G-137; M-1 a Q-136; M-1 a V-135; M-1 a A-134; M-1 a R-133; M-1 a K-132; M-1 a N-131; M-1 a R-130; M-1 a S-129; M-1 a N-128; M-1 a Q-127; M-1 a S-126; M-1 a S-125; M-1 a N-124; M-1 a G-123; M-1 a E-122; M-1 a G-121; M-1 a P-120; M-1 a A-119; M-1 a P-118; M-1 a P-117; M-1 a E-116; M-1 a F-115; M-1 a I-114; M-1 a K-113; M-1 a L-112; M-1 a G-111; M-1 a A-110; M-1 a T-109; M-1 a V-108; M-1 a A-107; M-1 a P-106; M-1 a A-105; M-1 a E-104; M-1 a E-103; M-1 a L-102; M-1 a G-101; M-1 a A-100; M-1 a K-99; M-1 a P-98; M-1 a A-97; M-1 a G-96; M-1 a A-95; M-1 a G-94; M-1 a A-93; M-1 a P-92; M-1 a L-91; M-1 a K-90; M-1 a E-89; M-1 a A-88; M-1 a H-87; M-1 a H-86; M-1 a G-85; M-1 a Q-84; M-1 a L-83; M-1 a E-82; M-1 a A-81; M-1 a R-80; M-1 a L-79; M-1 a S-78; M-1 a A-77; M-1 a L-76; M-1 a D-75; M-1 a G-74; M-1 a Q-73; M-1 a L-72; M-1 a A-71; M-1 a A-70; M-1 a V-69; M-1 a Q-68; M-1 a Y-67; M-1 a F-66; M-1 a S-65; M-1 a V-64; M-1 a V-63; M-1 a T-62; M-1 a L-61; M-1 a C-60; M-1 a C-59; M-1 a S-58; M-1 a L-57; M-1 a L-56; M-1 a A-55; M-1 a L-54; M-1 a L-53; M-1 a L-52; M-1 a T-51; M-1 a A-50; M-1 a A-49; M-1 a L-48; M-1 a L-47; M-1 a K-46; M-1 a G-45; M-1 a D-44; M-1 a K-43; M-1 a S-42; M-1 a S-41; M-1 a R-40; M-1 a V-39; M-1 a S-38; M-1 a P-37; M-1 a S-36; M-1 a E-35; M-1 a K-34; M-1 a R-33; M-1 a P-32; M-1 a L-31; M-1 a I-30; M-1 a S-29; M-1 a V-28; M-1 a C-27; M-1 a E-26; M-1 a K-25; M-1 a L-24; M-1 a K-23; M-1 a M-22; M-1 a E-21; M-1 a E-20; M-1 a R-19; M-1 a K-18; M-1 a K-17; M-1 a L-16; M-1 a C-15; M-1 a S-14; M-1 a T-13; M-1 a L-12; M-1 a R-11; M-1 a S-10; M-1 a Q-9; M-1 a E-8; M-1 a R-7; y M-1 a E-6 de la SEQ ID NO: 3229. La presente memoria descriptiva también describe anticuerpos que se unen a polipéptidos de BLYS que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia contigua de restos aminoácidos con una identidad de al menos un 80 %, un 85 %, un 90 %, un 92 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 % o un 99 % con la secuencia de aminoácidos de polipéptidos de BLYS descritos anteriormente.

La memoria descriptiva también describe anticuerpos que se unen a polipéptidos que tienen uno o más aminoácidos delecionados tanto del extremo amino como carboxilo terminal de un polipéptido de BLYS, que puede describirse en general que tienen los restos n⁵-m⁵ de la SEQ ID NO: 3229, donde n⁵ y m⁵ son números enteros como se han definido anteriormente.

La presente memoria descriptiva también describe anticuerpos que se unen a polipéptidos que comprenden la secuencia de aminoácidos de los restos 134-m⁶ de la SEQ ID NO: 3228, donde m⁶ es un número entero de 140 a 285, correspondiente a la posición del resto aminoácido de la SEQ ID NO: 3228. Por ejemplo, la memoria descriptiva describe anticuerpos que se unen a polipéptidos que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en los restos de A-134 a Leu-285; A-134 a Leu-285; A-134 a L-284; A-134 a K-283; A-134 a L-282; A-134 a A-281; A-134 a G-280; A-134 a F-279; A-134 a F-278; A-134 a T-277; A-134 a V-276; A-134 a D-275; A-134 a G-274; A-134 a D-273; A-134 a L-272; A-134 a S-271; A-134 a I-270; A-134 a Q-269; A-134 a A-268; A-134 a N-267; A-134 a E-266; A-134 a R-265; A-134 a P-264; A-134 a I-263; A-134 a A-262; A-134 a L-261; A-134 a Q-260; A-134 a L-259; A-134 a E-258; A-134 a D-257; A-134 a G-256; A-134 a E-255; A-134 a E-254; A-134 a L-253; A-134 a K-252; A-134 a A-251; A-134 a I-250; A-134 a G-249; A-134 a A-248; A-134 a S-247; A-134 a Y-246; A-134 a C-245; A-134 a S-244; A-134 a N-243; A-134 a N-242; A-134 a P-241; A-134 a L-240; A-134 a T-239; A-134 a E-238; A-134 a P-237; A-134 a M-236; A-134 a N-235; A-134 a Q-234; A-134 a I-233; A-134 a C-232; A-134 a R-231; A-134 a F-230; A-134 a L-229; A-134 a T-228; A-134 a V-227; A-134 a L-226; A-134 a S-225; A-134 a L-224; A-134 a E-223; A-134 a D-222; A-134 a G-221; A-134 a F-220; A-134 a V-219; A-134 a H-218; A-134 a V-217; A-134 a K-216; A-134 a K-215; A-134 a R-214; A-134 a Q-213; A-134 a I-212; A-134 a L-211; A-134 a H-210; A-134 a G-209; A-134 a M-208; A-134 a A-207; A-134 a Y-206; A-134 a T-205; A-134 a K-

204; A-134 a D-203; A-134 a T-202; A-134 a Y-201; A-134 a L-200; A-134 a V-199; A-134 a Q-198; A-134 a G-197; A-134 a Y-196; A-134 a I-195; A-134 a F-194; A-134 a F-193; A-134 a Y-192; A-134 a G-191; A-134 a T-190; A-134 a E-189; A-134 a K-188; A-134 a V-187; A-134 a L-186; A-134 a I-185; A-134 a K-184; A-134 a N-183; A-134 a E-182; A-134 a K-181; A-134 a E-180; A-134 a E-179; A-134 a L-178; A-134 a A-177; A-134 a S-176; A-134 a G-175; A-134 a R-174; A-134 a K-173; A-134 a F-172; A-134 a S-171; A-134 a L-170; A-134 a L-169; A-134 a W-168; A-134 a P-167; A-134 a V-166; A-134 a F-165; A-134 a T-164; A-134 a Y-163; A-134 a S-162; A-134 a G-161; A-134 a K-160; A-134 a Q-159; A-134 a I-158; A-134 a T-157; A-134 a P-156; A-134 a T-155; A-134 a E-154; A-134 a S-153; A-134 a D-152; A-134 a A-151; A-134 a I-150; A-134 a L-149; A-134 a Q-148; A-134 a L-147; A-134 a C-146; A-134 a D-145; A-134 a Q-144; A-134 a T-143; A-134 a V-142; A-134 a T-141; y A-134 a E-140 de la SEQ ID NO: 3228. La presente memoria descriptiva también describe anticuerpos que se unen a polipéptidos de BLYS que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia contigua de restos aminoacídicos con una identidad de al menos un 80 %, un 85 %, un 90 %, un 92 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 % o un 99 % con la secuencia de aminoácidos de polipéptidos de BLYS descritos anteriormente.

Los anticuerpos descritos en el presente documento pueden unirse también a fragmentos polipeptídicos que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en los restos: M-1 a C-15; D-2 a L-16; D-3 a K-17; S-4 a K-18; T-5 a R-19; E-6 a E-20; R-7 a E-21; E-8 a M-22; Q-9 a K-23; S-10 a L-24; R-11 a K-25; L-12 a E-26; T-13 a C-27; S-14 a V-28; C-15 a S-29; L-16 a I-30; K-17 a L-31; K-18 a P-32; R-19 a R-33; E-20 a K-34; E-21 a E-35; M-22 a S-36; K-23 a P-37; L-24 a S-38; K-25 a V-39; E-26 a R-40; C-27 a S-41; V-28 a S-42; S-29 a K-43; I-30 a D-44; L-31 a G-45; P-32 a K-46; R-33 a L-47; K-34 a L-48; E-35 a A-49; S-36 a A-50; P-37 a T-51; S-38 a L-52; V-39 a L-53; R-40 a L-54; S-41 a A-55; S-42 a L-56; K-43 a L-57; D-44 a S-58; G-45 a C-59; K-46 a C-60; L-47 a L-61; L-48 a T-62; A-49 a V-63; A-50 a V-64; T-51 a S-65; L-52 a F-66; L-53 a Y-67; L-54 a Q-68; A-55 a V-69; L-56 a A-70; L-57 a A-71; S-58 a L-72; C-59 a Q-73; C-60 a G-74; L-61 a D-75; T-62 a L-76; V-63 a A-77; V-64 a S-78; S-65 a L-79; F-66 a R-80; Y-67 a A-81; Q-68 a E-82; V-69 a L-83; A-70 a Q-84; A-71 a G-85; L-72 a H-86; Q-73 a H-87; G-74 a A-88; D-75 a E-89; L-76 a K-90; A-77 a L-91; S-78 a P-92; L-79 a A-93; R-80 a G-94; A-81 a A-95; E-82 a G-96; L-83 a A-97; Q-84 a P-98; G-85 a K-99; H-86 a A-100; H-87 a G-101; A-88 a L-102; E-89 a E-103; K-90 a E-104; L-91 a A-105; P-92 a P-106; A-93 a A-107; G-94 a V-108; A-95 a T-109; G-96 a A-110; A-97 a G-111; P-98 a L-112; K-99 a K-113; A-100 a I-114; G-101 a F-115; L-102 a E-116; E-103 a P-117; E-104 a P-118; A-105 a A-119; P-106 a P-120; A-107 a G-121; V-108 a E-122; T-109 a G-123; A-110 a N-124; G-111 a S-125; L-112 a S-126; K-113 a Q-127; I-114 a N-128; F-115 a S-129; E-116 a R-130; P-117 a N-131; P-118 a K-132; A-119 a R-133; P-120 a A-134; G-121 a V-135; E-122 a Q-136; G-123 a G-137; N-124 a P-138; S-125 a E-139; S-126 a E-140; Q-127 a T-141; N-128 a V-142; S-129 a T-143; R-130 a Q-144; N-131 a D-145; K-132 a C-146; R-133 a L-147; A-134 a Q-148; V-135 a L-149; Q-136 a I-150; G-137 a A-151; P-138 a D-152; E-139 a S-153; E-140 a E-154; T-141 a T-155; V-142 a P-156; T-143 a T-157; Q-144 a I-158; D-145 a Q-159; C-146 a K-160; L-147 a G-161; Q-148 a S-162; L-149 a Y-163; I-150 a T-164; A-151 a F-165; D-152 a V-166; S-153 a P-167; E-154 a W-168; T-155 a L-169; P-156 a L-170; T-157 a S-171; I-158 a F-172; Q-159 a K-173; K-160 a R-174; G-161 a G-175; S-162 a S-176; Y-163 a A-177; T-164 a L-178; F-165 a E-179; V-166 a E-180; P-167 a K-181; W-168 a E-182; L-169 a N-183; L-170 a K-184; S-171 a I-185; F-172 a L-186; K-173 a V-187; R-174 a K-188; G-175 a E-189; S-176 a T-190; A-177 a G-191; L-178 a Y-192; E-179 a F-193; E-180 a F-194; K-181 a I-195; E-182 a Y-196; N-183 a G-197; K-184 a Q-198; I-185 a V-199; L-186 a L-200; V-187 a Y-201; K-188 a T-202; E-189 a D-203; T-190 a K-204; G-191 a T-205; Y-192 a Y-206; F-193 a A-207; F-194 a M-208; I-195 a G-209; Y-196 a H-210; G-197 a L-211; Q-198 a I-212; V-199 a Q-213; L-200 a R-214; Y-201 a K-215; T-202 a K-216; D-203 a V-217; K-204 a H-218; T-205 a V-219; Y-206 a F-220; A-207 a G-221; M-208 a D-222; G-209 a E-223; H-210 a L-224; L-211 a S-225; I-212 a L-226; Q-213 a V-227; R-214 a T-228; K-215 a L-229; K-216 a F-230; V-217 a R-231; H-218 a C-232; V-219 a I-233; F-220 a Q-234; G-221 a N-235; D-222 a M-236; E-223 a P-237; L-224 a E-238; S-225 a T-239; L-226 a L-240; V-227 a P-241; T-228 a N-242; L-229 a N-243; F-230 a S-244; R-231 a C-245; C-232 a Y-246; I-233 a S-247; Q-234 a A-248; N-235 a G-249; M-236 a I-250; P-237 a A-251; E-238 a K-252; T-239 a L-253; L-240 a E-254; P-241 a E-255; N-242 a G-256; N-243 a D-257; S-244 a E-258; C-245 a L-259; Y-246 a Q-260; S-247 a L-261; A-248 a A-262; G-249 a I-263; I-250 a P-264; A-251 a R-265; K-252 a E-266; L-253 a N-267; E-254 a A-268; E-255 a Q-269; G-256 a I-270; D-257 a S-271; E-258 a L-272; L-259 a D-273; Q-260 a G-274; L-261 a D-275; A-262 a V-276; I-263 a T-277; P-264 a F-278; R-265 a F-279; E-266 a G-280; N-267 a A-281; A-268 a L-282; Q-269 a K-283; I-270 a L-284; y S-271 de la SEQ ID NO: 3228. La presente memoria descriptiva también describe anticuerpos que se unen a polipéptidos de BLYS que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia contigua de restos aminoacídicos con una identidad de al menos un 80 %, un 85 %, un 90 %, un 92 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 % o un 99 % con la secuencia de aminoácidos de polipéptidos de BLYS descritos anteriormente.

Los anticuerpos descritos en el presente documento pueden unirse también a fragmentos polipeptídicos que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en los restos: M-1 a C-15; D-2 a L-16; D-3 a K-17; S-4 a K-18; T-5 a R-19; E-6 a E-20; R-7 a E-21; E-8 a M-22; Q-9 a K-23; S-10 a L-24; R-11 a K-25; L-12 a E-26; T-13 a C-27; S-14 a V-28; C-15 a S-29; L-16 a I-30; K-17 a L-31; K-18 a P-32; R-19 a R-33; E-20 a K-34; E-21 a E-35; M-22 a S-36; K-23 a P-37; L-24 a S-38; K-25 a V-39; E-26 a R-40; C-27 a S-41; V-28 a S-42; S-29 a K-43; I-30 a D-44; L-31 a G-45; P-32 a K-46; R-33 a L-47; K-34 a L-48; E-35 a A-49; S-36 a A-50; P-37 a T-51; S-38 a L-52; V-39 a L-53; R-40 a L-54; S-41 a A-55; S-42 a L-56; K-43 a L-57; D-44 a S-58; G-45 a C-59; K-46 a C-60; L-47 a L-61; L-48 a T-62; A-49 a V-63; A-50 a V-64; T-51 a S-65; L-52 a F-66; L-53 a Y-67; L-54 a Q-68; A-55 a V-69; L-56 a A-70; L-57 a A-71; S-58 a L-72; C-59 a Q-73; C-60 a G-74; L-61 a D-75; T-62 a L-76; V-63 a A-77; V-64 a S-78; S-65 a L-79; F-66 a R-80; Y-67 a A-81; Q-68 a E-82; V-69 a L-83; A-70 a Q-84; A-

71 a G-85; L-72 a H-86; Q-73 a H-87; G-74 a A-88; D-75 a E-89; L-76 a K-90; A-77 a L-91; S-78 a P-92; L-79 a A-93; R-80 a G-94; A-81 a A-95; E-82 a G-96; L-83 a A-97; Q-84 a P-98; G-85 a K-99; H-86 a A-100; H-87 a G-101; A-88 a L-102; E-89 a E-103; K-90 a E-104; L-91 a A-105; P-92 a P-106; A-93 a A-107; G-94 a V-108; A-95 a T-109; G-96 a A-110; A-97 a G-111; P-98 a L-112; K-99 a K-113; A-100 a 1-114; G-101 a F-115; L-102 a E-116; E-103 a P-117; E-104 a P-118; A-105 a A-119; P-106 a P-120; A-107 a G-121; V-108 a E-122; T-109 a G-123; A-110 a N-124; G-111 a S-125; L-112 a S-126; K-113 a Q-127; 1-114 a N-128; F-115 a S-129; E-116 a R-130; P-117 a N-131; P-118 a K-132; A-119 a R-133; P-120 a A-134; G-121 a V-135; E-122 a Q-136; G-123 a G-137; N-124 a P-138; S-125 a E-139; S-126 a E-140; Q-127 a T-141; N-128 a G-142; S-129 a S-143; R-130 a Y-144; N-131 a T-145; K-132 a F-146; R-133 a V-147; A-134 a P-148; V-135 a W-149; Q-136 a L-150; G-137 a L-151; P-138 a S-152; E-139 a F-153; E-140 a K-154; T-141 a R-155; G-142 a G-156; S-143 a S-157; Y-144 a A-158; T-145 a L-159; F-146 a E-160; V-147 a E-161; P-148 a K-162; W-149 a E-163; L-150 a N-164; L-151 a K-165; S-152 a 1-166; F-153 a L-167; K-154 a V-168; R-155 a K-169; G-156 a E-170; S-157 a T-171; A-158 a G-172; L-159 a Y-173; E-160 a F-174; E-161 a F-175; K-162 a 1-176; E-163 a Y-177; N-164 a G-178; K-165 a Q-179; I-166 a V-180; L-167 a L-181; V-168 a Y-182; K-169 a T-183; E-170 a D-184; T-171 a K-185; G-172 a T-186; Y-173 a Y-187; F-174 a A-188; F-174 a M-189; 1-176 a G-190; Y-177 a H-191; G-178 a L-192; Q-179 a 1-193; V-180 a Q-194; L-181 a R-195; Y-182 a K-196; T-183 a K-197; D-184 a V-198; K-185 a H-199; T-186 a V-200; Y-187 a F-201; A-188 a G-202; M-189 a D-203; G-190 a E-204; H-191 a L-205; L-192 a S-206; I-193 a L-207; Q-194 a V-208; R-195 a T-209; K-196 a L-210; K-197 a F-211; V-198 a R-212; H-199 a C-213; V-200 a 1-214; F-201 a Q-215; G-202 a N-216; D-203 a M-217; E-204 a P-218; L-205 a E-219; S-206 a T-220; L-207 a L-221; V-208 a P-222; T-209 a N-223; L-210 a N-224; F-211 a S-225; R-212 a C-226; C-213 a Y-227; 1-214 a S-228; Q-215 a A-229; N-216 a G-230; M-217 a I-231; P-218 a A-232; E-219 a K-233; T-220 a L-234; L-221 a E-235; P-222 a E-236; N-223 a G-237; N-224 a D-238; S-225 a E-239; C-226 a L-240; Y-227 a Q-241; S-228 a L-242; A-229 a A-243; G-230 a I-244; 1-231 a P-245; A-232 a R-246; K-233 a E-247; L-234 a N-248; E-235 a A-249; E-236 a Q-250; G-237 a 1-251; D-238 a S-252; E-239 a L-253; L-240 a D-254; Q-241 a G-255; L-242 a D-256; A-243 a V-257; 1-244 a T-258; P-245 a F-259; R-246 a F-260; E-247 a G-261; N-248 a A-262; A-249 a L-263; Q-250 a K-264; 1-251 a L-265; y S-252 a L-266 de la SEQ ID NO: 3229. La presente memoria descriptiva también describe anticuerpos que se unen a polipéptidos de BlyS que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia contigua de restos aminoacídicos con una identidad de al menos un 80 %, un 85 %, un 90 %, un 92 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 % o un 99 % con la secuencia de aminoácidos de polipéptidos de BlyS descritos anteriormente.

Los anticuerpos descritos también pueden unirse a fragmentos polipeptídicos que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en los restos: M-1 a F-15; D-2 a C-16; E-3 a S-17; S-4 a E-18; A-5 a K-19; K-6 a G-20; T-7 a E-21; L-8 a D-22; P-9 a M-23; P-10 a K-24; P-11 a V-25; C-12 a G-26; L-13 a Y-27; C-14 a D-28; F-15 a P-29; C-16 a I-30; S-17 a T-31; E-18 a P-32; K-19 a Q-33; G-20 a K-34; E-21 a E-35; D-22 a E-36; M-23 a G-37; K-24 a A-38; V-25 a W-39; G-26 a F-40; Y-27 a G-41; D-28 a I-42; P-29 a C-43; 1-30 a R-44; T-31 a D-45; P-32 a G-46; Q-33 a R-47; K-34 a L-48; E-35 a L-49; E-36 a A-50; G-37 a A-51; A-38 a T-52; W-39 a L-53; F-40 a L-54; G-41 a L-55; 1-42 a A-56; C-43 a L-57; R-44 a L-58; D-45 a S-59; G-46 a S-60; R-47 a S-61; L-48 a F-62; L-49 a T-63; A-50 a A-64; A-51 a M-65; T-52 a S-66; L-53 a L-67; L-54 a Y-68; L-55 a Q-69; A-56 a L-70; L-57 a A-71; L-58 a A-72; S-59 a L-73; S-60 a Q-74; S-61 a A-75; F-62 a D-76; T-63 a L-77; A-64 a M-78; M-65 a N-79; S-66 a L-80; L-67 a R-81; Y-68 a M-82; Q-69 a E-83; L-70 a L-84; A-71 a Q-85; A-72 a S-86; L-73 a Y-87; Q-74 a R-88; A-75 a G-89; D-76 a S-90; L-77 a A-91; M-78 a T-92; N-79 a P-93; L-80 a A-94; R-81 a A-95; M-82 a A-96; E-83 a G-97; L-84 a A-98; Q-85 a P-99; S-86 a E-100; Y-87 a L-101; R-88 a T-102; G-89 a A-103; S-90 a G-104; A-91 a V-105; T-92 a K-106; P-93 a L-107; A-94 a L-108; A-95 a T-109; A-96 a P-110; G-97 a A-111; A-98 a A-112; P-99 a P-113; E-100 a R-114; L-101 a P-115; T-102 a H-116; A-103 a N-117; G-104 a S-118; V-105 a S-119; K-106 a R-120; L-107 a G-121; L-108 a H-122; T-109 a R-123; P-110 a N-124; A-111 a R-125; A-112 a R-126; P-113 a A-127; R-114 a F-128; P-115 a Q-129; H-116 a G-130; N-117 a P-131; S-118 a E-132; S-119 a E-133; R-120 a T-134; G-121 a E-135; H-122 a Q-136; R-123 a D-137; N-124 a V-138; R-125 a D-139; R-126 a L-140; A-127 a S-141; F-128 a A-142; Q-129 a P-143; G-130 a P-144; P-131 a A-145; E-132 a P-146; E-133 a C-147; T-134 a L-148; E-135 a P-149; Q-136 a G-150; D-137 a C-151; V-138 a R-152; D-139 a H-153; L-140 a S-154; S-141 a Q-155; A-142 a H-156; P-143 a D-157; P-144 a D-158; A-145 a N-159; P-146 a G-160; C-147 a M-161; L-148 a N-162; P-149 a L-163; G-150 a R-164; C-151 a N-165; R-152 a 1-166; H-153 a 1-167; S-154 a Q-168; Q-155 a D-169; H-156 a C-170; D-157 a L-171; D-158 a Q-172; N-159 a L-173; G-160 a 1-174; M-161 a A-175; N-162 a D-176; L-163 a S-177; R-164 a D-178; N-165 a T-179; 1-166 a P-180; 1-167 a A-181; Q-168 a L-182; D-169 a E-183; C-170 a E-184; L-171 a K-185; Q-172 a E-186; L-173 a N-187; I-174 a K-188; A-175 a I-189; D-176 a V-190; S-177 a V-191; D-178 a R-192; T-179 a Q-193; P-180 a T-194; A-181 a G-195; L-182 a Y-196; E-183 a F-197; E-184 a F-198; K-185 a 1-199; E-186 a Y-200; N-187 a S-201; K-188 a Q-202; I-189 a V-203; V-190 a L-204; V-191 a Y-205; R-192 a T-206; Q-193 a D-207; T-194 a P-208; G-195 a 1-209; Y-196 a F-210; F-197 a A-211; F-198 a M-212; I-199 a G-213; Y-200 a H-214; S-201 a V-215; Q-202 a 1-216; V-203 a Q-217; L-204 a R-218; Y-205 a K-219; T-206 a K-220; D-207 a V-221; P-208 a H-222; I-209 a V-223; F-210 a F-224; A-211 a G-225; M-212 a D-226; G-213 a E-227; H-214 a L-228; V-215 a S-229; I-216 a L-230; Q-217 a V-231; R-218 a T-232; K-219 a L-233; K-220 a F-234; V-221 a R-235; H-222 a C-236; V-223 a 1-237; F-224 a Q-238; G-225 a N-239; D-226 a M-240; E-227 a P-241; L-228 a K-242; S-229 a T-243; L-230 a L-244; V-231 a P-245; T-232 a N-246; L-233 a N-247; F-234 a S-248; R-235 a C-249; C-236 a Y-250; 1-237 a S-251; Q-238 a A-252; N-239 a G-253; M-240 a 1-254; P-241 a A-255; K-242 a R-256; T-243 a L-257; L-244 a E-258; P-245 a E-259; N-246 a G-260; N-247 a D-261; S-248 a E-262; C-249 a 1-263; Y-250 a Q-264; S-251 a L-265; A-252 a A-266; G-253 a 1-267; 1-254 a P-268; A-255 a R-269; R-256 a E-270; L-257 a N-271; E-258 a A-272; E-259 a Q-273; G-260 a 1-274; D-261 a S-275; E-262 a R-276; I-263 a N-277; Q-264 a G-278; L-265 a D-279; A-266

a D-280; I-267 a T-281; P-268 a F-282; R-269 a F-283; E-270 a G-284; N-271 a A-285; A-272 a L-286; Q-273 a K-287; I-274 a L-288; y S-275 a L-289 de la SEQ ID NO: 38. La presente memoria descriptiva también describe anticuerpos que se unen a polipéptidos de BLYS que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia contigua de restos aminoacídicos con una identidad de al menos un 80 %, un 85 %, un 90 %, un 92 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 % o un 99 % con la secuencia de aminoácidos de polipéptidos de BLYS descritos anteriormente.

Un experto en la materia reconocerá que algunas secuencias de aminoácidos de los polipéptidos de BLYS pueden variarse sin un efecto significativo sobre la estructura o función del polipéptido. Si se contemplan dichas diferencias en secuencia, debería recordarse que existirán áreas críticas en el polipéptido que determinan la actividad.

Por lo tanto, la memoria descriptiva describe además anticuerpos que se unen a variaciones de polipéptidos de BLYS que muestran actividad funcional de polipéptido de BLYS (por ejemplo, actividad biológica) o que incluyen regiones de polipéptido de BLYS, tales como los fragmentos polipeptídicos descritos en el presente documento. Dichos mutantes incluyen deleciones, inserciones, inversiones, repeticiones y sustituciones tipo seleccionadas de acuerdo con las reglas generales conocidas en la técnica, para que tengan un escaso efecto sobre la actividad. Por ejemplo, se proporcionan orientaciones en relación con cómo realizar sustituciones de aminoácidos fenotípicamente silenciosas en Bowie, J. U. y col., "Deciphering the Message in Protein Sequences: Tolerance to Amino Acid Substitutions", Science 247:1306-1310 (1990), en el que los autores indican que hay dos estrategias principales para estudiar la tolerancia de una secuencia de aminoácidos al cambio. El primer procedimiento se basa en el procedimiento de evolución, en el que las mutaciones se aceptan o rechazan por selección natural. La segunda estrategia usa la modificación por ingeniería genética para introducir cambios de aminoácidos en posiciones específicas de un gen clonado y selecciones o exploraciones para identificar secuencias que mantengan su funcionalidad.

Como indican los autores, estos estudios han puesto de manifiesto que las proteínas son sorprendentemente tolerantes a sustituciones de aminoácidos. Los autores indican además qué cambios de aminoácidos serán probablemente permisivos en cierta posición de la proteína. Por ejemplo, los restos aminoacídicos más enterrados requieren cadenas laterales no polares, mientras que pocas características de las cadenas laterales superficiales están conservadas generalmente. Otras sustituciones fenotípicamente silenciosas de este tipo se describen en Bowie, J. U. y col., anteriormente, y en las referencias citadas en el mismo. Típicamente se ven como sustituciones conservativas las sustituciones, de uno por otro, entre los aminoácidos alifáticos Ala, Val, Leu e Ile; el intercambio de los restos hidroxilo Ser y Thr, el intercambio de los restos ácidos Asp y Glu, la sustitución entre los restos amida Asn y Gln, el intercambio de los restos básicos Lys y Arg y las sustituciones entre los restos aromáticos Phe, Tyr.

Por lo tanto, los anticuerpos que se describen en la presente memoria pueden unirse a fragmentos, derivados o análogos del polipéptido de la SEQ ID NO: 3228, o del codificado por el plásmido de ADNc depositado, tales como (i) polipéptidos en los que uno o más de los restos aminoacídicos se sustituyen con un resto aminoacídico conservado o no conservado (preferentemente un resto aminoacídico conservado) y dicho resto aminoacídico sustituido puede o no ser uno codificado por el código genético, o (ii) polipéptidos en los que uno o más de los restos aminoacídicos incluyen un grupo sustituyente, o (iii) polipéptidos en los que el dominio extracelular del polipéptido se fusiona con otro compuesto, tal como un compuesto para aumentar la semivida del polipéptido (por ejemplo, polietilenglicol), o (iv) polipéptidos en los que los aminoácidos adicionales se fusionan con el dominio extracelular del polipéptido, tales como un péptido de fusión de región Fe de IgG o secuencia líder o secretora o una secuencia que se emplea para la purificación del dominio extracelular del polipéptido o una secuencia de proproteína.

Los anticuerpos que se describen en el presente documento pueden unirse a fragmentos, derivados o análogos del polipéptido de la SEQ ID NO: 3229, o del codificado por el plásmido de ADNc depositado, tales como (i) polipéptidos en los que uno o más de los restos aminoacídicos se sustituyen con un resto aminoacídico conservado o no conservado (preferentemente un resto aminoacídico conservado) y dicho resto aminoacídico sustituido puede o no ser uno codificado por el código genético, o (ii) polipéptidos en los que uno o más de los restos aminoacídicos incluyen un grupo sustituyente, o (iii) polipéptidos en los que el dominio extracelular del polipéptido se fusiona con otro compuesto, tal como un compuesto para aumentar la semivida del polipéptido (por ejemplo, polietilenglicol), o (iv) polipéptidos en los que los aminoácidos adicionales se fusionan con el dominio extracelular del polipéptido, tal como un fragmento soluble biológicamente activo de otro miembro de la familia de ligandos del TNF (por ejemplo, el ligando de CD40), un péptido de fusión de región Fe de IgG o secuencia líder o secretora o una secuencia que se emplea para la purificación del dominio extracelular del polipéptido o una secuencia de proproteína. Dichos fragmentos, derivados o análogos se consideran dentro del alcance de los expertos en la materia a partir de los contenidos del presente documento.

Por lo tanto, los anticuerpos que se describen en el presente documento pueden unirse a polipéptidos de BLYS que incluyen una o más sustituciones, deleciones o adiciones de aminoácidos, a partir de mutaciones naturales o de manipulación humana. Como se indica, los cambios son preferentemente de una naturaleza menor, tales como sustituciones de aminoácidos conservativas que no afectan significativamente al plegamiento o a la actividad de la proteína (véase la Tabla 13).

TABLA 13. Sustituciones de Aminoácidos Conservativas.

Aromático	Fenilalanina Triptófano Tirosina
Hidrófobo	Leucina Isoleucina Valina
Polar	Glutamina Asparagina
Básico	Arginina Lisina Histidina
Ácido	Ácido Aspártico Ácido Glutámico
Pequeño	Alanina Serina Treonina
	Metionina Glicina

Los anticuerpos que se describen en el presente documento pueden unirse a polipéptidos que comprenden, o alternativamente consisten en la secuencia de aminoácidos de un polipéptido de BLYS que tiene una secuencia de aminoácidos que contiene al menos una sustitución de aminoácido conservativa, pero no más de 50 sustituciones de aminoácidos conservativas, aún más preferentemente no más de 40 sustituciones de aminoácidos conservativas, aún más preferentemente no más de 30 sustituciones de aminoácidos conservativas, y aún más preferentemente no más de 20 sustituciones de aminoácidos conservativas. En un aspecto, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a polipéptidos que comprenden, o alternativamente consisten en la secuencia de aminoácidos de un polipéptido de BLYS que tiene una secuencia de aminoácidos que contiene al menos una sustitución de aminoácido conservativa, pero no más de 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 sustitución de aminoácido conservativa.

Por ejemplo, pueden realizarse cambios dirigidos a nivel de aminoácido de BLYS por sustitución de un aminoácido particular con una sustitución conservativa. Los anticuerpos que se describen en el presente documento pueden unirse a secuencias de aminoácidos de BLYS que contengan mutaciones por sustitución conservativa del polipéptido de la SEQ ID NO: 3228, incluyendo: M1 sustituido con A, G, I, L, S, T o V; D2 sustituido con E, D3 sustituido con E; S4 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; T5 sustituido con A, G, I, L, S, M o V; E6 sustituido con D; R7 sustituido con H o K; E8 sustituido con D; Q9 sustituido con N; S10 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; R11 sustituido con H o K; L12 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; T13 sustituido con A, G, I, L, S, M o V; S14 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; L16 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; K17 sustituido con H o R; K18 sustituido con H o R; R19 sustituido con H o K; E20 sustituido con D; E21 sustituido con D; M22 sustituido con A, G, I, L, S, T o V; K23 sustituido con H o R; L24 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; K25 sustituido con H o R; E26 sustituido con D; V28 sustituido con A, G, I, L, S, T o M; S29 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; 130 sustituido con A, G, L, S, T, M o V; L31 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; R33 sustituido con H o K; K34 sustituido con H o R; E35 sustituido con D; S36 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; S38 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; V3 9 sustituido con A, G, I, L, S, T o M; R40 sustituido con H o K; S41 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; S42 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; K43 sustituido con H o R; D44 sustituido con E; G45 sustituido con A, I, L, S, T, M o V; K46 sustituido con H o R; L47 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; L48 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; A4 9 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; A50 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; T51 sustituido con A, G, I, L, S, M o V; L52 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; L53 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; L54 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; A55 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; L56 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; L57 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; S58 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; L61 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; T62 sustituido con A, G, I, L, S, M o V; V63 sustituido con A, G, I, L, S, T o M; V64 sustituido con A, G, I, L, S, T o M; S65 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; F66 sustituido con W o Y; Y67 sustituido con F o W; Q68 sustituido con N; V69

sustituido con A, G, I, L, S, T o M; AI 0 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; A71 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; L72
 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; Q73 sustituido con N; G74 sustituido con A, I, L, S, T, M o V; D75 sustituido con E;
 L76 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; All sustituido con G, I, L, S, T, M o V; S78 sustituido con A, G, I, L, T, M o V;
 5 L79 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; R80 sustituido con H o K; A81 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; E82
 sustituido con D; L83 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; Q84 sustituido con N; G85 sustituido con A, I, L, S, T, M o V;
 H86 sustituido con K o R; H87 sustituido con K o R; A88 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; E89 sustituido con D; K90
 sustituido con H o R; L91 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; A93 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; G94 sustituido
 con A, I, L, S, T, M o V; A95 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; G96 sustituido con A, I, L, S, T, M o V; A97 sustituido
 con G, I, L, S, T, M o V; K99 sustituido con H o R; AIOO sustituido con G, I, L, S, T, M o V; GIOI sustituido con A, I, L,
 10 S, T, M o V; L102 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; E103 sustituido con D; E104 sustituido con D; A105 sustituido
 con G, I, L, S, T, M o V; A107 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; V108 sustituido con A, G, I, L, S, T o M; TI 0 9
 sustituido con A, G, I, L, S, M o V; AIO sustituido con G, I, L, S, T, M o V; Gill sustituido con A, I, L, S, T, M o V; L112
 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; K113 sustituido con H o R; 1114 sustituido con A, G, L, S, T, M, o V; F115
 sustituido con W o Y; E116 sustituido con D; A119 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; G121 sustituido con A, I, L, S,
 15 T, M o V; E122 sustituido con D; G123 sustituido con A, I, L, S, T, M o V; N124 sustituido con Q; S125 sustituido
 con A, G, I, L, T, M o V; S126 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; Q127 sustituido con N; N128 sustituido con Q; S129
 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; R130 sustituido con H o K; N131 sustituido con Q; K132 sustituido con H o R;
 R133 sustituido con H o K; A134 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; V135 sustituido con A, G, I, L, S, T o M; Q136
 sustituido con N; G137 sustituido con A, I, L, S, T, M o V; E139 sustituido con D; E140 sustituido con D; T141
 20 sustituido con A, G, I, L, S, M o V; V142 sustituido con A, G, I, L, S, T o M; T143 sustituido con A, G, I, L, S, M o V;
 Q144 sustituido con N; D145 sustituido con E; L147 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; Q148 sustituido con N; L149
 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; 1150 sustituido con A, G, L, S, T, M o V; A151 sustituido con G, I, L, S, T, M o V;
 D152 sustituido con E; S153 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; E154 sustituido con D; T155 sustituido con A, G, I, L,
 S, M o V; T157 sustituido con A, G, I, L, S, M o V; 1158 sustituido con A, G, L, S, T, M o V; Q159 sustituido con N;
 25 K160 sustituido con H o R; G161 sustituido con A, I, L, S, T, M o V; S162 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; Y163
 sustituido con F o W; T164 sustituido con A, G, I, L, S, M o V; F165 sustituido con W o Y; V166 sustituido con A, G, I,
 L, S, T o M; W 168 sustituido con F o Y; L169 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; L170 sustituido con A, G, I, S, T, M
 o V; S171 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; F172 sustituido con W o Y; K173 sustituido con H o R; R174 sustituido
 con H o K; G175 sustituido con A, I, L, S, T, M o V; S 176 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; A 177 sustituido con G,
 30 I, L, S, T, M o V; L178 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; E179 sustituido con D; E180 sustituido con D; K181
 sustituido con H o R; E182 sustituido con D; N183 sustituido con Q; K184 sustituido con H o R; 1185 sustituido con
 A, G, L, S, T, M o V; L186 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; V187 sustituido con A, G, I, L, S, T o M; K188 sustituido
 con H o R; E189 sustituido con D; T190 sustituido con A, G, I, L, S, M o V; GI 91 sustituido con A, I, L, S, T, M o V;
 Y192 sustituido con F o W; F193 sustituido con W o Y; F194 sustituido con W o Y; 1195 sustituido con A, G, L, S, T,
 35 M o V; Y196 sustituido con F o W; G 197 sustituido con A, I, L, S, T, M o V; Q 198 sustituido con N; V199 sustituido
 con A, G, I, L, S, T o M; L200 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; Y201 sustituido con F o W; T202 sustituido con A,
 G, I, L, S, M o V; D203 sustituido con E; K204 sustituido con H o R; T205 sustituido con A, G, I, L, S, M o V; Y206
 sustituido con F o W; A207 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; M208 sustituido con A, G, I, L, S, T o V; G209
 sustituido con A, I, L, S, T, M o V; H210 sustituido con K o R; L211 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; 1212 sustituido
 40 con A, G, L, S, T, M o V; Q213 sustituido con N; R214 sustituido con H o K; K215 sustituido con H o R; K216
 sustituido con H o R; V217 sustituido con A, G, I, L, S, T o M; H218 sustituido con K o R; V219 sustituido con A, G, I,
 L, S, T o M; F220 sustituido con W o Y; G221 sustituido con A, I, L, S, T, M o V; D222 sustituido con E; E223
 sustituido con D; L224 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; S225 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; L226 sustituido
 con A, G, I, S, T, M o V; V227 sustituido con A, G, I, L, S, T o M; T228 sustituido con A, G, I, L, S, M o V; L229
 45 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; F230 sustituido con W o Y; R231 sustituido con H o K; 1233 sustituido con A, G,
 L, S, T, M o V; Q234 sustituido con N; N235 sustituido con Q; M236 sustituido con A, G, I, L, S, T o V; E238
 sustituido con D; T239 sustituido con A, G, I, L, S, M o V; L240 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; N242 sustituido
 con Q; N243 sustituido con Q; S244 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; Y246 sustituido con F o W; S247 sustituido
 con A, G, I, L, T, M o V; A248 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; G249 sustituido con A, I, L, S, T, M o V; 1250
 50 sustituido con A, G, L, S, T, M o V; A251 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; K252 sustituido con H o R; L253
 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; E254 sustituido con D; E255 sustituido con D; G256 sustituido con A, I, L, S, T, M
 o V; D257 sustituido con E; E258 sustituido con D; L259 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; Q260 sustituido con N;
 L261 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; A262 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; 1263 sustituido con A, G, L, S, T, M
 o V; R265 sustituido con H o K; E266 sustituido con D; N267 sustituido con Q; A268 sustituido con G, I, L, S, T, M o
 55 V; Q269 sustituido con N; 1270 sustituido con A, G, L, S, T, M o V; S271 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; L272
 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; D273 sustituido con E; G274 sustituido con A, I, L, S, T, M o V; D275 sustituido
 con E; V276 sustituido con A, G, I, L, S, T o M; T277 sustituido con A, G, I, L, S, M o V; F278 sustituido con W o Y;
 F279 sustituido con W o Y; G280 sustituido con A, I, L, S, T, M o V; A281 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; L282
 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; K283 sustituido con H o R; L284 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; y/o L285
 60 sustituido con A, G, I, S, T, M o V.

También pueden realizarse cambios dirigidos a nivel de aminoácido de BLYS por sustitución de un aminoácido
 particular con una sustitución conservativa. Los anticuerpos que se describen en el presente documento pueden
 unirse a secuencias de aminoácidos de BLYS que contienen mutaciones por sustitución conservativa del polipéptido
 de la SEQ ID NO: 3229 incluyendo: MI sustituido con A, G, I, L, S, T o V; D2 sustituido con E; D3 sustituido con E;
 65 S4 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; T5 sustituido con A, G, I, L, S, M o V; E6 sustituido con D; R7 sustituido con H

o K; E8 sustituido con D; Q9 sustituido con N; SIO sustituido con A, G, I, L, T, M o V; RII sustituido con H o K; L12 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; T13 sustituido con A, G, I, L, S, M o V; S14 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; L16 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; K17 sustituido con H o R; K18 sustituido con H o R; R19 sustituido con H o K; E20 sustituido con D; E21 sustituido con D; M22 sustituido con A, G, I, L, S, T o V; K23 sustituido con H o R; L24 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; K25 sustituido con H o R; E26 sustituido con D; V28 sustituido con A, G, I, L, S, T o M; S29 sustituido con A, G, I, L, T, M, o V; 130 sustituido con A, G, L, S, T, M o V; L31 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; R33 sustituido con H o K; K34 sustituido con H o R; E35 sustituido con D; S36 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; S38 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; V39 sustituido con A, G, I, L, S, T o M; R40 sustituido con H o K; S41 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; S42 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; K43 sustituido con H o R; D44 sustituido con E; G45 sustituido con A, I, L, S, T, M o V; K46 sustituido con H o R; L47 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; L48 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; A4 9 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; A50 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; T51 sustituido con A, G, I, L, S, M o V; L52 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; L53 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; L54 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; A55 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; L56 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; L57 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; S58 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; L61 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; T62 sustituido con A, G, I, L, S, M o V; V63 sustituido con A, G, I, L, S, T o M; V64 sustituido con A, G, I, L, S, T o M; S65 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; F66 sustituido con W o Y; Y67 sustituido con F o W; Q68 sustituido con N; V69 sustituido con A, G, I, L, S, T o M; A70 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; A71 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; L72 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; Q73 sustituido con N; G74 sustituido con A, I, L, S, T, M o V; D75 sustituido con E; L76 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; A77 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; S78 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; L79 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; R80 sustituido con H o K; A81 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; E82 sustituido con D; L83 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; Q84 sustituido con N; G85 sustituido con A, I, L, S, T, M o V; H86 sustituido con K o R; H87 sustituido con K o R; A88 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; E89 sustituido con D; K90 sustituido con H o R; L91 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; A93 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; G94 sustituido con A, I, L, S, T, M o V; A95 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; G96 sustituido con A, I, L, S, T, M o V; A97 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; K99 sustituido con H o R; AIOO sustituido con G, I, L, S, T, M o V; GIOI sustituido con A, I, L, S, T, M o V; L102 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; E103 sustituido con D; E104 sustituido con D; A105 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; A107 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; V108 sustituido con A, G, I, L, S, T o M; TI 0 9 sustituido con A, G, I, L, S, M o V; AIO sustituido con G, I, L, S, T, M o V; Gill sustituido con A, I, L, S, T, M o V; L112 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; K113 sustituido con H o R; 1114 sustituido con A, G, L, S, T, M o V; F115 sustituido con W o Y; E116 sustituido con D; A119 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; G121 sustituido con A, I, L, S, T, M o V; E122 sustituido con D; G123 sustituido con A, I, L, S, T, M o V; N124 sustituido con Q; S125 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; S 126 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; Q127 sustituido con N; N128 sustituido con Q; S129 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; R130 sustituido con H o K; N131 sustituido con Q; K132 sustituido con H o R; R133 sustituido con H o K; A134 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; V 135 sustituido con A, G, I, L, S, T o M; Q136 sustituido con N; G137 sustituido con A, I, L, S, T, M o V; E139 sustituido con D; E140 sustituido con D; T141 sustituido con A, G, I, L, S, M o V; G142 sustituido con A, I, L, S, T, M o V; S143 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; Y114 sustituido con F o Y; V145 sustituido con A, G, I, L, S, M o V; F 146 sustituido con W o Y; V 147 sustituido con A, G, I, L, S, T o M; W149 sustituido con F o Y; L150 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; L151 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; S152 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; F153 sustituido con W o Y; K154 sustituido con H o R; R155 sustituido con H o K; G156 sustituido con A, I, L, S, T, M o V; S157 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; A 158 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; L159 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; E160 sustituido con D; E161 sustituido con D; K162 sustituido con H o R; E163 sustituido con D; N164 sustituido con Q; K165 sustituido con H o R; 1166 sustituido con A, G, L, S, T, M o V; L167 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; V168 sustituido con A, G, I, L, S, T o M; K169 sustituido con H o R; E170 sustituido con D; T171 sustituido con A, G, I, L, S, M o V; G 172 sustituido con A, I, L, S, T, M o V; Y173 sustituido con F o W; F 174 sustituido con W o Y; F175 sustituido con W o Y; 1176 sustituido con A, G, L, S, T, M o V; Y177 sustituido con F o W; G178 sustituido con A, I, L, S, T, M o V; Q179 sustituido con N; V 180 sustituido con A, G, I, L, S, T o M; L181 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; Y182 sustituido con F o W; T183 sustituido con A, G, I, L, S, M o V; D184 sustituido con E; K185 sustituido con H o R; T186 sustituido con A, G, I, L, S, M o V; Y187 sustituido con F o W; A188 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; MI 8 9 sustituido con A, G, I, L, S, T o V; G190 sustituido con A, I, L, S, T, M o V; H191 sustituido con K o R; L192 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; 1193 sustituido con A, G, L, S, T, M o V; Q194 sustituido con N; R195 sustituido con H o K; K196 sustituido con H o R; K197 sustituido con H o R; V198 sustituido con A, G, I, L, S, T o M; H199 sustituido con K o R; V200 sustituido con A, G, I, L, S, T o M; F201 sustituido con W o Y; G202 sustituido con A, I, L, S, T, M o V; D203 sustituido con E; E204 sustituido con D; L205 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; S206 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; L207 sustituido con A, G, I, S, T, M, o V; V208 sustituido con A, G, I, L, S, T o M; T209 sustituido con A, G, I, L, S, M o V; L210 sustituido con A, G, I, S, T, M, o V; F211 sustituido con W o Y; R212 sustituido con H o K; 1214 sustituido con A, G, L, S, T, M o V; E215 sustituido con N; N216 sustituido con Q; M217 sustituido con G, I, L, S, T o V; E219 sustituido con D; T220 sustituido con A, G, I, L, S, M o V; L221 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; N223 sustituido con Q; N224 sustituido con Q; S225 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; Y227 sustituido con F o W; S228 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; A229 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; G230 sustituido con A, I, L, S, T, M o V; 1231 sustituido con A, G, L, S, T, M o V; A232 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; K233 sustituido con H o R; L234 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; E235 sustituido con D; E236 sustituido con D; G237 sustituido con A, I, L, S, T, M o V; D238 sustituido con E; E239 sustituido con D; L240 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; Q241 sustituido con N; L242 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; A243 sustituido con G, I, L, S, T, M, o V; 1244 sustituido con A, G, L, S, T, M o V; R246 sustituido con H o K; E247 sustituido con D; N248 sustituido con Q; A249 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; Q250 sustituido con N; 1251 sustituido con A, G, L, S, T, M o V; S252 sustituido con A, G, I, L, T, M o V; L253

sustituido con A, G, I, S, T, M o V; D254 sustituido con E; G255 sustituido con A, I, L, S, T, M o V; D256 sustituido con E; V257 sustituido con A, G, I, L, S, T o M; T258 sustituido con A, G, I, L, S, M o V; F259 sustituido con W o Y; F260 sustituido con W o Y; G261 sustituido con A, I, L, S, T, M o V; A262 sustituido con G, I, L, S, T, M o V; L263 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; K264 sustituido con H o R; L265 sustituido con A, G, I, S, T, M o V; y/o L266 sustituido con A, G, I, S, T, M o V.

También pueden realizarse cambios dirigidos a nivel de aminoácido de BLYS por sustitución de un aminoácido particular con una sustitución conservativa. Los anticuerpos de la presente invención pueden unirse a secuencias de aminoácidos de BLYS que contengan mutaciones por sustitución conservativa del polipéptido de una cualquiera de las SEQ ID NO: 3230-3237.

10 Los aminoácidos de los polipéptidos de BLYS que son esenciales para su función pueden identificarse por procedimientos conocidos en la técnica, tales como mutagénesis dirigida o mutaciones mediante barrido con alanina (Cunningham y Wells, Science 244: 30 1081-1085 (1989)). El último procedimiento introduce mutaciones de alanina individuales en cada resto de la molécula. Las moléculas mutantes resultantes se ensayan después para determinar su actividad funcional, tal como la unión a ligando y la capacidad para estimular linfocitos (por ejemplo, linfocitos B),
15 como por ejemplo, la proliferación, diferenciación y/o activación. Por consiguiente, los anticuerpos que se describen en el presente documento pueden unirse a aminoácidos en los polipéptidos de BLYS que son esenciales para su función. En aspectos preferidos, los anticuerpos que se describen en la presente invención se unen a aminoácidos en los polipéptidos de BLYS que son esenciales para su función e inhiben la función del polipéptido de BLYS. En otros aspectos preferidos, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a aminoácidos en los polipéptidos de BLYS que son esenciales para su función y aumentan la función del polipéptido de BLYS.

Son de interés especial las sustituciones de aminoácidos cargados con otros aminoácidos cargados o neutros que puedan producir proteínas con características mejoradas altamente deseables, tales como una menor agregación. La agregación puede no solo reducir la actividad, sino que también puede ser problemática al preparar formulaciones farmacéuticas, debido a que los agregados pueden ser inmunogénicos (Pinegard y col., Clin. Exp. Immunol. 2:331-340 (1967); Robbins y col., Diabetes 36: 838-845 (1987); Cleland y col., Crit. Rev. Therapeutic Drug Carrier Systems 10:307-377 (1993)).

La memoria descriptiva también describe anticuerpos que se unen a polipéptidos que tienen secuencias de aminoácidos que contienen sustituciones no conservativas de la secuencia de aminoácidos proporcionada en la SEQ ID NO: 3228. Por ejemplo, las sustituciones no conservativas de la secuencia proteica de BLYS proporcionada en la SEQ ID NO: 3228 incluyen: M1 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; D2 sustituido con H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; D3 sustituido con H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; S4 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; T5 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; E6 sustituido con H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; R7 sustituido con D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; E8 sustituido con H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; Q9 sustituido con D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P o C; S10 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; R11 sustituido con D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; L12 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; T13 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; S14 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; C15 sustituido con D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y o P; L16 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; K17 sustituido con D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; K18 sustituido con D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; R19 sustituido con D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; E20 sustituido con H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; E21 sustituido con H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; M22 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; K23 sustituido con D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; L24 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; K25 sustituido con D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; E26 sustituido con H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; C27 sustituido con D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y o P; V28 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; S29 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; 130 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; L31 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; P32 sustituido con D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y o C; R33 sustituido con D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; K34 sustituido con D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; E35 sustituido con H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; S36 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; P37 sustituido con D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y o C; S38 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; V39 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; R40 sustituido con D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; S41 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; S42 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; K43 sustituido con D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; D44 sustituido con H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; G45 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; K46 sustituido con D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; L47 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; L48 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; A49 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; A50 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; T51 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; L52 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; L53 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; L54 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; A55 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; L56 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; L57 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; S58 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; C59 sustituido con D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y o P; C60 sustituido con D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y o P; L61 I sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; T62 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; V63 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; V64 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C.

- W, Y, P o C; V 187 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Po C; K188 sustituido con D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, Po C; El 8 9 sustituido con H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; TI 90 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; G191 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Po C; Y192 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, Po C; F193 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, Po C; FI 94 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, Po C; 1195 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; Y196 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, Po C; GI 97 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; Q198 sustituido con D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P o C; VI 99 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; L200 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Po C; Y201 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, Po C; T202 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Po C; D203 sustituido con H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; K204 sustituido con D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, Po C; T205 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; Y206 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, Po C; A207 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; M208 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Po C; G209 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; H210 sustituido con D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; L211 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; 1212 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; Q213 sustituido con D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P o C; R214 sustituido con D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; K215 sustituido con D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; K216 sustituido con D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; V217 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; H218 sustituido con D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; V219 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; F220 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, Po C; G221 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; D222 sustituido con H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; E223 sustituido con H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; L224 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; S225 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; L226 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Po C; V227 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; T228 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; L229 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; F230 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, P o C; R2 31 sustituido con D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; C232 sustituido con D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y o P; 1233 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; Q234 sustituido con D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P o C; N235 sustituido con D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P o C; M236 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; P237 sustituido con D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; E238 sustituido con H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; T239 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; L240 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; P2 41 sustituido con D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y o C; N242 sustituido con D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P o C; N243 sustituido con D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P o C; S244 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; C245 sustituido con D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y o P; Y246 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, Po C; S247 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; A248 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; G2 4 9 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Po C; 1250 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Po C; A251 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; K252 sustituido con D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; L253 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; E254 sustituido con H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; E255 sustituido con H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; G256 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; D257 sustituido con H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; E258 sustituido con H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; L259 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; Q260 sustituido con D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P o C; L261 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; A262 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; 1263 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; P264 sustituido con D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y o C; R265 sustituido con D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; E266 sustituido con H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; N267 sustituido con D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P o C; A268 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; Q2 69 sustituido con D, E, H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, F, W, Y, P o C; 1270 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; S271 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; L272 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Po C; D273 sustituido con H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; G274 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Po C; D275 sustituido con H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; V276 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Po C; T277 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; F278 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, Po C; F279 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, Po C; G280 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; A281 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; L282 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; K283 sustituido con D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; L284 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; y/o L285 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Po C.
- 55 Los anticuerpos que se describen en el presente documento también se unen a polipéptidos de BLYS que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia de aminoácidos de BLYS en la que más de un aminoácido (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30 y 50) se sustituye con los aminoácidos sustituidos que se han descrito anteriormente (conservativos o no conservativos).
- Los anticuerpos que se describen en el presente documento también se unen a polipéptidos de BLYS con sustituciones no conservativas de la secuencia proporcionada en la SEQ ID NO: 3229, incluyendo: MI sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Po C; D2 sustituido con H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; D3 sustituido con H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; S4 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, Po C; T5 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; E6 sustituido con H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; R7 sustituido con D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; E8 sustituido con H, K, R, A, G, I, L, S,

P o C; S252 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q; F, W, Y, P o C; L253 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; D254 sustituido con H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; G255 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; D256 sustituido con H, K, R, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; V257 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; T258 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; F259 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, P o C; F260 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, A, G, I, L, S, T, M, V, P o C; G261 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; A262 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; L263 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; K264 sustituido con D, E, A, G, I, L, S, T, M, V, N, Q, F, W, Y, P o C; L265 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C; y/o L266 sustituido con D, E, H, K, R, N, Q, F, W, Y, P o C.

5 Pueden realizarse cambios dirigidos a nivel de aminoácido de BLYS por sustitución de un aminoácido particular con una sustitución no conservativa. Los anticuerpos que se describen en el presente documento pueden unirse a secuencias de aminoácidos de BLYS que contienen mutaciones por sustitución no conservativa del polipéptido de una cualquiera de las SEQ ID NO: 3230-3237.

10 Los anticuerpos también se unen a polipéptidos de BLYS que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia de aminoácidos de BLYS en la que más de un aminoácido (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 30 y 50) se sustituye con los aminoácidos sustituidos como se ha descrito anteriormente (conservativos o no conservativos).

15 La sustitución de aminoácidos también puede cambiar la selectividad de la unión de un ligando a receptores de superficie celular. Por ejemplo, Ostade y col., Nature 361:266-268 (1993) describe ciertas mutaciones que dan como resultado la unión selectiva de TNF-alfa a solo uno de los dos tipos conocidos de receptores de TNF. Puesto que BLYS es un miembro de la familia de polipéptidos del TNF, mutaciones similares a las del TNF-alfa es probable que tengan efectos similares en polipéptidos de BLYS.

20 También pueden determinarse sitios que sean críticos para la unión de ligando-receptor por análisis estructural, tal como cristalización, resonancia magnética nuclear o marcaje por fotoafinidad (Smith y col., J. Mol. Biol. 224:899-904 (1992) y de Vos y col. Science 255:306-312 (1992)).

25 Puesto que BLYS es un miembro de la familia de proteínas relacionadas con TNF, pueden realizarse mutaciones en secuencias que codifican aminoácidos en el dominio conservado de TNF, por ejemplo, en las posiciones Gly-191 a Leu-284 de la SEQ ID NO: 3228 o en las posiciones Gly-172 a Leu-265 de la SEQ ID NO: 3229, y pueden modular más que eliminar completamente las actividades funcionales (por ejemplo, las actividades biológicas) de polipéptidos de BLYS o fragmentos o variantes de los mismos. Por consiguiente, los anticuerpos de la presente invención pueden unirse a polipéptidos de BLYS que tengan mutaciones en el dominio conservado de TNF. Los anticuerpos que se describen en el presente documento pueden unirse a polipéptidos de BLYS que tengan mutaciones en el dominio conservado de TNF y actúen como antagonistas de BLYS. En otros aspectos preferidos, los anticuerpos que se describen en el presente documento pueden unirse a polipéptidos de BLYS que tengan mutaciones en el dominio conservado de TNF y actúen como agonistas de BLYS.

30 Puede usarse la tecnología de ADN recombinante conocida por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, el barajado de ADN anterior) para crear nuevas proteínas mutantes o muteínas que incluyan una sola o múltiple sustituciones, deleciones, adiciones de aminoácidos o proteínas de fusión. Dichos polipéptidos modificados pueden mostrar, por ejemplo, una actividad aumentada o una estabilidad aumentada. Además, pueden purificarse en mayores rendimientos y muestran una mejor solubilidad que el polipéptido natural correspondiente, al menos en determinadas condiciones de purificación y almacenamiento.

35 Por lo tanto, la memoria descriptiva también describe anticuerpos que se unen a derivados de BLYS y análogos que tienen uno o más restos aminoacídicos delecionados, añadidos o sustituidos para generar polipéptidos de BLYS, por ejemplo, que estén mejor adaptados a la expresión, aumento a escala, etc., en las células hospedadoras. Por ejemplo, pueden delecionarse o sustituirse los restos de cisteína con otro resto aminoacídico para eliminar puentes disulfuro; pueden alterarse o eliminarse sitios de glucosilación ligada a N para conseguir, por ejemplo, la expresión de un producto homogéneo que se recupere y purifique más fácilmente a partir de hospedadores de levadura que se sabe que hiperglucosilan sitios ligados a N. Con este fin, una diversidad de sustituciones de aminoácidos en una o ambas de la primera o tercera posición de aminoácido en una o más de cualquiera de las secuencias de reconocimiento de glucosilación en los polipéptidos de BLYS de la presente invención, y/o una deleción de aminoácido en la segunda posición de una o más de cualquiera de dichas secuencias de reconocimiento evitará la glucosilación del BLYS en la secuencia tripeptídica modificada (véase, por ejemplo, Miyajimo y col., EMBO J 5(6) : 1193-1197) . A modo de ejemplo no limitante, la mutación de la serina en la posición 244 a alanina, individualmente o en combinación con la mutación de la asparagina en la posición 242 a glutamina, suprime la glucosilación de la forma soluble madura de BLYS (por ejemplo, los aminoácidos 134-285 de la SEQ ID NO: 3228) cuando se expresa en la levadura *Pichea pastoris*. Un polipéptido de BLYS mutante en el que solo se muta la asparagina en la posición 242 a glutamina se glucosila todavía cuando se expresa en *Pichea pastoris*. En este mutante, el acontecimiento de glucosilación puede deberse a la activación o desenmascaramiento de un sitio de glucosilación ligado a O en la serina 244. También podrían realizarse mutaciones similares que afecten a la glucosilación en el polipéptido de BLYS de la SEQ ID NO: 3229, es decir, la asparagina 223 a glutamina y/o la serina 224 a alanina de la SEQ ID NO: 3229. Además, uno o más de los restos aminoacídicos de los polipéptidos que se describen en el presente

documento (por ejemplo, los restos de arginina y lisina) pueden delecionarse o sustituirse con otro resto para eliminar el procesamiento no deseado por proteasas tales como, por ejemplo, furinas o kexinas. Un resultado posible de dicha situación es que el polipéptido de BLYS de la presente invención no se escinde y libera de la superficie celular. Por consiguiente, los anticuerpos que se describen en el presente documento pueden unirse a derivados de BLYS y análogos que tengan uno o más restos aminoacídicos delecionados, añadidos o sustituidos. Los anticuerpos que se describen en el presente documento también se unen a derivados, variantes o análogos de BLYS que son incapaces de escindirse de la superficie celular.

Específicamente, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a polipéptidos de BLYS en los que la Lys-132 y/o la Arg-133 de la secuencia de BLYS mostrada en la SEQ ID NO: 3228 se mutan a otro resto aminoacídico, o se delecionan por completo, para impedir o disminuir la liberación de la forma soluble de BLYS a partir de células que expresen BLYS. Más específicamente, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a polipéptidos de BLYS en los que la Lys-132 de la secuencia de BLYS mostrada en la SEQ ID NO: 3228 se muta a Ala-132. Los anticuerpos específicos que se describen en el presente documento también se unen a polipéptidos de BLYS en los que la Arg-133 de la secuencia de BLYS mostrada en la SEQ ID NO: 3228 se muta a Ala-133. Estas proteínas mutadas y/o tienen usos tales como, por ejemplo, terapia génica o terapia *ex vivo*, para obtener por ingeniería genética células que expresen un polipéptido de BLYS que se retenga en la superficie de las células obtenidas por ingeniería genética.

Específicamente, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a polipéptidos de BLYS en los que la Cys-146 de la secuencia de BLYS mostrada en la SEQ ID NO: 3228 se muta a otro resto aminoacídico, o se deleciona por completo, por ejemplo, para contribuir a impedir o disminuir la oligomerización del polipéptido de BLYS mutante cuando se expresa en un sistema de expresión. Específicamente, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a polipéptidos de BLYS en los que la Cys-146 se sustituye con un resto aminoacídico de serina.

Específicamente, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a polipéptidos de BLYS en los que la Cys-232 de la secuencia de BLYS mostrada en la SEQ ID NO: 3228 se muta a otro resto aminoacídico, o se deleciona por completo, por ejemplo, para contribuir a impedir o disminuir la oligomerización del polipéptido de BLYS mutante cuando se expresa en un sistema de expresión. Específicamente, los anticuerpos también se unen a polipéptidos de BLYS en los que la Cys-232 se sustituye con un resto aminoacídico de serina. Los polipéptidos que codifican estos polipéptidos también se incluyen en la presente invención.

Específicamente, los anticuerpos también se unen a polipéptidos de BLYS en los que la Cys-245 de la secuencia de BLYS mostrada en la SEQ ID NO: 3228 se muta a otro resto aminoacídico, o se deleciona por completo, por ejemplo, para contribuir a impedir o disminuir la oligomerización del polipéptido de BLYS mutante cuando se expresa en un sistema de expresión. Específicamente, los anticuerpos que se describen en el presente documento también se unen a polipéptidos de BLYS en los que la Cys-245 se sustituye con un resto aminoacídico de serina. Los polipéptidos que codifican estos polipéptidos también se describen en el presente documento.

Los polipéptidos que se describen en el presente documento se proporcionan preferentemente en forma aislada, y preferentemente están sustancialmente purificados. Una versión producida recombinantemente de los polipéptidos de BLYS puede purificarse sustancialmente mediante el procedimiento de una etapa descrito en Smith y Johnson, Gene 67:31-40 (1988).

Los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a polipéptidos de BLYS que incluyen el polipéptido completo codificado por el ADNc depositado (N.º de Depósito de la ATCC 97768) incluyendo los dominios intracelular, transmembrana y extracelular del polipéptido codificado por el ADNc depositado, el polipéptido soluble maduro codificado por el ADNc depositado, el dominio extracelular menos los dominios intracelular y transmembrana de la proteína, el polipéptido completo de la SEQ ID NO: 3228, el polipéptido soluble maduro de la SEQ ID NO: 3228, por ejemplo, los aminoácidos 134-285 de la SEQ ID NO: 3228, el dominio extracelular de la SEQ ID NO: 3228, los restos aminoacídicos 73-285 de la SEQ ID NO: 3228 menos los dominios intracelular y transmembrana, así como los polipéptidos que tienen una similitud de al menos un 80 %, un 85 %, un 90 %, más preferentemente una similitud de al menos un 95 %, y aún más preferentemente una similitud de al menos un 96 %, un 97 %, un 98 % o un 99 % con los descritos anteriormente. Los polinucleótidos que codifican estos polipéptidos también se describen en el presente documento.

Los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a polipéptidos de BLYS que incluyen el polipéptido completo codificado por el ADNc depositado incluyendo los dominios intracelular, transmembrana y extracelular del polipéptido codificado por el ADNc depositado (N.º de Depósito de la ATCC 203518), el polipéptido soluble maduro codificado por el ADNc depositado, el dominio extracelular menos los dominios intracelular y transmembrana de la proteína, el polipéptido completo de la SEQ ID NO: 3229, el soluble maduro de la SEQ ID NO: 3229, por ejemplo, los restos aminoacídicos 134-266 de la SEQ ID NO: 3229, el dominio extracelular de la SEQ ID NO: 3229, por ejemplo, los restos aminoacídicos 73-266 de la SEQ ID NO: 3229 menos los dominios intracelular y transmembrana, así como los polipéptidos que tienen una similitud de al menos un 80 %, un 85 %, un 90 %, más preferentemente una similitud de al menos un 95 %, y aún más preferentemente una similitud de al menos un 96 %, un 97 %, un 98 % o un 99 % con los descritos anteriormente. También se describen en el presente documento

polinucleótidos que codifican estos polipéptidos.

Los anticuerpos adicionales que se describen en el presente documento se unen a polipéptidos incluyendo polipéptidos con una identidad de al menos un 80 %, o al menos un 85 %, más preferentemente una identidad de al menos un 90 % o un 95 %, aún más preferentemente una identidad de al menos un 96 %, un 97 %, un 98 % o un 99 % con el polipéptido codificado por el ADNc depositado (N.º de Depósito de la ATCC 97768) o con el polipéptido de la SEQ ID NO: 3228, y también incluyen anticuerpos que se unen a porciones de dichos polipéptidos con al menos 30 aminoácidos y más preferentemente al menos 50 aminoácidos.

Los anticuerpos adicionales que se describen en el presente documento se unen a polipéptidos incluyendo polipéptidos con una identidad de al menos un 80 %, o con una identidad de al menos un 85 %, más preferentemente una identidad de al menos un 90 % o un 95 %, aún más preferentemente una identidad de al menos un 96 %, un 97 %, un 98 % o un 99 % con el polipéptido codificado por el ADNc depositado (N.º de Depósito de la ATCC 203518) o con el polipéptido de la SEQ ID NO: 3229, y también incluyen anticuerpos que se unen a porciones de dichos polipéptidos con al menos 30 aminoácidos y, más preferentemente, al menos 50 aminoácidos. También se describen en el presente documento polinucleótidos que codifican estos polipéptidos.

Por "% de similitud" para dos polipéptidos se entiende una puntuación de similitud producida por la comparación de las secuencias de aminoácidos de los dos polipéptidos usando el programa Bestfit (Paquete de Análisis de Secuencias Wisconsin, Versión 8 para Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, 575 Science Drive, Madison, WI 53711) y los ajustes por defecto para determinar la similitud. Bestfit usa el algoritmo de homología local de Smith y Waterman (Advances in Applied Mathematics 2:482-489, 1981) para encontrar el mejor segmento de similitud entre dos secuencias.

Por un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos con una "identidad" de al menos, por ejemplo, un 95 % con una secuencia de aminoácidos de referencia de un polipéptido de BLYS se entiende que la secuencia de aminoácidos del polipéptido es idéntica a la secuencia de referencia excepto por que la secuencia polipeptídica puede incluir hasta cinco alteraciones de aminoácidos por cada 100 aminoácidos de los aminoácidos de referencia del polipéptido de BLYS. En otras palabras, para obtener un polipéptido que tenga una secuencia de aminoácidos con una identidad de al menos un 95 % con una secuencia de aminoácidos de referencia, hasta un 5 % de los restos aminoácidos en la secuencia de referencia pueden delecionarse o sustituirse con otro aminoácido, o varios aminoácidos hasta un 5 % del total de restos aminoácidos en la secuencia de referencia pueden insertarse en la secuencia de referencia. Estas alteraciones de la secuencia de referencia pueden producirse en las posiciones amino- o carboxi- terminales de la secuencia de aminoácidos de referencia, o en cualquier parte entre esas posiciones terminales, intercaladas individualmente entre restos en la secuencia de referencia o en uno o más grupos contiguos dentro de la secuencia de referencia.

Como materia práctica, si cualquier polipéptido particular tiene una identidad de al menos un 80 %, un 85 %, un 90 %, un 95 %, un 96 %, un 97 %, un 98 % o un 99 % con, por ejemplo, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3228, la secuencia de aminoácidos codificada por el clon de ADNc depositado HNEDU15 (N.º de Acceso ATCC 97768), o fragmentos de la misma o, por ejemplo, con la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 3229, la secuencia de aminoácidos codificada por el clon de ADNc depositado HDPMC52 (N.º de Acceso ATCC 203518), o fragmentos de la misma, puede determinarse de forma convencional usando programas informáticos conocidos tales como el programa Bestfit (Paquete de Análisis de Secuencias Wisconsin, Versión 8 para Unix, Genetics Computer Group, University Research Park, 575 Science Drive, Madison, WI 53711). Cuando se usa Bestfit o cualquier otro programa de alineamiento de secuencias para determinar si una secuencia particular tiene una identidad de, por ejemplo, un 95 % con una secuencia de referencia de acuerdo con la presente invención, los parámetros se ajustan, por supuesto, de modo que el porcentaje de identidad se calcula sobre la longitud completa de la secuencia de aminoácidos de referencia y que se permitan huecos en la homología de hasta un 5 % del número total de restos aminoácidos en la secuencia de referencia.

En un aspecto específico descrito y desvelado en el presente documento, la identidad entre una secuencia de referencia (de consulta) (una secuencia de la presente invención o como se describe en el presente documento) y una secuencia objeto, también denominada alineamiento de secuencias global, se determina usando el programa informático FASTDB basado en el algoritmo de Brutlag y col. (Comp. App. Biosci. 6:237-245 (1990)). Los parámetros preferidos usados en un alineamiento de aminoácidos FASTDB son: Matriz = PAM 0, k-tuple = 2, Penalización por Emparejamiento Erróneo = 1, Penalización por Unión = 20, Longitud del Grupo de Aleatorización = 0, Puntuación de Corte = 1, Tamaño de Ventana = longitud de la secuencia, Penalización por Hueco = 5, Penalización por Tamaño de Hueco = 0,05, Tamaño de Ventana = 500 o la longitud de la secuencia de aminoácidos objeto, lo que sea más corto. De acuerdo con este aspecto, si la secuencia objeto es más corta que la secuencia de consulta debido a delecciones N- o C- terminales, no debido a delecciones internas, se realiza una corrección manual de los resultados para tener en cuenta el hecho de que el programa FASTDB no tiene en cuenta los truncamientos N- y C-terminales de la secuencia objeto cuando se calcula el porcentaje de identidad global. Para las secuencias objeto truncadas en los extremos N- y C- terminales respecto a la secuencia de consulta, el porcentaje de identidad se corrige calculando el número de restos de la secuencia de consulta que son N- y C-terminales de la secuencia objeto, que no están emparejados/alineados con un resto objeto correspondiente, como porcentaje del total de bases de la secuencia de consulta. Una determinación de si un resto está emparejado/alineado se determina mediante los resultados del

alineamiento de secuencias FASTDB. Después, este porcentaje se resta del porcentaje de identidad, calculado mediante el programa FASTDB anterior usando los parámetros especificados, para llegar a un resultado de porcentaje de identidad final. Este resultado de porcentaje de identidad final es el que se usa para los fines de este aspecto. Solo se consideran los restos en los extremos N- y C-terminales de la secuencia objeto que no están emparejados/alineados con la secuencia de consulta con el fin de ajustar manualmente el resultado del porcentaje de identidad. Es decir, solo las posiciones de restos de consulta fuera de los restos N- y C-terminales más alejados de la secuencia objeto. Por ejemplo, una secuencia objeto de 90 restos aminoacídicos se alinea con una secuencia de consulta de 100 restos para determinar su porcentaje de identidad. La delección aparece en el extremo N-terminal de la secuencia objeto y, por lo tanto, el alineamiento FASTDB no muestra un emparejamiento/alineamiento de los 10 primeros restos en el extremo N- terminal. Los 10 restos no emparejados representan 10% de la secuencia (número de restos en los extremos N- y C-terminales no emparejados/número total de restos en la secuencia de consulta) de modo que se resta 10% del resultado del porcentaje de identidad calculado mediante el programa FASTDB. Si los 90 restos restantes están perfectamente emparejados el porcentaje de identidad final sería de 90%. En otro ejemplo, una secuencia objeto de 90 restos se compara con una secuencia de consulta de 100 restos. Esta vez las delecciones son delecciones internas de modo que no hay restos en los extremos N- o C-terminales de la secuencia objeto que no están emparejados/alineados con la de consulta. En este caso, el porcentaje de identidad calculado mediante FASTDB no se corrige manualmente. De nuevo, solo las posiciones de restos fuera de los extremos N- y C-terminales de la secuencia objeto, como se presentan en el alineamiento FASTDB, que no están emparejados/alineados con la secuencia de consulta se corrigen manualmente. No se realizan otras correcciones manuales para los fines de este aspecto.

Anticuerpos que se unen Inmunoespecíficamente a Polipéptidos de BLYS

La presente memoria descriptiva también describe anticuerpos (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpos o variantes de los mismos) que se unen inmunoespecíficamente a polipéptidos de BLYS, comprendiendo dichos anticuerpos, o alternativamente consistiendo en, todo o una porción de un dominio variable de cadena ligera y/o pesada de los scFv mencionados en la Tabla 1.

La presente memoria descriptiva también describe composiciones para su uso en la detección, diagnóstico y/o pronóstico de enfermedades o trastornos asociados con una expresión aberrante de BLYS o receptor de BLYS, o una función inapropiada de BLYS o receptor de BLYS en un animal, preferentemente un mamífero, y más preferentemente un ser humano, que comprende usar anticuerpos (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en, fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) que se unen inmunoespecíficamente a BLYS. Las enfermedades y trastornos que pueden detectarse, diagnosticarse o pronosticarse con los anticuerpos que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, trastornos inmunes (por ejemplo, lupus, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, miastenia grave, enfermedad de Hashimoto y síndrome de inmunodeficiencia), trastornos inflamatorios (por ejemplo, asma, trastornos alérgicos y artritis reumatoide), enfermedades infecciosas (por ejemplo, SIDA) y trastornos proliferativos (por ejemplo, leucemia, carcinoma y linfoma).

La presente memoria descriptiva describe además composiciones para prevenir, tratar o mejorar enfermedades o trastornos asociados con una expresión aberrante de BLYS o receptor de BLYS o una función inapropiada de BLYS o receptor de BLYS en un animal, preferentemente un mamífero, y más preferentemente un ser humano, que comprende administrar a dicho animal una cantidad eficaz de uno o más anticuerpos (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en, fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos), que se unen inmunoespecíficamente a BLYS. Las enfermedades y trastornos que pueden prevenirse, tratarse o inhibirse administrando una cantidad eficaz de uno o más anticuerpos o moléculas que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, trastornos inmunes (por ejemplo, lupus, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, miastenia grave, enfermedad de Hashimoto y síndrome de inmunodeficiencia), trastornos inflamatorios (por ejemplo, asma, trastornos alérgicos y artritis reumatoide), enfermedades infecciosas (por ejemplo, SIDA) y trastornos proliferativos (por ejemplo, leucemia, carcinoma y linfoma).

Anticuerpos Anti-BLYS

Los anticuerpos que se describen en el presente documento se descubrieron, en parte, usando la tecnología de presentación en fago. Las moléculas de anticuerpo de cadena sencilla ("scFv") presentadas en la superficie de partículas de fago se exploraron para identificar aquellos scFv que se unieran inmunoespecíficamente a BLYS, incluyendo la forma unida a membrana y la forma soluble de BLYS. La presente invención incluye los scFv y porciones de los mismos que se identificó que se unían inmunoespecíficamente a BLYS, incluyendo los scFv que se unen inmunoespecíficamente a la forma soluble de BLYS, los scFv que se unen inmunoespecíficamente a la forma unida a membrana de BLYS y los scFv que se unen inmunoespecíficamente tanto a la forma soluble como a la forma unida a membrana de BLYS. En particular, la presente memoria descriptiva describe scFv que comprenden, o alternativamente consisten en la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 1-2128 mencionadas en la Tabla 1. Preferentemente, los scFv que se describen en el presente documento comprenden, o alternativamente consisten en, la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 1-46, 321-329, 834-872, 1563-1595 o 1881-1908. Los scFv incluyen scFv que se unen a BLYS soluble (por ejemplo, scFv que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 1563-1880), scFv que se unen a la forma unida a membrana de BLYS

(por ejemplo, scFv que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 1881-2128) y scFv que se unen tanto a la forma soluble como a la forma unida a membrana de BLYS (por ejemplo, scFv que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 1-1562). También se describen en el presente documento moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos o variantes de estos scFv que se unen inmunoespecíficamente a BLYS, así como las moléculas de ácido nucleico que codifican estos scFv, moléculas, fragmentos y/o variantes.

La presente memoria descriptiva también describe scFv que se unen inmunoespecíficamente a BLYS que comprenden un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de uno cualquiera de los dominios VH mencionados en la Tabla 1 y/o uno cualquiera de los dominios VL mencionados en la Tabla 1. Los scFv que se describen en el presente documento comprenden la secuencia de aminoácidos de un dominio VH y un dominio VL del mismo scFv mencionado en la Tabla 1. Alternativamente, los scFv que se describen en el presente documento comprenden la secuencia de aminoácidos de un dominio VH y un dominio VL de scFv diferentes mencionados en la Tabla 1. Los scFv que se unen inmunoespecíficamente a BLYS también pueden comprender un polipéptido que tenga la secuencia de aminoácidos de una, dos, tres o más de cualquiera de las CDR de VH mencionadas en la Tabla 1 y/o una, dos, tres o más de cualquiera de las CDR de VL mencionadas en la Tabla 1. En los scFv que se describen en el presente documento comprenden la secuencia de aminoácidos de una CDR de VH y una CDR de VL del mismo scFv mencionado en la Tabla 1. Alternativamente, los scFv que se describen en el presente documento comprenden la secuencia de aminoácidos de una CDR de VH y una CDR de VL de scFv diferentes mencionados en la Tabla 1. También se describen en la presente memoria moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpos o variantes de los scFv mencionados en la Tabla 1 que se unen inmunoespecíficamente a BLYS, así como las moléculas de ácido nucleico que codifican estos scFv, moléculas, fragmentos y/o variantes.

(La Tabla 1 puede encontrarse al final de la memoria descriptiva justo antes de las reivindicaciones).

En un aspecto específico, un scFv que se describe en la presente memoria que se une inmunoespecíficamente a una forma soluble de BLYS comprende, o alternativamente consiste en la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 563 - 1880 mencionadas en la Tabla 1. En otro aspecto específico, un scFv que se describe en la presente memoria que se une inmunoespecíficamente a una forma soluble de BLYS comprende, o alternativamente consiste en, la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 1570 - 1595. Más preferentemente, un scFv que se une inmunoespecíficamente a una forma soluble de BLYS comprende, o alternativamente consiste en la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 1563-1569.

Un scFv que se describe en la presente memoria que se une inmunoespecíficamente a una forma unida a membrana de BLYS comprende, o alternativamente consiste en la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 1881 - 2128 mencionadas en la Tabla 1. Un scFv que se describe en la presente memoria que se une inmunoespecíficamente a una forma unida a membrana de BLYS comprende, o alternativamente consiste en la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 1886 - 1908. En un aspecto específico, un scFv que se describe en la presente memoria que se une inmunoespecíficamente a una forma unida a membrana de BLYS también comprende, o alternativamente consiste en, la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 1881 - 1885.

En un aspecto específico, un scFv que se une inmunoespecíficamente tanto a la forma soluble como a la forma unida a membrana de BLYS comprende, o alternativamente consiste en la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 1 - 1562 mencionadas en la Tabla 1. En otro aspecto específico, un scFv que se describe en la presente memoria que se une inmunoespecíficamente tanto a la forma soluble como a la forma unida a membrana de BLYS comprende, o como alternativa consiste en, la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 834 - 872. Preferentemente, un scFv que se une inmunoespecíficamente tanto a la forma soluble como a la forma unida a membrana de BLYS comprende, o alternativamente consiste en, una cualquiera de las secuencias de aminoácidos de las SEQ ID NO: 1 - 46 o 321 - 329. También se incluyen en la presente invención moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos o variantes de estos scFv que se unen inmunoespecíficamente a la forma soluble de BLYS y/o a la forma unida a membrana de BLYS, así como a las moléculas de ácido nucleico que codifican estos scFv, moléculas, fragmentos y/o variantes.

En un aspecto específico, los scFv que se describen en el presente documento que se unen inmunoespecíficamente a la forma soluble de BLYS comprenden un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de uno cualquiera de los dominios VH contenidos en las SEQ ID NO: 1563 - 1880 que se describen en la Tabla 1 y/o uno cualquiera de los dominios VL contenidos en las SEQ ID NO: 1563 - 1880 que se describen en la Tabla 1. Preferentemente, los scFv que se describen en el presente documento que se unen inmunoespecíficamente a la forma soluble de BLYS comprenden un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una CDR de VH y una CDR de VL del mismo scFv mencionado en la Tabla 1. Alternativamente, los scFv que se describen en el presente documento que se unen inmunoespecíficamente a la forma soluble de BLYS comprenden un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una CDR de VH y una CDR de VL de scFv diferentes mencionados en la Tabla 1. En un aspecto específico, los scFv que se unen inmunoespecíficamente a la forma soluble de BLYS comprenden un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una, dos, tres o más de cualquiera de las CDR de VH de las SEQ ID NO: 1563 - 1880 que se describen en la Tabla 1 y/o una, dos, tres o más de cualquiera de las CDR de VL contenidas en las SEQ ID NO: 1563-1880 que se describen en la Tabla 1. Preferentemente, los scFv que se describen en el presente

documento que se unen inmunoespecíficamente a la forma soluble de BLYS comprenden un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de un dominio VH y un dominio VL del mismo scFv mencionado en la Tabla 1. En un aspecto específico alternativo, los scFv que se describen en el presente documento que se unen inmunoespecíficamente a la forma soluble de BLYS comprenden un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de un dominio VH y un dominio VL de scFv diferentes mencionados en la Tabla 1. Preferentemente, los scFv que se unen inmunoespecíficamente a la forma soluble de BLYS pueden comprender un polipéptido que tenga la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las CDR3 de VH contenidas en las SEQ ID NO: 1563 - 1880 que se describen en la Tabla 1 y/o una cualquiera de las CDR3 de VL contenidas en las SEQ ID NO: 1563 - 1880 que se describen en la Tabla 1. Preferentemente, los scFv que se describen en el presente documento que se unen inmunoespecíficamente a la forma soluble de BLYS comprenden un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una CDR de VH y una CDR de VL del mismo scFv mencionado en la Tabla 1. Alternativamente, los scFv que se describen en el presente documento que se unen inmunoespecíficamente a la forma soluble de BLYS comprenden un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una CDR de VH y una CDR de VL de scFv diferentes mencionados en la Tabla 1. También se describen en el presente documento moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos o variantes de estos scFv que se unen inmunoespecíficamente a BLYS, preferentemente a la forma soluble de BLYS, así como las moléculas de ácido nucleico que codifican estos scFv, moléculas, fragmentos y/o variantes.

También se describen en el presente documento scFv que se unen inmunoespecíficamente a la forma unida a membrana de BLYS comprenden un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de uno cualquiera de los dominios VH contenidos en las SEQ ID NO: 1881 - 2128 que se describe en la Tabla 1 y/o uno cualquiera de los dominios VL contenidos en las SEQ ID NO: 1881 - 2128 que se describen en la Tabla 1. También se describen en el presente documento scFv de la presente invención que se unen inmunoespecíficamente a la forma soluble de BLYS, que comprenden un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una CDR de VH y una CDR de VL del mismo scFv mencionado en la Tabla 1. También se describen en el presente documento scFv de la presente invención que se unen inmunoespecíficamente a la forma unida a membrana de BLYS, que comprenden un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de un dominio VH y un dominio VL de scFv diferentes mencionados en la Tabla 1. También se describen en el presente documento scFv que se unen específicamente a la forma unida a membrana de BLYS, que comprenden un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una, dos, tres o más de cualquiera de las CDR de VH contenidas en las SEQ ID NO: 1881 - 2128 que se describen en la Tabla 1 y/o una, dos, tres o más de cualquiera de las CDR de VL contenidas en las SEQ ID NO: 1881 - 2128 que se describen en la Tabla 1. Los scFv que se describen en el presente documento que se unen inmunoespecíficamente a la forma unida a membrana de BLYS comprenden un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de un dominio VH y un dominio VL del mismo scFv mencionado en la Tabla 1. Alternativamente, los scFv que se describen en el presente documento que se unen inmunoespecíficamente a la forma unida a membrana de BLYS comprenden un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de un dominio de VH y un dominio VL de scFv diferentes mencionados en la Tabla 1. Preferentemente, los scFv que se unen inmunoespecíficamente a la forma unida a membrana de BLYS comprenden un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las CDR3 de VH contenidas en las SEQ ID NO: 1881 - 2128 que se describen en la Tabla 1 y/o una cualquiera de las CDR3 de VL contenidas en las SEQ ID NO: 1881 - 2128 que se describen en la Tabla 1. Preferentemente, los scFv que se describen en el presente documento que se unen inmunoespecíficamente a la forma unida a membrana de BLYS comprenden un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de un dominio VH y un dominio VL del mismo scFv mencionado en la Tabla 1. Alternativamente, los scFv que se unen inmunoespecíficamente a la forma unida a membrana de BLYS comprenden un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una CDR de VH y una CDR de VL de scFv diferentes mencionados en la Tabla 1. También se describen en el presente documento moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos o variantes de estos scFv, que se unen inmunoespecíficamente a BLYS, preferentemente a la forma unida a membrana de BLYS, así como las moléculas de ácido nucleico que codifican estos scFv, moléculas, fragmentos y o variantes.

En un aspecto específico, los scFv que se unen inmunoespecíficamente a la forma soluble y a la forma unida a membrana de BLYS comprenden un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de uno cualquiera de los dominios VH contenidos en las SEQ ID NO: 1 - 1562 que se describen en la Tabla 1 y/o uno cualquiera de los dominios VL contenidos en las SEQ ID NO: 1 - 1562 que se describen en la Tabla 1. Preferentemente, los scFv de la presente invención que se unen inmunoespecíficamente a las formas soluble y unida a membrana de BLYS comprenden un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de un dominio VH y un dominio VL del mismo scFv mencionado en la Tabla 1. Alternativamente, los scFv que se describen en el presente documento que se unen inmunoespecíficamente a la forma soluble y a la forma unida a membrana de BLYS comprenden un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de un dominio VH y un dominio VL de scFv diferentes mencionados en la Tabla 1. En un aspecto específico, los scFv que se unen inmunoespecíficamente a la forma soluble y a la forma unida a membrana de BLYS también comprenden un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una, dos, tres o más de cualquiera de las CDR de VH contenidas en las SEQ ID NO: 1 - 1562 que se describen en la Tabla 1 y/o una, dos, tres o más de cualquiera de las CDR de VL contenidas en las SEQ ID NO: 1 - 1562 que se describen en la Tabla 1. Preferentemente, los scFv que se describen en la presente memoria que se unen inmunoespecíficamente a la forma soluble y a la forma unida a membrana de BLYS comprenden un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de un dominio VH y un dominio VL del mismo scFv mencionado en la Tabla 1. Alternativamente, los scFv que se describen en la presente memoria que se unen inmunoespecíficamente a las formas soluble y unida a

membrana de BLyS comprenden un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de un dominio VH y un dominio VL de scFv diferentes mencionados en la Tabla 1. Preferentemente, los scFv que se unen inmuno-específicamente a las formas soluble y unida a membrana de BLyS comprenden un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las CDR3 de VH contenidas en las SEQ ID NO: 1 - 1562 que se describen en la Tabla 1 y/o una cualquiera de las CDR3 de VL contenidas en las SEQ ID NO: 1 - 1562 que se describen en la Tabla 1. Preferentemente, los scFv que se unen inmuno-específicamente a las formas soluble y unida a membrana de BLyS comprenden un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una CDR de VH y una CDR de VL del mismo scFv mencionado en la Tabla 1. Alternativamente, los scFv que se describen en el presente documento que se unen inmuno-específicamente a las formas soluble y unida a membrana de BLyS comprenden un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una CDR de VH y una CDR de VL de scFv diferentes mencionados en la Tabla 1. También se describen en el presente documento moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos o variantes de estos scFv o moléculas que se unen inmuno-específicamente a BLyS, preferentemente las formas soluble y unida a membrana de BLyS, así como las moléculas de ácido nucleico que codifican estos scFv, moléculas, fragmentos y/o variantes.

La presente memoria descriptiva describe anticuerpos (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) que se unen inmuno-específicamente a un polipéptido o un fragmento polipeptídico de BLyS. En particular, la memoria descriptiva describe anticuerpos que corresponden a los scFv mencionados en la Tabla 1, dichos scFv pueden "convertirse" de forma rutinaria en moléculas de inmunoglobulina insertando, por ejemplo, las secuencias de nucleótidos que codifican los dominios VH y/o VL del scFv en un vector de expresión que contiene las secuencias de dominio constante y modificado por ingeniería genética para dirigir la expresión de la molécula de inmunoglobulina, como se describe en más detalle en el Ejemplo 20, a continuación.

En particular, la memoria descriptiva proporciona anticuerpos (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos), en la que dichos anticuerpos comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de uno cualquiera de los dominios VH contenidos en las secuencias mencionadas en la Tabla 1. La presente invención también proporciona anticuerpos que se unen inmuno-específicamente a un polipéptido, o fragmento polipeptídico de BLyS, en la que dichos anticuerpos comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de una, dos, tres o más de cualquiera de las CDR de VH contenidas en las secuencias mencionadas en la Tabla 1. También se incluyen en la presente invención moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en estos anticuerpos o fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos, que se unen inmuno-específicamente a BLyS o un fragmento de BLyS, así como las moléculas de ácido nucleico que codifican estos anticuerpos, moléculas, fragmentos y/o variantes.

La memoria descriptiva también describe anticuerpos (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) que se unen inmuno-específicamente a BLyS, que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una CDR de VH mencionada en la Tabla 1. En particular, la presente invención proporciona anticuerpos que se unen inmuno-específicamente a BLyS, que comprenden, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una CDR1 de VH contenida en las SEQ ID NO: 1 - 46, 321 - 329, 1563 - 1569 o 1881 - 1885 que se describen en la Tabla 1. También se describen en el presente documento anticuerpos que se unen inmuno-específicamente a BLyS que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una CDR2 de VH contenida en las SEQ ID NO: 1 - 46, 321 - 329, 1563 - 1569, 1881 - 1885 que se describen en la Tabla 1. Preferentemente, los anticuerpos que se unen inmuno-específicamente a BLyS comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una CDR3 de VH contenida en las SEQ ID NO: 1 - 46, 321 - 29, 1563 - 1569 o 1881 - 1885 que se describen en la Tabla 1. También se describen en el presente documento anticuerpos que se unen inmuno-específicamente a BLyS y comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una CDR1 de VH contenida en las SEQ ID NO: 834 - 872, 1570 - 1595 o 1886 - 1908, que se describen en la Tabla 1; una CDR2 de VH contenida en las SEQ ID NO: 834 - 872, 1570 - 1595 o 1886 - 1908; y/o una CDR3 de VH contenida en las SEQ ID NO: 834 - 872, 1570 - 1595 o 1886 - 1908, que se describen en la Tabla 1. Preferentemente, los anticuerpos que se describen en el presente documento comprenden, o alternativamente consisten en CDR de VH que proceden del mismo scFv que se describe en la Tabla 1. También se incluyen en la presente invención moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos o variantes de estos anticuerpos que se unen inmuno-específicamente a BLyS, así como las moléculas de ácido nucleico que codifican estos anticuerpos, moléculas, fragmentos o variantes.

La presente memoria descriptiva describe anticuerpos (incluyendo moléculas que comprenden o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes) que se unen inmuno-específicamente a un polipéptido o fragmento polipeptídico de BLyS. En particular, la memoria descriptiva describe anticuerpos, en la que dichos anticuerpos comprenden, o alternativamente consisten en un dominio VL que tiene una secuencia de aminoácidos de uno cualquiera de los dominios VL mencionados en la Tabla 1. La presente memoria descriptiva también describe anticuerpos que se unen inmuno-específicamente a un polipéptido o fragmento polipeptídico de BLyS, en la que dichos anticuerpos comprenden, o alternativamente consisten en una CDR de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de una, dos, tres o más de cualquiera de las CDR de VL contenidas en las secuencias mencionadas en

la Tabla 1. También se describen en el presente documento moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos o variantes de estos anticuerpos que se unen inmuno-específicamente a BLYS, así como las moléculas de ácido nucleico que codifican estos anticuerpos, moléculas, fragmentos o variantes.

5 En un aspecto específico, los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) que se unen inmuno-específicamente a BLYS comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una CDR de VL mencionada en la Tabla 1. En particular, la memoria descriptiva describe anticuerpos que se unen inmuno-específicamente a BLYS que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una CDR1 de VL contenida en las SEQ ID NO: 1 - 46, 321 - 329, 1563 - 1569 o 1881 - 1885 que se describen en la Tabla 1. En un aspecto específico, los anticuerpos que se unen inmuno-específicamente a BLYS comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una CDR2 de VL contenida en las SEQ ID NO: 1 - 46, 321 - 329, 1563 - 1569 o 1881 - 1885, que se describen en la Tabla 1. En otro aspecto específico, los anticuerpos comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una CDR3 de VL contenida en las SEQ ID NO: 1 - 46, 321 - 329, 1563 - 1569 o 1881 - 1885 descritas en la Tabla 1. En otro aspecto específico, los anticuerpos que se unen inmuno-específicamente a BLYS comprenden, o alternativamente consisten en: un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una CDR1 de VL contenida en las SEQ ID NO: 834 - 872, 1570 - 1595 o 1886 - 1908 que se describen en la Tabla 1; una CDR2 de VL de las SEQ ID NO: 834 - 872, 1570 - 1595 o 1886 - 1908 que se describen en la Tabla 1; y una CDR3 de VL contenida en las SEQ ID NO: 834 - 872, 1570 - 1595 o 1886 - 1908 que se describen en la Tabla 1. Preferentemente, los anticuerpos que se describen en el presente documento comprenden, o alternativamente consisten en CDR de VL que proceden del mismo scFv que se describe en la Tabla 1. También se incluyen en la presente invención moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos o variantes de estos anticuerpos que se unen inmuno-específicamente a BLYS, así como las moléculas de ácido nucleico que codifican estos anticuerpos, moléculas, fragmentos o variantes.

25 La presente memoria descriptiva también describe anticuerpos (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpos o variantes de los mismos) que se unen inmuno-específicamente a un polipéptido o un fragmento polipeptídico de BLYS, en la que dichos anticuerpos comprenden, o alternativamente consisten en un dominio VH de uno de los scFv mencionados en la Tabla 1 combinado con un dominio VL de uno de los scFv mencionados en la Tabla 1, u otro dominio VL. La presente memoria descriptiva describe además anticuerpos (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) que se unen inmuno-específicamente a un polipéptido o a un fragmento polipeptídico de BLYS, en la que dichos anticuerpos comprenden, o alternativamente consisten en un dominio VL de uno de los scFv mencionados en la Tabla 1 combinado con un dominio VH de uno de los scFv mencionados en la Tabla 1, u otro dominio VH. Preferentemente, los anticuerpos que se unen inmuno-específicamente a un polipéptido o a un fragmento polipeptídico de BLYS comprenden, o alternativamente consisten en, un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de un dominio VH contenido en las SEQ ID NO: 1 - 46, 321 - 329, 834 - 872, 1563 - 1595 o 1881 - 1908 que se describen en la Tabla 1 y un dominio VL contenido en las SEQ ID NO: 1 - 46, 321 - 329, 834 - 872, 1563 - 1595 o 1881 - 1908 que se describen en la Tabla 1. Preferentemente, los anticuerpos que se describen en el presente documento alternativamente consisten en un dominio VH y VL del mismo scFv que se describe en la Tabla 1. También se incluyen en la presente invención moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos o variantes de estos anticuerpos, que se unen inmuno-específicamente a BLYS, así como las moléculas de ácido nucleico que codifican estos anticuerpos, moléculas, fragmentos o variantes.

45 La presente memoria descriptiva también describe anticuerpos (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes) que se unen inmuno-específicamente a un polipéptido o fragmento polipeptídico de BLYS, en la que dichos anticuerpos comprenden, o alternativamente consisten en una, dos, tres o más CDR de VH y una, dos, tres o más CDR de VL, a las que se hace referencia en la Tabla 1. Particularmente, la memoria descriptiva describe anticuerpos que se unen inmuno-específicamente a un polipéptido o fragmento polipeptídico de BLYS, en la que dichos anticuerpos comprenden, o alternativamente consisten en una CDR1 de VH y una CDR1 de VL, una CDR1 de VH y una CDR2 de VL, una CDR1 de VH y una CDR3 de VL, una CDR2 de VH y una CDR1 de VL, una CDR2 de VH y una CDR2 de VL, una CDR2 de VH y una CDR3 de VL, una CDR3 de VH y una CDR1 de VH, una CDR3 de VH y una CDR2 de VL, una CDR3 de VH y una CDR3 de VL, o cualquier combinación de las mismas, de las CDR de VH y CDR de VL mencionadas en la Tabla 1. Preferentemente, una o más de estas combinaciones son del mismo scFv que se describe en la Tabla 1. También se describen en el presente documento moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos o variantes de estos anticuerpos que se unen inmuno-específicamente a BLYS, así como las moléculas de ácido nucleico que codifican estos anticuerpos, moléculas, fragmentos o variantes.

60 Preferentemente, la memoria descriptiva describe anticuerpos en los que la CDRX de VH (donde X = 1, 2 o 3) y la CDRY de VL (donde Y = 1, 2 o 3) son de scFv con la misma especificidad (es decir, de scFv que se unen a BLYS soluble, de scFv que se unen a BLYS unido a membrana o de scFv que se unen tanto a BLYS soluble como unido a membrana). También se describen en el presente documento moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos o variantes de estos anticuerpos que se unen inmuno-específicamente a BLYS, así como las moléculas de ácido nucleico que codifican estos anticuerpos, moléculas, fragmentos o variantes.

El término "anticuerpo", como se usa en el presente documento, se refiere a moléculas de inmunoglobulina y porciones inmunológicamente activas de moléculas de inmunoglobulina, es decir, moléculas que contienen un sitio de unión a antígeno que se une inmuno-específicamente a un antígeno. Como tal, el término "anticuerpo" incluye no solo moléculas de anticuerpo completas, sino también fragmentos de anticuerpo, así como variantes (incluyendo derivados) de anticuerpos y fragmentos de anticuerpo. Los anticuerpos que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, anticuerpos monoclonales, multiespecíficos, humanos o quiméricos, anticuerpos de cadena sencilla, Fv de cadena sencilla (scFv), fragmentos Fab, fragmentos F(ab')₂, fragmentos Fd, Fv unidos por enlaces disulfuro (sdFv), anticuerpos antiidiotípicos (anti-Id) (incluyendo, por ejemplo, anticuerpos anti-Id contra anticuerpos de la presente invención) y fragmentos de unión a epítipo de cualquiera de los anteriores. Las moléculas de inmunoglobulina de la presente invención pueden ser de cualquier tipo (por ejemplo, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA e IgY), clase (por ejemplo, IgG₂, IgG₂, IgG₃, IgG₄, IgA₁ e IgA₂) o subclase de molécula de inmunoglobulina. Los anticuerpos que se describen en el presente documento también incluyen moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de una porción de una secuencia de aminoácidos contenida en las SEQ ID NO: 1 - 46, 321 - 329, 834 - 872, 1563 - 1595 o 1881 - 1908. Preferentemente, un anticuerpo que se describe en el presente documento comprende, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de un dominio VH, CDR de VH, dominio VL o CDR de VL de uno cualquiera de los contenidos en las secuencias mencionadas en la Tabla 1. Los anticuerpos que se describen en el presente documento también incluyen moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos o variantes de los anticuerpos anteriores que se unen inmuno-específicamente a BLYS.

Más preferentemente, los anticuerpos que se describen en el presente documento son anticuerpos completos o fragmentos de anticuerpo que se unen inmuno-específicamente a BLYS humano. Los fragmentos de anticuerpo de la presente invención que se unen inmuno-específicamente a BLYS humano incluyen, pero sin limitación, Fab, Fab' y F(ab')₂, fragmentos Fd, Fv de cadena sencilla (scFv), anticuerpos de cadena sencilla, Fv unidos por enlaces disulfuro (sdFv), fragmentos que comprenden, o alternativamente consisten en un dominio VL o VH y fragmentos de unión a epítipo de cualquiera de los anteriores.

Los fragmentos de anticuerpo de unión a BLYS, incluyendo anticuerpos de cadena sencilla, pueden comprender, o alternativamente consistir en la región o regiones variables en solitario o en corabinción con la totalidad o una parte de los siguientes: región bisagra, dominios CH1, CH2 y CH3. Preferentemente, los anticuerpos que se describen en el presente documento comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que se une inmuno-específicamente a BLYS, comprendiendo dichos polipéptidos, o alternativamente consistiendo en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más CDR mencionadas en la Tabla 1, preferentemente un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de una CDR3 de VH y/o una CDR3 de VL de las contenidas en las SEQ ID NO: 1 - 46, 321 - 329, 834 - 872, 1563 - 1595 o 1881 - 1908, que se describen en la Tabla 1. Más preferentemente, los anticuerpos que se describen en el presente documento comprenden, o alternativamente consisten en una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más CDR del mismo scFv al que se hace referencia en la Tabla 1. Los anticuerpos que se describen en el presente documento pueden ser de cualquier origen animal, incluyendo aves y mamíferos. Preferentemente, los anticuerpos son humanos, murinos (por ejemplo, de ratón y rata), de burro, de oveja, de conejo, de cabra, de cobaya, de camello, de caballo o de polio. Más preferentemente, los anticuerpos son anticuerpos humanos. Como se usa en el presente documento, el término de anticuerpos "humanos" incluye anticuerpos que tienen la secuencia de aminoácidos de una inmunoglobulina humana e incluye anticuerpos aislados de bibliotecas de inmunoglobulina humana y xenoratoses u otros organismos que se han obtenido por ingeniería genética para producir anticuerpos humanos. Para una discusión detallada de unas pocas tecnologías para la producción de anticuerpos humanos y anticuerpos monoclonales humanos y de protocolos para producir dichos anticuerpos, véanse, por ejemplo, las publicaciones PCT WO 98/24893; WO 92/01047; WO 96/34096; WO 96/33735; Patente Europea N.º 0 598 877; Patentes de EE.UU. N.º 5.413.923; 5.625.126; 5.633.425; 5.569.825; 5.661.016; 5.545.806; 5.814.318; 5.885.793; 5.916.771 y 5.939.598; y Lonberg y Huszar, *Int. Rev. Immunol.* 13:65-93(1995). Pueden producirse anticuerpos humanos o anticuerpos monoclonales quiméricos "humanizados" usando técnicas descritas en el presente documento o conocidas de otro modo en la técnica. Por ejemplo, se conocen en la técnica procedimientos para producir anticuerpos quiméricos. Véanse para una revisión las referencias siguientes: Morrison, *Science* 229:1202 (1985); Oi y col., *BioTechniques* 4:214 (1986); Cabilly y col., Patente de Estados Unidos N.º 4.816.567; Taniguchi y col., documento EP 171496; Morrison y col., documento EP 173494; Neuberger y col., documento WO 8601533; Robinson y col., documento WO 8702671; Boulianne y col., *Nature* 312:643 (1984); Neuberger y col., *Nature* 314:268 (1985). Además, compañías tales como Abgenix, Inc. (Freemont, CA) y Genpharm (San José, CA) pueden ocuparse de proporcionar anticuerpos humanos dirigidos contra un antígeno seleccionado usando una tecnología similar a la descrita anteriormente.

Los anticuerpos que se describen en el presente documento pueden ser monovalentes, bivalentes, trivalentes o multivalentes. Por ejemplo, los scFv monovalentes pueden multimerizarse químicamente o por asociación con otra proteína o sustancia. Un scFv que está fusionado a una etiqueta de hexahistidina o una etiqueta Flag puede multimerizarse usando Ni-NTA agarosa (Qiagen) o usando anticuerpos anti-Flag (Stratagene, Inc.).

Los anticuerpos que se describen en el presente documento pueden ser monoespecíficos, biespecíficos, triespecíficos o de mayor multiespecificidad. Los anticuerpos multiespecíficos pueden ser específicos para diferentes epítopos de un polipéptido de BLYS, o fragmento del mismo, o pueden ser específicos tanto para un polipéptido de BLYS, o fragmento del mismo, como para un epítipo heterólogo, tal como un polipéptido heterólogo o material de

soporte sólido. Véanse, por ejemplo, las publicaciones PCT WO 93/17715; WO 92/08802; WO 91/00360; WO 92/05793; Tutt, y col., J. Immunol. 147:60-69 (1991); las Patentes de EE.UU. N.º 4.474.893; 4.714.681; 4.925.648; 5.573.920; 5.601.819; Kostelny y col., J. Immunol. 148:1547-1553 (1992).

5 Los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo moléculas que comprenden, o
alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) pueden unirse
inmunoespecíficamente a BLYS murino (por ejemplo, un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de BLYS
humano (SEQ ID NO: 3228 y/o 3229) o BLYS expresado en monocitos humanos; BLYS murino (SEQ ID NO: 3230 o
3231) o BLYS expresado en monocitos murinos; BLYS de rata (las formas solubles que se proporcionan en las SEQ
10 ID NO: 3232, 3233, 3234 y/o 3235 o en una forma asociada a membrana, por ejemplo, en la superficie de monocitos
de rata); o BLYS de mono (por ejemplo, los polipéptidos de BLYS de mono de las SEQ ID NO: 3236 y/o 3237, la
forma soluble de BLYS de mono o BLYS expresado en monocitos de mono), preferentemente los anticuerpos de la
presente invención se unen inmunoespecíficamente a BLYS humano. Preferentemente, los anticuerpos de la
presente invención se unen inmunoespecíficamente a BLYS humano y de mono. También preferentemente, los
15 anticuerpos de la presente invención se unen inmunoespecíficamente a BLYS humano y BLYS murino. Más
preferentemente, los anticuerpos de la presente invención se unen inmunoespecíficamente y con mayor afinidad a
BLYS humano que a BLYS murino.

Los anticuerpos que se describen en el presente documento también pueden describirse o especificarse en términos
de su reactividad cruzada. Se incluyen los anticuerpos que no se unen a ningún otro análogo, ortólogo u homólogo
de un polipéptido de la presente invención. También se incluyen en la presente invención los anticuerpos que se
20 unen a polipéptidos con una identidad de al menos un 95 %, al menos un 90 %, al menos un 85 %, al menos un 80
%, al menos un 75 %, al menos un 70 %, al menos un 65 %, al menos un 60 %, al menos un 55 % y al menos un 50
% (según se calcula usando procedimientos conocidos en la técnica y descritos en el presente documento) con un
polipéptido de la presente invención. En un aspecto específico, los anticuerpos que se describen en el presente
documento presentan reactividad cruzada con APRIL (SEQ ID NO: 3239; N.º de Acceso GenBank AF046888; J.
25 Exp. Med 188 (6): 1185-1190; Publicación Internacional PCT WO97/33902). Específicamente, los anticuerpos que
se describen en la presente memoria presentan reactividad cruzada con homólogos murinos, de rata y/o conejo de
proteínas humanas y los epítomos correspondientes de los mismos. También se incluyen en la presente invención
los anticuerpos que no se unen a polipéptidos con una identidad inferior a un 95 %, inferior a un 90 %, inferior a un
30 85 %, inferior a un 80 %, inferior a un 75 %, inferior a un 70 %, inferior a un 65 %, inferior a un 60 %, inferior a un 55
% e inferior a un 50 % (según se calcula usando procedimientos conocidos en la técnica y descritos en el presente
documento) con un polipéptido de la presente invención. Específicamente, la reactividad cruzada descrita
anteriormente es con respecto a cualquier polipéptido inmunogénico o antigénico específico individual, o una
combinación o combinaciones de 2, 3, 4, 5 o más de los polipéptidos inmunogénicos y/o antigénicos específicos
35 descritos en el presente documento. Se describen además en el presente documento anticuerpos que se unen a
polipéptidos codificados por polinucleótidos que hibridan con un polinucleótido de la presente invención en
condiciones de hibridación (como se describen en el presente documento).

Preferentemente, los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo moléculas que
comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) se unen
40 inmunoespecíficamente a BLYS y no presentan reactividad cruzada con ningún otro antígeno. Más preferentemente,
los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen inmunoespecíficamente a BLYS y no presentan
reactividad cruzada con TRAIL, APRIL, Endoquina-alfa, TNF- alfa, beta-TNF, Fas-L o LIGHT.

La presente memoria descriptiva también describe una molécula de ácido nucleico, generalmente aislada, que
codifica un anticuerpo de la presente invención (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente
consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos). En un aspecto específico, una molécula de ácido
45 nucleico que se describe en el presente documento codifica un anticuerpo que comprende, o alternativamente
consiste en un dominio VH que tiene una secuencia de aminoácidos de uno cualquiera de los dominios VH
mencionados en la Tabla 1. En otro aspecto específico, una molécula de ácido nucleico que se describe en el
presente documento codifica un anticuerpo que comprende, o alternativamente consiste en una CDR1 de VH que
tiene una secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las CDR1 de VH mencionadas en la Tabla 1. En otro
50 aspecto específico, una molécula de ácido nucleico codifica un anticuerpo que comprende, o alternativamente
consiste en una CDR2 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las CDR2 de VH
mencionadas en la Tabla 1. En otro aspecto específico, una molécula de ácido nucleico que se describe en el
presente documento codifica un anticuerpo que comprende, o alternativamente consiste en una CDR3 de VH que
tiene una secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las CDR3 de VH mencionadas en la Tabla 1. También se
55 describen en el presente documento moléculas de ácido nucleico que codifican anticuerpos que se unen
inmunoespecíficamente a BLYS y comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos o variantes de los
dominios VH y/o CDR de VH.

En un aspecto específico, una molécula de ácido nucleico que se describe en el presente documento codifica un
anticuerpo (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o
60 variantes de los mismos) que comprende, o alternativamente consiste en un dominio VL que tiene una secuencia de
aminoácidos de uno cualquiera de los dominios VL mencionados en la Tabla 1. En otro aspecto específico, una
molécula de ácido nucleico que se describe en el presente documento codifica un anticuerpo que comprende, o

alternativamente consiste en una CDR1 de VL que tiene la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las CDR1 de VL mencionadas en la Tabla 1. En otro aspecto específico, una molécula de ácido nucleico que se describe en el presente documento codifica un anticuerpo que comprende, o alternativamente consiste en una CDR2 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las CDR2 de VL mencionadas en la Tabla 1.

5 En otro aspecto específico, una molécula de ácido nucleico que se describe en el presente documento codifica un anticuerpo que comprende, o alternativamente consiste en una CDR3 de VL que tiene una secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las CDR3 de VL mencionadas en la Tabla 1. También se describen en el presente documento ácidos nucleicos que codifican anticuerpos que se unen inmunoespecíficamente a BLYS y comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos o variantes de los dominios VL y/o VLCDR.

10 En un aspecto específico, una molécula de ácido nucleico que se describe en el presente documento codifica un anticuerpo (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) que comprende, o alternativamente consiste en un dominio VH que tiene una secuencia de aminoácidos de uno cualquiera de los dominios VH mencionados en la Tabla 1 y un dominio VL que tiene una secuencia de aminoácidos de uno cualquiera de los dominios VL mencionados en la Tabla 1. En otro aspecto específico, una molécula de ácido nucleico que se describe en el presente documento codifica un anticuerpo que comprende, o alternativamente consiste en una CDR1 de VH, una CDR1 de VL, una CDR2 de VH, una CDR2 de VL, una CDR3 de VH, una CDR3 de VL o cualquier combinación de las mismas, que tiene una secuencia de aminoácidos mencionada en la Tabla 1. También se describen en el presente documento ácidos nucleicos que codifican anticuerpos que se unen inmunoespecíficamente a BLYS y comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos o variantes de los dominios VL y/o VHCDR y/o VLCDR.

La presente memoria descriptiva también describe anticuerpos que comprenden, o alternativamente consisten en variantes (incluyendo derivados) de los dominios VH, CDR de VH, dominios VL y CDR de VL descritos en el presente documento, uniéndose dichos anticuerpos inmunoespecíficamente a BLYS. Pueden usarse técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia para introducir mutaciones en la secuencia de nucleótidos que codifica una molécula de la presente invención, incluyendo, por ejemplo, mutagénesis dirigida y mutagénesis mediada por PCR, que dan como resultado sustituciones de aminoácidos. Preferentemente, las variantes (incluyendo derivados) codifican menos de 50 sustituciones de aminoácidos, menos de 40 sustituciones de aminoácidos, menos de 30 sustituciones de aminoácidos, menos de 25 sustituciones de aminoácidos, menos de 20 sustituciones de aminoácidos, menos de 15 sustituciones de aminoácidos, menos de 10 sustituciones de aminoácidos, menos de 5 sustituciones de aminoácidos, menos de 4 sustituciones de aminoácidos, menos de 3 sustituciones de aminoácidos o menos de 2 sustituciones de aminoácidos respecto al dominio VH, VHCDR1, VHCDR2, VHCDR3, dominio VL, VLCDR1, VLCDR2 o VLCDR3 de referencia. En aspectos específicos, las variantes codifican sustituciones de CDR3 de VH. En un aspecto preferido, las variantes tienen sustituciones de aminoácidos conservativas en uno o más restos aminoacídicos no esenciales predichos. Una "sustitución de aminoácido conservativa" es una en la que el resto aminoacídico se sustituye con un resto aminoacídico que tiene una cadena lateral con una carga similar. Se han definido en la técnica familias de restos aminoacídicos que tienen cadenas laterales con cargas similares. Estas familias incluyen aminoácidos con cadenas laterales básicas (por ejemplo, lisina, arginina, histidina), cadenas laterales ácidas (por ejemplo, ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales polares sin carga (por ejemplo, glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína), cadenas laterales no polares (por ejemplo, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano), cadenas laterales beta-ramificadas (por ejemplo, treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales aromáticas (por ejemplo, tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina). Alternativamente, pueden introducirse mutaciones aleatoriamente a lo largo de toda o parte de la secuencia codificante, tal como por mutagénesis de saturación, y los mutantes resultantes pueden explorarse para determinar su actividad biológica para identificar mutantes que conserven la actividad (por ejemplo, la capacidad para unirse a BLYS). Después de la mutagénesis, la proteína codificada puede expresarse de forma rutinaria y la actividad funcional y/o biológica de la proteína codificada (por ejemplo, la capacidad para unirse inmunoespecíficamente a BLYS) puede determinarse usando técnicas descritas en el presente documento o por técnicas de modificación de forma rutinaria conocidas en la técnica.

Los anticuerpos que se describen en el presente documento incluyen derivados (es decir, variantes) que están modificados, por ejemplo, por unión covalente de cualquier tipo de molécula al anticuerpo de modo que la unión covalente no afecte a la capacidad del anticuerpo para unirse inmunoespecíficamente a BLYS. Por ejemplo, pero no a modo de limitación, los derivados que se describen en el presente documento incluyen anticuerpos que se han modificado, por ejemplo, por glucosilación, acetilación, pegilación, fosforilación, amidación, derivatización mediante grupos protectores/de bloqueo conocidos, escisión proteolítica, unión a un ligando celular u otra proteína, etc. Cualquiera de numerosas modificaciones químicas puede llevarse a cabo por técnicas conocidas incluyendo, pero sin limitación, escisión química específica, acetilación, formilación, síntesis metabólica de tunicamicina, etc. Además, el derivado puede contener uno o más aminoácidos no clásicos.

Específicamente, un anticuerpo que se describe en el presente documento (incluyendo una molécula que comprende, o alternativamente consiste en un fragmento de anticuerpo o variante del mismo), que se une inmunoespecíficamente a BLYS comprende, o alternativamente consiste en una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de nucleótidos que híbrida con una secuencia de nucleótidos que es complementaria a la que codifica uno de los dominios VH o VL mencionados en la Tabla 1 en condiciones rigurosas, por ejemplo, hibridación con ADN unido a filtro en cloruro sódico/citrato sódico (SSC) 6x a aproximadamente 45 °C, seguida de

uno o más lavados en SSC 0,2x/SDS 0 % a aproximadamente 50-65 °C, en condiciones altamente rigurosas, por ejemplo, hibridación con ácido nucleico unido a filtro en SSC 6x a aproximadamente 45 °C, seguida de uno o más lavados en SSC 0,1x/SDS 0,2 % a aproximadamente 68 °C, o en otras condiciones de hibridación rigurosas que conocen los expertos en la materia (véase, por ejemplo, Ausubel, F. M. y col., eds., 1989, Current Protocols in Molecular Biology, Vol. I, Green Publishing Associates, Inc. y John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, en las páginas 6.3.1-6.3.6 y 2.10.3). En otro aspecto, un anticuerpo que se describe en el presente documento que se une inmunoespecíficamente a BLYS comprende, o alternativamente consiste en una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de nucleótidos que hibrida con una secuencia de nucleótidos que es complementaria a la que codifica una de las CDR de VH o CDR de VL mencionadas en la Tabla 1 en condiciones rigurosas, por ejemplo, hibridación en las condiciones que se han descrito anteriormente, o en otras condiciones de hibridación rigurosas conocidas por los expertos en la materia. En otro aspecto, un anticuerpo que se describe en el presente documento que se une inmunoespecíficamente a BLYS comprende, o alternativamente consiste en una secuencia de aminoácidos codificada por una secuencia de nucleótidos que hibrida con una secuencia de nucleótidos que es complementaria a la que codifica una de las CDR3 de VH mencionadas en la Tabla 1 en condiciones rigurosas, por ejemplo, hibridación en las condiciones que se han descrito anteriormente, o en otras condiciones de hibridación rigurosas conocidas por los expertos en la materia. También se describen en el presente documento moléculas de ácido nucleico que codifican estos anticuerpos.

En un aspecto específico, un anticuerpo (incluyendo una molécula que comprende, o alternativamente consiste en un fragmento de anticuerpo o variante del mismo) que se une inmunoespecíficamente a BLYS comprende, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 % o al menos un 99 % con uno cualquiera de los dominios VH mencionados en la Tabla 1. Un anticuerpo que se describe en el presente documento que se une inmunoespecíficamente a BLYS comprende, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 % o al menos un 99 % con una cualquiera de las CDR de VH mencionadas en la Tabla 1. Un anticuerpo que se describe en el presente documento que se une inmunoespecíficamente a BLYS comprende, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 % o al menos un 99 % con una cualquiera de las CDR3 de VH mencionadas en la Tabla 1. También se describen en el presente documento las moléculas de ácido nucleico que codifican estos anticuerpos.

En un aspecto específico, un anticuerpo que se describe en el presente documento (incluyendo una molécula que comprende, o alternativamente consiste en un fragmento de anticuerpo o variante del mismo), que se une inmunoespecíficamente a BLYS comprende, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 % o al menos un 99 % con uno cualquiera de los dominios VL mencionados en la Tabla 1. Un anticuerpo que se describe en el presente documento que se une inmunoespecíficamente a BLYS comprende, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 % o al menos un 99 % con una cualquiera de las CDR de VL mencionadas en la Tabla 1. En otro aspecto específico, un anticuerpo que se describe en el presente documento que se une inmunoespecíficamente a BLYS comprende, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de al menos un 35 %, al menos un 40 %, al menos un 45 %, al menos un 50 %, al menos un 55 %, al menos un 60 %, al menos un 65 %, al menos un 70 %, al menos un 75 %, al menos un 80 %, al menos un 85 %, al menos un 90 %, al menos un 95 % o al menos un 99 % con una cualquiera de las CDR3 de VL mencionadas en la Tabla 1. También se describen en el presente documento moléculas de ácido nucleico que codifican estos anticuerpos.

Los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) también pueden describirse o especificarse en términos de su afinidad de unión por BLYS, polipéptidos o fragmentos o variantes de polipéptidos de BLYS (por ejemplo, hacia la forma soluble de BLYS y/o la forma unida a membrana de BLYS). Específicamente, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a polipéptidos de BLYS, o fragmentos o variantes de los mismos, con una constante de disociación o K_D inferior a o igual a 5×10^{-2} M, 10^{-2} M, 5×10^{-3} M, 10^{-3} M, 5×10^{-4} M, 10^{-4} M, 5×10^{-5} M o 10^{-5} M. Más preferentemente, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a polipéptidos de BLYS o fragmentos o variantes de los mismos con una constante de disociación o K_D inferior a o igual a 5×10^{-6} M, 10^{-6} M, 5×10^{-7} M, 10^{-7} M, 5×10^{-8} M o 10^{-8} M. Aún más preferentemente, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a polipéptidos de BLYS o fragmentos o variantes de los mismos con una constante de disociación o K_D inferior a o igual a 5×10^{-9} M, 10^{-9} M, 5

10^{-10} M, 10^{-10} M, 5×10^{-11} M, 10^{-11} M, 5×10^{-12} M, 10^{-12} M, 5×10^{-13} M, 10^{-13} M, 5×10^{-14} M, 10^{-14} M, 5×10^{-15} M o 10^{-15} . La memoria descriptiva también describe anticuerpos que se unen a polipéptidos de BLYS con una constante de disociación o K_D que está dentro de uno cualquiera de los intervalos que están entre cada uno de los valores individuales enumerados.

- 5 Específicamente, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a polipéptidos de BLYS o fragmentos o variantes de los mismos con una velocidad de disociación (k_{off}) inferior a o igual a $5 \times 10^{-2} \text{ s}^{-1}$, 10^{-2} s^{-1} , $5 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ o 10^{-3} s^{-1} . Más preferentemente, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a polipéptidos de BLYS o fragmentos o variantes de los mismos con una velocidad de disociación (k_{off}) inferior a o igual a $5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$, 10^{-4} s^{-1} , $5 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ o 10^{-5} s^{-1} , $5 \times 10^{-6} \text{ s}^{-1}$, 10^{-6} s^{-1} , $5 \times 10^{-7} \text{ s}^{-1}$ o 10^{-7} s^{-1} . La memoria descriptiva describe anticuerpos que se unen a polipéptidos de BLYS con una velocidad de disociación (k_{off}) que está dentro de uno cualquiera de los intervalos que están entre cada uno de los valores individuales enumerados.

- 10 En un aspecto específico, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a polipéptidos de BLYS o fragmentos o variantes de los mismos con una velocidad de asociación (k_{on}) superior a o igual a $10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $5 \times 10^3 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ o $5 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. Más preferentemente, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a polipéptidos de BLYS o fragmentos o variantes de los mismos con una velocidad de asociación (k_{on}) superior a o igual a $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $5 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ o $5 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ o $10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$. La presente invención incluye anticuerpos que se unen a polipéptidos de BLYS con una velocidad de asociación (k_{on}) que está dentro de uno cualquiera de los intervalos que están entre cada uno de los valores individuales enumerados.

- 15 La memoria descriptiva describe anticuerpos (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) que tienen una o más de las mismas características biológicas que uno o más de los anticuerpos descritos en el presente documento. Por "características biológicas" se entienden las actividades *in vitro* o *in vivo* o las propiedades de los anticuerpos, tales como, por ejemplo, la capacidad para unirse a BLYS (por ejemplo, la forma soluble de BLYS, la forma unida a membrana de BLYS, la forma soluble y la forma unida a membrana de BLYS) y/o una región antigénica y/o epitópica de BLYS, la capacidad para bloquear sustancialmente la unión de BLYS/receptor de BLYS (por ejemplo, TACI - N.º de acceso GenBank AAC51790 y/o BCMA - N.º de acceso GenBank NP 001183) o la capacidad para bloquear la actividad biológica mediada por BLYS (por ejemplo, la estimulación de la proliferación de linfocitos B y la producción de inmunoglobulina). Opcionalmente, los anticuerpos de la presente invención se unirán al mismo epítipo que al menos uno de los anticuerpos mencionados específicamente en el presente documento. Dicha unión a epítipo puede determinarse de forma rutinaria usando ensayos conocidos en la técnica.

- 20 La presente memoria descriptiva también describe anticuerpos (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos), que neutralizan a BLYS o un fragmento del mismo, comprendiendo dichos anticuerpos, o alternativamente consistiendo en una porción (es decir, un dominio VH, dominio VL, CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL o CDR3 de VL) de un scFv mencionado en la Tabla 1, más preferentemente que tiene una secuencia de aminoácidos contenida en las SEQ ID NO: 834- 872, 1570-1595 o 1886-1908 y, aún más preferentemente, que tiene una secuencia de aminoácidos contenida en las SEQ ID NO: 1-46, 321-329, 1563-1569 o 1881-1885, que se describen en la Tabla 1, o un fragmento o variante de las mismas. Por anticuerpo que "neutraliza a BLYS o un fragmento del mismo" se entiende un anticuerpo que disminuye o suprime la capacidad de BLYS para unirse a su receptor (por ejemplo, TACI y BCMA) para estimular la proliferación de linfocitos B, para estimular la secreción de inmunoglobulina por linfocitos B y/o para estimular la cascada de señalización del receptor de BLYS. En un aspecto específico, un anticuerpo que neutraliza a BLYS o un fragmento del mismo comprende, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de un dominio VH contenido en las SEQ ID NO: 1-46, 321-329, 834-872, 1563-1595 o 1881-1908, como describe en la Tabla 1, o un fragmento o variante del mismo. En otro aspecto específico, un anticuerpo que neutraliza a BLYS o un fragmento del mismo comprende, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de un dominio VL contenido en las SEQ ID NO: 1-46, 321-329, 834-872, 1563-1595 o 1881-1908, que se describen en la Tabla 1, o un fragmento o variante del mismo. En otro aspecto específico, un anticuerpo que neutraliza a BLYS o un fragmento del mismo comprende, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de un dominio CDR de VH en las SEQ ID NO: 1-46, 321-329, 834-872, 1563-1595 o 1881-1908 que se describen en la Tabla 1, o un fragmento o variante del mismo. Preferentemente, un anticuerpo que neutraliza a BLYS o un fragmento del mismo comprende, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una CDR3 de VH contenida en las SEQ ID NO: 1-46, 321- 329, 834-872, 1563-1595 o 1881-1908 que se describen en la Tabla 1, o un fragmento o variante del mismo. En un aspecto específico, un anticuerpo que neutraliza a BLYS o un fragmento del mismo comprende, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de un dominio de CDR de VL contenido en las SEQ ID NO: 1- 46, 321-329, 834-872, 1563-1595 o 1881-1908, que se describen en la Tabla 1, o un fragmento o variante del mismo. Preferentemente, un anticuerpo que neutraliza a BLYS o un fragmento del mismo también comprende, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una CDR3 de VL contenida en las SEQ ID NO: 1-46, 321-329, 834-872, 1563-1595 o 1881-1908 que se describen en la Tabla 1, o un fragmento o variante del mismo. También se describen en el presente documento las moléculas de ácido nucleico que codifican estos anticuerpos.

La presente memoria descriptiva también describe anticuerpos (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) que inhiben (es decir, disminuyen o suprimen) la proliferación de linfocitos B mediada por BLyS, según se determina por cualquier procedimiento conocido en la técnica tal como, por ejemplo, los ensayos descritos en los Ejemplos 21 y 22 a continuación, comprendiendo dichos anticuerpos, o alternativamente consistiendo en una porción (por ejemplo, un dominio VH, dominio VL, CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL o CDR3 de VL) de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 834-872, 1570-595, 1886-1908 y, aún más preferentemente, que tienen una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 1-46, 321-329, 1563-1569, 1881-1885 que se describen en la Tabla 1, o un fragmento o variante del mismo. En un aspecto específico, un anticuerpo que inhibe la proliferación de linfocitos B mediada por BLyS comprende, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de un dominio VH contenido en las SEQ ID NO: 1-46, 321-329, 834-872, 1563-1595 o 1881-1908, que se describen en la Tabla 1, o un fragmento o variante del mismo. En otro aspecto específico, un anticuerpo que inhibe la proliferación de linfocitos B mediada por BLyS comprende, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de un dominio VL contenido en las SEQ ID NO: 1-46, 321-329, 834-872, 1563-1595 o 1881-1908, que se describen en la Tabla 1, o un fragmento o variante del mismo. Preferentemente, un anticuerpo que inhibe la proliferación de linfocitos B mediada por BLyS también comprende, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una CDR3 de VH contenida en las SEQ ID NO: 1-46, 321-329, 834-872, 1563-1595 o 1881-1908, que se describen en la Tabla 1, o un fragmento o variante del mismo. Preferentemente, un anticuerpo que inhibe la proliferación de linfocitos B mediada por BLyS comprende, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una CDR3 de VL contenida en las SEQ ID NO: 1-46, 321-329, 834-872, 1563-1595 o 1881-1908, que se describen en la Tabla 1, o un fragmento o variante del mismo. También se describen en el presente documento moléculas de ácido nucleico que codifican estos anticuerpos.

La presente memoria descriptiva también describe anticuerpos (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos), que aumentan la actividad de BLyS o un fragmento del mismo, comprendiendo dichos anticuerpos, o alternativamente consistiendo en, una porción (es decir, un dominio VH, dominio VL, CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL o CDR3 de VL) de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 834-872, 1570-595 o 1886-1908, y que tiene preferentemente una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 1-46, 321-329, 1563-1569, 1881-1885, que se describen en la Tabla 1, o un fragmento o variante del mismo. Por anticuerpo que "aumenta la actividad de BLyS o un fragmento del mismo" se entiende un anticuerpo que aumenta la capacidad de BLyS para unirse a su receptor (por ejemplo, TACI o BCMA) para estimular la proliferación de linfocitos B, para estimular la secreción de inmunoglobulina por linfocitos B y/o para estimular la cascada de señalización del receptor de BLyS. En otro aspecto específico, un anticuerpo que aumenta la actividad de BLyS o un fragmento del mismo comprende, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de un dominio VH contenido en las SEQ ID NO: 1-46, 321-329, 834-872, 1563-1595 o 1881-1908, que se describen en la Tabla 1, o un fragmento o variante del mismo. En un aspecto específico, un anticuerpo que aumenta la actividad de BLyS o un fragmento del mismo comprende, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de un dominio VL contenido en las SEQ ID NO: 1-46, 321-329, 834-872, 1563-1595 o 1881-1908, que se describen en la Tabla 1, o un fragmento o variante del mismo. En otro aspecto específico, un anticuerpo que aumenta la actividad de BLyS o un fragmento del mismo comprende, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de un dominio CDR de VH contenido en las SEQ ID NO: 1-46, 321-329, 834-872, 1563-1595 o 1881-1908, que se describen en la Tabla 1, o un fragmento o variante del mismo. Preferentemente, un anticuerpo que aumenta la actividad de BLyS o un fragmento del mismo comprende, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una CDR3 de VH contenida en las SEQ ID NO: 1-46, 321-329, 834-872, 1563-1595 o 1881-1908, que se describen en la Tabla 1, o un fragmento o variante del mismo. En otro aspecto específico, un anticuerpo que aumenta BLyS o un fragmento del mismo comprende, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de un dominio CDR de VL contenido en las SEQ ID NO: 1-46, 321-329, 834-872, 1563-1595 o 1881-1908, que se describen en la Tabla 1, o un fragmento o variante del mismo. Preferentemente, un anticuerpo que aumenta la actividad de BLyS o un fragmento del mismo comprende, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una CDR3 de VL contenida en las SEQ ID NO: 1-46, 321-329, 834-872, 1563-1595 o 1881-1908, que se describen en la Tabla 1, o un fragmento o variante del mismo. También se describen en el presente documento moléculas de ácido nucleico que codifican estos anticuerpos.

La presente memoria descriptiva también describe anticuerpos (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) que estimulan la proliferación de linfocitos B mediada por BLyS según se determina por cualquier procedimiento conocido en la técnica, tal como, por ejemplo, los ensayos descritos en los Ejemplos 21 y 22 a continuación, comprendiendo dichos anticuerpos, o alternativamente consistiendo en una porción (por ejemplo, un dominio VH, dominio VL, CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL o CDR3 de VL) de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 834-872, 1570-595 o 1886-1908, y aún más preferentemente que tiene una secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 1-46, 321-329, 1563-1569 o 1881-1885 que se describen en la Tabla 1, o un fragmento o variante del mismo. En un aspecto específico, un anticuerpo que estimula la proliferación de linfocitos B mediada por BLyS comprende, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de un

dominio VH contenido en las SEQ ID NO: 1-46, 321-329, 834-872, 1563-1595 o 1881-1908, que se describen en la Tabla 1, o un fragmento o variante del mismo. En otro aspecto específico, un anticuerpo que estimula la proliferación de linfocitos B mediada por BLYS comprende, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de un dominio VL contenido en las SEQ ID NO: 1-46, 321-329, 834-872, 1563-1595 o 1881-1908, que se describen en la Tabla 1, o un fragmento o variante del mismo. Preferentemente, un anticuerpo que estimula la proliferación de linfocitos B mediada por BLYS comprende, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una CDR3 de VH contenida en las SEQ ID NO: 1-46, 321-329, 834-872, 1563-1595 o 1881-1908, que se describen en la Tabla 1, o un fragmento o variante del mismo. Preferentemente, un anticuerpo que estimula la proliferación de linfocitos B mediada por BLYS comprende, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una CDR3 de VL contenida en las SEQ ID NO: 1-46, 321-329, 834-872, 1563-1595 o 1881-1908, que se describen en la Tabla 1, o un fragmento o variante del mismo. También se describen en el presente documento moléculas de ácido nucleico que codifican estos anticuerpos.

La presente memoria descriptiva también describe proteínas de fusión que comprenden, o alternativamente consisten en un anticuerpo (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) que se une específicamente a BLYS y un polipéptido heterólogo. Preferentemente, el polipéptido heterólogo con el que se fusiona el anticuerpo es útil para la función de linfocitos B o es útil para dirigir el anticuerpo a linfocitos B. Preferentemente, el polipéptido heterólogo con el que se fusiona el anticuerpo es útil para la función de células monocíticas o es útil para dirigir el anticuerpo a un monocito. En un aspecto específico, el polipéptido heterólogo con el que se fusiona el anticuerpo es albúmina (incluyendo, pero sin limitación, albúmina sérica humana recombinante o fragmentos o variantes de la misma (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N.º 5.876.969, expedida el 2 de marzo de 1999, la Patente EP 0413 622 y la Patente de Estados Unidos N.º 5.766.883, expedida el 16 de junio de 1998). Preferentemente, los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo fragmentos o variantes de los mismos) se fusionan con la forma madura de la albúmina sérica humana (es decir, los aminoácidos 1-585 de la albúmina sérica humana, como se muestra en las Figuras 1 y 2 de la Patente EP 0 322 094). Preferentemente, los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo fragmentos o variantes de los mismos) se fusionan con fragmentos polipeptídicos que comprenden, o alternativamente consisten en los restos aminoacídicos 1-x de la albúmina sérica humana, donde x es un número entero de 1 a 585 y el fragmento de albúmina tiene actividad de albúmina sérica humana. Preferentemente, los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo fragmentos o variantes de los mismos) se fusionan con fragmentos polipeptídicos que comprenden, o alternativamente consisten en los restos aminoacídicos 1-z de la albúmina sérica humana, donde z es un número entero de 369 a 419, como se describe en la Patente de Estados Unidos 5.766.883 en el presente documento. Los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo fragmentos o variantes de los mismos) pueden fusionarse con el extremo N- o C-terminal de la proteína heteróloga (por ejemplo, polipéptido Fc de inmunoglobulina o polipéptido de albúmina sérica humana).

En un aspecto específico, una proteína de fusión que se describe en el presente documento comprende, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de uno o más de cualquiera de los dominios VH mencionados en la Tabla 1, o la secuencia de aminoácidos de uno o más de cualquiera de los dominios VL mencionados en la Tabla 1, o fragmentos o variantes de los mismos, y una secuencia polipeptídica heteróloga. En otro aspecto específico, una proteína de fusión que se describe en el presente documento comprende, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una, dos, tres o más de cualquiera de las CDR de VH mencionadas en la Tabla 1, o la secuencia de aminoácidos de una, dos, tres o más de cualquiera de las CDR de VL mencionadas en la Tabla 1, o fragmentos o variantes de las mismas, y una secuencia polipeptídica heteróloga. Preferentemente, la proteína de fusión comprende, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una CDR3 de VH mencionada en la Tabla 1, o un fragmento o variante de la misma, y una secuencia polipeptídica heteróloga, uniéndose dicha proteína de fusión inmunoespecíficamente a BLYS. En otro aspecto específico, una proteína de fusión comprende, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de al menos un dominio VH mencionado en la Tabla 1 y la secuencia de aminoácidos de al menos un dominio VL mencionado en la Tabla 1, o fragmentos o variantes de las mismas, y una secuencia polipeptídica heteróloga. Preferentemente, los dominios VH y VL de la proteína de fusión corresponden al mismo scFv mencionado en la Tabla 1. En otro aspecto específico, una proteína de fusión comprende, o alternativamente consiste en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una, dos, tres o más de cualquiera de las CDR de VH mencionadas en la Tabla 1, y la secuencia de aminoácidos de una, dos, tres o más de cualquiera de las CDR de VL mencionados en la Tabla 1, o fragmentos o variantes de las mismas, y una secuencia polipeptídica heteróloga. Preferentemente, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más de las CDR de VH o CDR de VL corresponden al mismo scFv mencionado en la Tabla 1. También se describen en el presente documento las moléculas de ácido nucleico que codifican estas proteínas de fusión.

La presente memoria descriptiva también describe anticuerpos (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) que se unen inmunoespecíficamente a la forma soluble de BLYS; anticuerpos que se unen inmunoespecíficamente a la forma unida a membrana de BLYS; y anticuerpos que se unen inmunoespecíficamente tanto a la forma soluble como a la forma unida a membrana de BLYS.

En un aspecto específico, los anticuerpos (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) que se unen inmunoespecíficamente a la forma soluble de

5 BLYS comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de uno o más de cualquiera de los dominios VH contenidos en las SEQ ID NO: 1563-1880 que se describen en la Tabla 1 y/o la secuencia de aminoácidos de uno o más de cualquiera de los dominios VL contenidos en las SEQ ID NO: 1563-1880 que se describen en la Tabla 1, o un fragmento o fragmentos o variante o variantes (incluyendo derivados) del mismo. Preferentemente, los dominios VH y VL del anticuerpo corresponden al mismo scFv que se describe en la Tabla 1. Los anticuerpos que se unen inmunoespecíficamente a la forma soluble de BLYS se describe que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una, dos, tres o más de cualquiera de las CDR de VH contenidas en las SEQ ID NO: 1563-1880 que se describen en la Tabla 1, y/o la secuencia de aminoácidos de una, dos, tres o más de cualquiera de las CDR de VL contenidas en las SEQ ID NO: 1563-1880 que se describen en la Tabla 1, o un fragmento o fragmentos o variante o variantes del mismo. Preferentemente, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más de las CDR de VH y VL del anticuerpo corresponden al mismo scFv que se describe en la Tabla 1. Preferentemente, los anticuerpos que se unen inmunoespecíficamente a la forma soluble de BLYS se describe que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una o más de cualquiera de las CDR3 de VH contenidas en las SEQ ID NO: 1563-1880 que se describen en la Tabla 1, y/o la secuencia de aminoácidos de una o más de cualquiera de las CDR3 de VL contenidas en las SEQ ID NO: 1563-1880 que se describen en la Tabla 1, o un fragmento o fragmentos o variante o variantes del mismo. Preferentemente, la CDR3 de VH y la CDR3 de VL del anticuerpo corresponden al mismo scFv, que se describe en la Tabla 1. También se describen en el presente documento las moléculas de ácido nucleico que codifican estos anticuerpos.

20 Los anticuerpos (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) que se unen inmunoespecíficamente a la forma unida a membrana de BLYS también se describe en el presente documento que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de uno o más de cualquiera de los dominios VH contenidos en las SEQ ID NO: 1881-2128 que se describen en la Tabla 1, y/o la secuencia de aminoácidos de uno o más de cualquiera de los dominios VL contenidos en las SEQ ID NO: 1881-2128, que se describen en la Tabla 1, o un fragmento o variante del mismo. Preferentemente, los dominios VH y VL del anticuerpo corresponden al mismo scFv que se describe en la Tabla 1. Los anticuerpos que se unen inmunoespecíficamente a la forma unida a membrana de BLYS también se describe en el presente documento que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una, dos, tres o más de cualquiera de las CDR de VH contenidas en las SEQ ID NO: 1881-2128 que se describen en la Tabla 1, y/o la secuencia de aminoácidos de una, dos, tres o más de cualquiera de las CDR de VL contenidas en las SEQ ID NO: 1881-2128, que se describen en la Tabla 1, o un fragmento o fragmentos o variante o variantes del mismo. Preferentemente, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más de las CDR de VL y VH del anticuerpo corresponden al mismo scFv que se describe en la Tabla 1. Preferentemente, los anticuerpos que se unen inmunoespecíficamente a la forma unida a membrana de BLYS se describe en la presente memoria que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una o más de cualquiera de las CDR3 de VH contenidas en las SEQ ID NO: 1881-2128 que se describen en la Tabla 1, y/o la secuencia de aminoácidos de una o más de cualquiera de las CDR3 de VL contenidas en las SEQ ID NO: 1881-2128 que se describen en la Tabla 1, o un fragmento o fragmentos o variante o variantes del mismo. Preferentemente, la CDR3 de VH y CDR3 de VL del anticuerpo corresponden al mismo scFv que se describe en la Tabla 1. También se describen en la presente memoria moléculas de ácido nucleico que codifican estos anticuerpos.

En otro aspecto específico, los anticuerpos (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) que se unen inmunoespecíficamente a la forma soluble y a la forma unida a membrana de BLYS comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de uno o más de cualquiera de los dominios VH contenidos en las SEQ ID NO: 1-1562 que se describen en la Tabla 1, y/o la secuencia de aminoácidos de uno o más de cualquiera de los dominios VL contenidos en las SEQ ID NO: 1-1562 que se describen en la Tabla 1, o un fragmento o variante del mismo. Preferentemente, los dominios VH y VL del anticuerpo corresponden al mismo scFv que se describe en la Tabla 1. En un aspecto específico, los anticuerpos que se unen inmunoespecíficamente a la forma soluble y a la forma unida a membrana de BLYS comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una, dos, tres o más de cualquiera de las CDR de VH contenidas en las SEQ ID NO: 1-1562 que se describen en la Tabla 1, y/o la secuencia de aminoácidos de una, dos, tres o más de cualquiera de las CDR de VL contenidas en las SEQ ID NO: 1-1562 que se describen en la Tabla 1, o un fragmento o fragmentos o variante o variantes del mismo. Preferentemente, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más de las CDR de VH y VL del anticuerpo corresponden al mismo scFv que se describe en la Tabla 1. En un aspecto preferido, los anticuerpos que se unen inmunoespecíficamente a la forma soluble y a la forma unida a membrana de BLYS se proporciona que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una o más de cualquiera de las CDR3 de VH contenidas en las SEQ ID NO: 1-1562 descritas en la Tabla 1, y/o la secuencia de aminoácidos de una o más de cualquiera de las CDR3 de VL contenidas en las SEQ ID NO: 1-1562 descritas en la Tabla 1, o un fragmento o fragmentos o variante o variantes del mismo. Preferentemente, la CDR3 de VH y CDR3 de VL del anticuerpo corresponden al mismo scFv como se describe en la Tabla 1.

La presente memoria descriptiva también describe mezclas de anticuerpos (incluyendo scFv y otras moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) que se unen inmunoespecíficamente a BLYS, en la que la mezcla tiene al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco o más anticuerpos

diferentes que se describen en el presente documento. En particular, la memoria descriptiva describe mezclas de diferentes anticuerpos que se unen inmuno-específicamente a la forma soluble de BLYS, a la forma unida a membrana de BLYS y/o tanto a la forma unida a membrana como a la forma soluble de BLYS. En aspectos específicos, se describen en el presente documento mezclas de al menos 2, preferentemente al menos 4, al menos 5 6, al menos 8, al menos 10, al menos 12, al menos 15, al menos 20 o al menos 25 anticuerpos diferentes que se unen inmuno-específicamente a BLYS, en las que al menos 1, al menos 2, al menos 4, al menos 6 o al menos 10 anticuerpos de la mezcla son un anticuerpo que se describe en el presente documento. Específicamente, cada anticuerpo de la mezcla es un anticuerpo que se describe en el presente documento.

La presente **memoria descriptiva** también describe paneles de anticuerpos (incluyendo scFv y otras moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) que se unen inmuno-específicamente a BLYS, en la que el panel tiene al menos uno, dos, tres, cuatro, cinco o más anticuerpos diferentes de la presente invención. En particular, la presente invención proporciona paneles de anticuerpos diferentes que se unen inmuno-específicamente a la forma soluble de BLYS, a la forma unida a membrana de BLYS y/o tanto a la forma unida a membrana como a la forma soluble de BLYS. Específicamente, se describen en el presente documento paneles de anticuerpos que tienen diferentes afinidades por BLYS, diferentes especificidades por BLYS o diferentes velocidades de disociación. La **memoria descriptiva** describe paneles de al menos 10, preferentemente al menos 25, al menos 50, al menos 75, al menos 100, al menos 125, al menos 150, al menos 175, al menos 200, al menos 250, al menos 300, al menos 350, al menos 400, al menos 450, al menos 500, al menos 550, al menos 600, al menos 650, al menos 700, al menos 750, al menos 800, al menos 850, al menos 900, al menos 950 o al menos 1000 anticuerpos. Los paneles de anticuerpos pueden usarse, por ejemplo, en placas de 96 pocillos para ensayos tales como ELISA.

La presente memoria descriptiva describe además composiciones que comprenden uno o más anticuerpos (incluyendo scFv y otras moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes que se describen en el presente documento). En un aspecto específico, una composición que se describe en el presente documento comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o más anticuerpos que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de uno o más de cualquiera de los dominios VH contenidos en las SEQ ID NO: 1563-1880 que se describen en la Tabla 1, o una variante del mismo. En otro aspecto específico, una composición comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o más anticuerpos que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de una o más de cualquiera de las CDR1 de VH contenidas en las SEQ ID NO: 1563-1880 que se describen en la Tabla 1, o una variante del mismo. En un aspecto específico, una composición que se describe en el presente documento comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o más anticuerpos que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de una o más de cualquiera de las CDR2 de VH contenidas en las SEQ ID NO: 1563-1880 que se describen en la Tabla 1, o una variante del mismo. Preferentemente, una composición que se describe en el presente documento comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o más anticuerpos que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de una o más de cualquiera de las CDR3 de VH contenidas en las SEQ ID NO: 1563-1880 que se describen en la Tabla 1, o una variante del mismo.

La presente memoria descriptiva describe además composiciones que comprenden uno o más anticuerpos (incluyendo scFv y otras moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de la presente invención). En un aspecto específico, una composición que se describe en el presente documento comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o más anticuerpos que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de uno o más de cualquiera de los dominios VH contenidos en las SEQ ID NO: 1881-2128 que se describen en la Tabla 1, o una variante del mismo. En otro aspecto específico, una composición comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o más anticuerpos que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de una o más de cualquiera de las CDR1 de VH contenidas en las SEQ ID NO: 1881-2128 que se describen en la Tabla 1, o una variante del mismo. Una composición que se describe en el presente documento comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o más anticuerpos que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una o más de cualquiera de las CDR2 de VH contenidas en las SEQ ID NO: 1881-2128 que se describen en la Tabla 1, o una variante del mismo. Preferentemente, una composición que se describe en el presente documento comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o más anticuerpos que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una o más de cualquiera de las CDR3 de VH contenidas en las SEQ ID NO: 1881-2128 que se describen en la Tabla 1, o una variante del mismo.

La presente memoria descriptiva describe además composiciones que comprenden uno o más anticuerpos (incluyendo scFv o moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de la presente invención). En un aspecto específico, una composición comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o más anticuerpos que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de uno o más de cualquiera de los dominios VH contenidos en las SEQ ID NO: 1-1562 que se describen en la Tabla 1, o una variante del mismo. En otro aspecto específico, una composición que se describe en el presente documento comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o más anticuerpos que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de una o más de cualquiera de las CDR1 de VH contenidas en las SEQ ID NO: 1-1562 que se describen en la Tabla 1, o una variante del mismo.

En otro aspecto específico, una composición que se describe en el presente documento comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o más anticuerpos que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de una o más de cualquiera de las CDR2 de VH contenidas en las SEQ ID NO: 1-1562 que se describen en la Tabla 1, o una variante del mismo. Preferentemente, una composición de la presente invención comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o más anticuerpos que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de una o más de cualquiera de las CDR3 de VH contenidas en las SEQ ID NO: 1-1562 que se describen en la Tabla 1, o una variante del mismo.

La memoria descriptiva también describe composiciones que comprenden uno o más anticuerpos (incluyendo scFv y otras moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes que se describen en el presente documento) que se enumeran a continuación. En otro aspecto específico, una composición comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o más anticuerpos que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de uno o más de cualquiera de los dominios VL contenidos en las SEQ ID NO: : 1563-1880 que se describen en la Tabla 1, o una variante del mismo. En otro aspecto específico, una composición que se describe en el presente documento comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o más anticuerpos que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de una o más de cualquiera de las CDR de VL contenidas en las SEQ ID NO: 1563-1880 que se describen en la Tabla 1, o una variante del mismo. En otro aspecto específico, una composición que se describe en el presente documento comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o más anticuerpos que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de una o más de cualquiera de las CDR2 de VL contenidas en las SEQ ID NO: 1563-1880 que se describen en la Tabla 1, o una variante del mismo. Preferentemente, una composición que se describe en el presente documento comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o más anticuerpos que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de una o más de cualquiera de las CDR3 de VL contenidas en las SEQ ID NO: 1563-1880 que se describen en la Tabla 1, o una variante del mismo.

La presente memoria descriptiva también describe composiciones que comprenden uno o más anticuerpos (incluyendo scFv y otras moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de la presente invención) que se enumeran a continuación. En otro aspecto específico, una composición que se describe en el presente documento comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o más anticuerpos que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de uno o más de cualquiera de los dominios VL contenidos en las SEQ ID NO: 1881-2128 que se describen en la Tabla 1, o una variante del mismo. En otro aspecto específico, una composición que se describe en el presente documento comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o más anticuerpos que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de una o más de cualquiera de las CDR1 de VL contenidas en las SEQ ID NO: 1881-2128 que se describen en la Tabla 1, o una variante del mismo. En otro aspecto específico, una composición comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o más anticuerpos que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de una o más de cualquiera de las CDR2 de VL de las SEQ ID NO: 1881-2128 que se describen en la Tabla 1, o una variante del mismo. Preferentemente, una composición que se describe en el presente documento comprende una, dos, tres, cuatro, cinco o más anticuerpos que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de una o más de cualquiera de las CDR3 de VL contenidas en las SEQ ID NO: 1881-2128 que se describen en la Tabla 1, o una variante del mismo.

La memoria descriptiva también describe composiciones que comprenden uno o más anticuerpos (incluyendo scFv y otras moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de la presente invención) que se enumeran a continuación. En otro aspecto específico, una composición comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o más anticuerpos que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de uno o más de cualquiera de los dominios VL contenidos en las SEQ ID NO: 1-1562 que se describen en la Tabla 1, o una variante del mismo. En otro aspecto específico, una composición que se describe en el presente documento comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o más anticuerpos que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de una o más de cualquiera de las CDR1 de VL contenidas en las SEQ ID NO: 1-1562 que se describen en la Tabla 1, o una variante del mismo. En otro aspecto específico, una composición que se describe en el presente documento comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o más anticuerpos que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de una o más de cualquiera de las CDR2 de VL de las SEQ ID NO: 1-1562 que se describen en la Tabla 1, o una variante del mismo. Preferentemente, una composición que se describe en el presente documento comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o más anticuerpos que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de una o más de cualquiera de las CDR3 de VL contenidas en las SEQ ID NO: 1-1562 que se describen en la Tabla 1, o una variante del mismo.

Preferentemente, una composición que se describe en el presente documento comprende uno, dos, tres, cuatro, cinco o más anticuerpos que comprenden, o alternativamente consisten en un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de uno o más de cualquiera de los dominios VH descritos en la Tabla 1, o una variante del mismo, y una secuencia de aminoácidos de uno o más de cualquiera de los dominios VL descritos en la Tabla 1, o una variante del mismo, en el que los dominios VH y VL son de scFv con la misma especificidad (es decir, de scFv que se unen a BLYS soluble (SEQ ID NO: 1563-1880), de scFv que se unen a BLYS unido a membrana (SEQ ID NO:

1881-2128) o de scFv que se unen tanto a BLYS soluble como unido a membrana (SEQ ID NO: 1-1562). También se describen en el presente documento anticuerpos en los que la CDRX de VH (donde X = 1, 2 o 3) y la CDRY de VL (donde Y = 1, 2 o 3) son de scFv con la misma especificidad (es decir, de scFv que se unen a BLYS soluble (SEQ ID NO: 1563-1880), de scFv que se unen a BLYS unido a membrana (SEQ ID NO: 1881-2128) o de scFv que se unen tanto a BLYS soluble como unido a membrana (SEQ ID NO: 1-1562) . Una composición que se describe en el presente documento comprende una o más proteínas de fusión.

Como se analiza en más detalle a continuación, una composición que se describe en el presente documento puede usarse en solitario o en combinación con otras composiciones. Los anticuerpos (incluyendo scFv y otras moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de la presente invención) pueden además fusionarse recombinantemente con un polipéptido heterólogo en los extremos N- o C-terminales, o conjugarse químicamente (incluyendo conjugaciones covalentes y no covalentes) con polipéptidos u otras composiciones. Por ejemplo, los anticuerpos que se describen en el presente documento pueden fusionarse recombinantemente o conjugarse con moléculas útiles como marcadores en ensayos de detección y moléculas efectoras tales como polipéptidos heterólogos, fármacos, radionúclidos o toxinas. Véanse, por ejemplo, las publicaciones PCT WO 92/08495; WO 91/14438; WO 89/12624; la Patente de EE.UU. N.º 5.314.995 y el documento EP 396.387.

Los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo scFv y otras moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de la presente invención) pueden usarse, por ejemplo, pero sin limitación, para purificar y detectar BLYS y para dirigir los polipéptidos que se describen en el presente documento a células que expresen BLYS unido a membrana o receptor de BLYS, incluyendo procedimientos de diagnóstico y terapéuticos tanto *in vitro* como *in vivo*. Por ejemplo, los anticuerpos tienen utilidad en inmunoensayos para medir de forma cualitativa y cuantitativa los niveles de BLYS en muestras biológicas. Véase, por ejemplo, Harlow y col., *Antibodies: A Laboratory Manual*, (Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2ª Ed. 1988).

Procedimientos de Producción de Anticuerpos

Los anticuerpos que se describen en la presente memoria (incluyendo scFv y otras moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes que se describen en la presente memoria) pueden producirse por cualquier procedimiento conocido en la técnica para la síntesis de anticuerpos, en particular por síntesis química o, preferentemente, por técnicas de expresión recombinantes.

Los Fv de cadena sencilla descritos en la Tabla 1 se generaron usando procedimientos de presentación en fago conocidos en la técnica. Además, pueden generarse otros scFv que se unan inmunoespecíficamente a BLYS usando procedimientos de presentación en fago conocidos en la técnica. En los procedimientos de presentación en fago, se presentan dominios de anticuerpo funcionales en la superficie de partículas de fago que llevan las secuencias polinucleotídicas que los codifican. En particular, las secuencias de ADN que codifican los dominios VH y VL se amplifican a partir de genotecas de ADNc animal (por ejemplo, genotecas de ADNc humano o murino de tejidos linfoides) o genotecas de ADNc sintético. El ADN que codifica los dominios VH y VL se une entre sí por un enlazador de scFv mediante PCR y se clona en un vector fagémido (por ejemplo, pCANTAB 6 o pComb 3 HSS). El vector se usa en la electroporación de *E. coli* y las *E. coli* se infectan con fago auxiliar. El fago usado en estos procedimientos es típicamente un fago filamentoso, incluyendo fd y M13, y los dominios VH y VL se fusionan habitualmente de forma recombinante con el gen III o gen VIII de fago. El fago que expresa un dominio de unión a antígeno que se une a un antígeno de interés (es decir, BLYS o un fragmento del mismo) puede seleccionarse o identificarse con antígeno, por ejemplo, usando antígeno marcado o antígeno unido o capturado en una superficie sólida o perla. Los ejemplos de procedimientos de presentación en fago que pueden usarse para generar los anticuerpos que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, los descritos en Brinkman y col., *J. Immunol. Methods* 182:41-50 (1995); Ames y col., *J. Immunol. Methods* 184:177-186 (1995); Kettleborough y col., *Eur. J. Immunol.* 24:952-958 (1994); Persic y col., *Gene* 187 9-18 (1997); Burton y col., *Advances in Immunology* 57:191-280(1994); memoria descriptiva PCT N.º PCT/GB91/01 134; publicaciones PCT WO 90/02809; WO 91/10737; WO 92/01047; WO 92/18619; WO 93/11236; WO 95/15982; WO 95/20401; W097/13844; y Patentes de Estados Unidos N.º 5.698.426; 5.223.409; 5.403.484; 5.580.717; 5.427.908; 5.750.753; 5.821.047; 5.571.698; 5.427.908; 5.516.637; 5.780.225; 5.658.727; 5.733.743 y 5.969.108 .

Como se ha descrito en las referencias anteriores, después de la selección del fago, las regiones codificantes de anticuerpo del fago pueden aislarse y usarse para generar anticuerpos completos, incluyendo anticuerpos humanos, o cualquier otro fragmento de unión a antígeno deseado, y expresarse en cualquier hospedador deseado, incluyendo células de mamífero, células de insecto, células vegetales, levaduras y bacterias, por ejemplo, como se describe a continuación. También pueden emplearse técnicas para producir de forma recombinante fragmentos Fab, Fab' y F(ab')₂ usando procedimientos conocidos en la técnica tales como los descritos en la publicación PCT WO 92/22324; Mullinax y col., *BioTechniques* 12(6):864-869 (1992); Sawai y col., *AJRI* 34:26-34 (1995); y Better y col., *Science* 240:1041-1043 (1988).

Para generar anticuerpos completos pueden usarse cebadores de PCR que incluyen secuencias de nucleótidos de VH o VL, un sitio de restricción y una secuencia flanqueante para proteger el sitio de restricción para amplificar las secuencias de VH o VL en clones de scFv. Utilizando técnicas de clonación conocidas por los expertos en la

materia, los dominios VH amplificados por PCR pueden clonarse en vectores que expresen una región constante de VH, por ejemplo, la región constante gamma 4 humana, y los dominios VL amplificados por PCR pueden clonarse en vectores que expresen una región constante de VL, por ejemplo, regiones constantes kappa o lambda humanas. Preferentemente, los vectores para expresar los dominios VH o VL comprenden un promotor adecuado para dirigir la expresión de las cadenas pesada y ligera en el sistema de expresión seleccionado, una señal de secreción, un sitio de clonación para el dominio variable de inmunoglobulina, dominios constantes de inmunoglobulina y un marcador de selección tal como neomicina. Los dominios VH y VL también pueden clonarse en un vector que exprese las regiones constantes necesarias. Los vectores de conversión de la cadena pesada y vectores de conversión de la cadena ligera se utilizan después para cotransfectar líneas celulares, para generar líneas celulares estables o transitorias que expresen anticuerpos de longitud completa, por ejemplo, IgG usando técnicas conocidas por los expertos en la materia.

Las líneas celulares que expresan anticuerpos que comprenden los dominios VH y VL de scFv de la presente invención se han depositado en la Colección Americana de Cultivos Tipo ("ATCC") en las fechas enumeradas en la Tabla 2 y se les ha dado los Números de Depósito de la ATCC identificados en la Tabla 2. La ATCC se localiza en 10801 University Boulevard, Manassas, VA 20110-2209, Estados Unidos. El depósito de la ATCC se ha realizado conforme a los términos del Tratado de Budapest sobre el reconocimiento internacional del depósito de microorganismos a los fines del procedimiento en materia de patentes.

Línea Celular	scFv Correspondiente:	SEQ ID NO:	Número de Depósito de la ATCC	Fecha de Depósito en la ATCC
NS0-B11-15	1050B11-15	24	PTA-3238	27 marzo 2001
NSO-anti-BLyS-6D08-18	1006D08	2	PTA-3239	27 marzo 2001
NSO-anti-BLyS 16A01-60	1116A01	327	PTA-3240	27 marzo 2001
IO26C04K	1026C04-K	1563	PTA-3241	27 marzo 2001
IO50A12	1050A12	12	PTA-3242	27 marzo 2001
IO50-B11	1050B11	9	PTA-3243	27 marzo 2001

Por consiguiente, la memoria descriptiva también describe anticuerpos que comprenden los dominios VH y VL de scFv que se describen en el presente documento.

Preferentemente, un anticuerpo que se describe en la presente memoria es el anticuerpo expresado por la línea celular NS0-B11-15.

Preferentemente, un anticuerpo que se describe en la presente memoria es el anticuerpo expresado por la línea celular NSO-anti-BLyS- 6D08-18.

Preferentemente, un anticuerpo que se describe en la presente memoria es el anticuerpo expresado por la línea celular NSO-anti-BLyS- 116A01-60.

Preferentemente, un anticuerpo que se describe en la presente memoria es el anticuerpo expresado por la línea celular IO26C04K.

Preferentemente, un anticuerpo que se describe en la presente memoria es el anticuerpo expresado por la línea celular IO50A12.

Preferentemente, un anticuerpo que se describe en la presente memoria es el anticuerpo expresado por la línea celular NSO-B11.

La memoria descriptiva también describe anticuerpos que inhiben competitivamente la unión de un anticuerpo que comprende un fragmento (por ejemplo, dominio VH, dominio VL, CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL o CDR3 de VL) o variante de un scFv mencionado en la Tabla 1 a un polipéptido de BLyS. Preferentemente, la memoria descriptiva describe anticuerpos que reducen la unión de un anticuerpo que comprende un fragmento (por ejemplo, dominio VH, dominio VL, CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL o CDR3 de VL) o variante de un scFv mencionado en la Tabla 1 a un polipéptido de BLyS entre 1% y 10% en un ensayo de inhibición competitiva. Preferentemente, la memoria descriptiva describe anticuerpos que reducen la unión de un anticuerpo que comprende un fragmento (por ejemplo, dominio VH, dominio VL, CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL o CDR3 de VL) o variante de un scFv mencionado en la Tabla 1 a un polipéptido de BLyS entre 1% y 10% en un ensayo de inhibición competitiva.

Preferentemente, la memoria descriptiva describe anticuerpos que reducen la unión de un anticuerpo que comprende un fragmento (por ejemplo, dominio VH, dominio VL, CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL o CDR3 de VL) o variante de un scFv mencionado en la Tabla 1 a un polipéptido de BLyS al menos

10% y hasta 20% en un ensayo de inhibición competitiva.

5 Preferentemente, la memoria descriptiva describe anticuerpos que reducen la unión de un anticuerpo que comprende un fragmento (por ejemplo, dominio VH, dominio VL, CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL o CDR3 de VL) o variante de un scFv mencionado en la Tabla 1 a un polipéptido de BLYS al menos 20% y hasta 30% en un ensayo de inhibición competitiva.

Preferentemente, la memoria descriptiva describe anticuerpos que reducen la unión de un anticuerpo que comprende un fragmento (por ejemplo, dominio VH, dominio VL, CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL o CDR3 de VL) o variante de un scFv mencionado en la Tabla 1 a un polipéptido de BLYS al menos 30% y hasta 40% en un ensayo de inhibición competitiva.

10 Preferentemente, la memoria descriptiva describe anticuerpos que reducen la unión de un anticuerpo que comprende un fragmento (por ejemplo, dominio VH, dominio VL, CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL o CDR3 de VL) o variante de un scFv mencionado en la Tabla 1 a un polipéptido de BLYS al menos 40% y hasta 50% en un ensayo de inhibición competitiva.

15 Preferentemente, la memoria descriptiva describe anticuerpos que reducen la unión de un anticuerpo que comprende un fragmento (por ejemplo, dominio VH, dominio VL, CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL o CDR3 de VL) o variante de un scFv mencionado en la Tabla 1 a un polipéptido de BLYS al menos 50% y hasta 60% en un ensayo de inhibición competitiva.

20 Preferentemente, la memoria descriptiva describe anticuerpos que reducen la unión de un anticuerpo que comprende un fragmento (por ejemplo, dominio VH, dominio VL, CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL o CDR3 de VL) o variante de un scFv mencionado en la Tabla 1 a un polipéptido de BLYS al menos 60% y hasta 70% en un ensayo de inhibición competitiva.

25 Preferentemente, la memoria descriptiva describe anticuerpos que reducen la unión de un anticuerpo que comprende un fragmento (por ejemplo, dominio VH, dominio VL, CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL o CDR3 de VL) o variante de un scFv mencionado en la Tabla 1 a un polipéptido de BLYS al menos 70% y hasta 80% en un ensayo de inhibición competitiva.

Preferentemente, la memoria descriptiva describe anticuerpos que reducen la unión de un anticuerpo que comprende un fragmento (por ejemplo, dominio VH, dominio VL, CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL o CDR3 de VL) o variante de un scFv mencionado en la Tabla 1 a un polipéptido de BLYS al menos 80% y hasta 90% en un ensayo de inhibición competitiva.

30 Preferentemente, la memoria descriptiva describe anticuerpos que reducen la unión de un anticuerpo que comprende un fragmento (por ejemplo, dominio VH, dominio VL, CDR1 de VH, CDR2 de VH, CDR3 de VH, CDR1 de VL, CDR2 de VL o CDR3 de VL) o variante de un scFv mencionado en la Tabla 1 a un polipéptido de BLYS al menos 90% y hasta 100% en un ensayo de inhibición competitiva.

35 Preferentemente, la memoria descriptiva describe anticuerpos que inhiben competitivamente la unión del anticuerpo producido por la línea celular que tiene el número de depósito de la ATCC PTA-3238 a un polipéptido de BLYS.

Preferentemente, la memoria descriptiva describe anticuerpos que inhiben competitivamente la unión del anticuerpo producido por la línea celular que tiene el número de depósito de la ATCC PTA-3239 a un polipéptido de BLYS.

Preferentemente, la memoria descriptiva describe anticuerpos que inhiben competitivamente la unión del anticuerpo producido por la línea celular que tiene el número de depósito de la ATCC PTA-3240 a un polipéptido de BLYS.

40 Preferentemente, la memoria descriptiva describe anticuerpos que inhiben competitivamente la unión del anticuerpo producido por la línea celular que tiene el número de depósito de la ATCC PTA-3241 a un polipéptido de BLYS.

Preferentemente, la memoria descriptiva describe anticuerpos que inhiben competitivamente la unión del anticuerpo producido por la línea celular que tiene el número de depósito de la ATCC PTA-3242 a un polipéptido de BLYS.

45 Preferentemente, la memoria descriptiva describe anticuerpos que inhiben competitivamente la unión del anticuerpo producido por la línea celular que tiene el número de depósito de la ATCC PTA-3243 a un polipéptido de BLYS.

50 Para algunos usos, incluyendo el uso *in vivo* de anticuerpos en seres humanos y ensayos de detección *in vitro*, puede ser preferible usar anticuerpos humanos o quiméricos. Son particularmente deseables anticuerpos completamente humanos para el tratamiento terapéutico de pacientes humanos. Véanse también, las Patentes de Estados Unidos N.º 4.444.887 y 4.716.111; y las publicaciones PCT WO 98/46645, WO 98/50433, WO 98/24893, W098/16654, WO 96/34096, WO 96/33735 y 91 WO/10741. Específicamente, los anticuerpos que se describen en el presente documento comprenden uno o más dominios VH y VL correspondientes a los scFv humanos de la presente invención y regiones flanqueantes de otras moléculas de inmunoglobulina, preferentemente una molécula de inmunoglobulina humana. Específicamente, los anticuerpos que se describen en el presente documento comprenden una o más CDR correspondientes a los scFv humanos de la presente invención y regiones

flanqueantes de otra molécula de inmunoglobulina, preferentemente una molécula de inmunoglobulina humana. En otro aspecto específico, un anticuerpo que se describe en el presente documento comprende una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más CDR de VL o CDR de VH correspondientes a uno o más de los scFv humanos mencionados en la Tabla 1, o fragmentos o variantes de los mismos, y regiones flanqueantes (y, opcionalmente CDR no derivadas de los scFv de la Tabla 1) de una molécula de inmunoglobulina humana. En un aspecto preferido, un anticuerpo que se describe en la presente memoria comprende una CDR3 VH, CDR3 de VL o ambas, correspondientes al mismo scFv, o scFv diferentes mencionados en la Tabla 1, o fragmentos o variantes de los mismos, y regiones flanqueantes de una inmunoglobulina humana.

Un anticuerpo quimérico es una molécula en la que diferentes porciones del anticuerpo proceden de diferentes moléculas de inmunoglobulina tales como anticuerpos que tienen una región variable derivada de un anticuerpo humano y una región constante de inmunoglobulina no humana. Se conocen en la técnica procedimientos para producir anticuerpos quiméricos. Véase, por ejemplo, Morrison, *Science* 229:1202 (1985); Oi y col., *BioTechniques* 4:214 (1986); Gillies y col., *J. Immunol. Methods* 125:191-202 (1989); Patentes de Estados Unidos N.º 5.807,715; 4.816.567 y 4.816.397. Pueden producirse anticuerpos quiméricos que comprenden una o más CDR de especie humana y regiones flanqueantes de una molécula de inmunoglobulina no humana (por ejemplo, regiones flanqueantes de una molécula de inmunoglobulina canina o felina) usando una diversidad de procedimientos conocidos en la técnica incluyendo, por ejemplo, injerto de CDR (documento EP 239.400; Publicación PCT WO 91/09967; Patentes de Estados Unidos N.º 5.225.539; 5.530.101; y 5.585.089), revestimiento o remodelación superficial (documentos EP 592.106; EP 519.596; Padlan, *Molecular Immunology* 28(4/5):489-498 (1991); Studnicka y col., *Protein Engineering* 7(6):805-814 (1994); Roguska y col., *PNAS* 91:969-973 (1994)), y barajado de cadenas (Patente de Estados Unidos N.º 5.565.332). Preferentemente, los anticuerpos quiméricos comprenden una CDR3 humana que tiene una secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las CDR3 de VH o CDR3 de VL mencionadas en la Tabla 1, o una variante de la misma, y regiones flanqueantes no humanas o regiones flanqueantes humanas diferentes de aquellas regiones flanqueantes en el scFv correspondiente descrito en la Tabla 1. Con frecuencia, los restos de región flanqueante en las regiones flanqueantes se sustituirán con el resto correspondiente del anticuerpo donador de CDR para alterar, preferentemente mejorar, la unión a antígeno. Estas sustituciones de regiones flanqueantes se identifican por procedimientos bien conocidos en la técnica, por ejemplo, por modelado de las interacciones de la CDR y los restos de región flanqueante para identificar restos de región flanqueante importantes para la unión a antígeno y comparación de secuencias para identificar restos de región flanqueante poco habituales en posiciones particulares. (Véase, por ejemplo, Queen y col., Patente de Estados Unidos N.º: 5.585.089; Riechmann y col., *Nature* 332:323 (1988)).

Además, los anticuerpos que se describen en el presente documento pueden utilizarse a su vez para generar anticuerpos antiidiotipo que "mimetizan" polipéptidos de BLYS usando técnicas bien conocidas por los expertos en la materia. (Véase, por ejemplo, Greenspan y Bona, *FASEB J.* 7(5):437-444 (1993); y Nissinoff, *J. Immunol.* 147(8):2429-2438 (1991)). Por ejemplo, los anticuerpos que se describen en el presente documento que se unen a BLYS y que inhiben competitivamente la unión de BLYS a su receptor (según se determina por ensayos bien conocidos en la técnica tales como, por ejemplo, los descritos a continuación) pueden usarse para generar antiidiotipos que "mimetizan" un dominio de unión a receptor/ligando de BLYS y, como consecuencia, se unen a y neutralicen receptores de BLYS (por ejemplo, TACI, BCMA y TR20). Dichos antiidiotipos neutralizantes (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes, tales como fragmentos Fab de dichos antiidiotipos) pueden usarse en regímenes terapéuticos para neutralizar a BLYS. Por ejemplo, dichos anticuerpos antiidiotípicos pueden usarse para unirse a ligandos/receptores de BLYS y de este modo bloquear la actividad biológica mediada por BLYS. Alternativamente, los antiidiotipos que "mimetizan" un dominio de unión a BLYS pueden unirse a un receptor o receptores de BLYS e inducir la señalización mediada por receptor de BLYS (por ejemplo, la activación de factor nuclear de células T activadas (NF-AT), factor nuclear kappa B (NF-kappa B) y/o AP-1). Dichos antiidiotipos agonistas (incluyendo fragmentos Fab agonistas de estos antiidiotipos) pueden usarse en regímenes terapéuticos para inducir o potenciar la señalización mediada por receptor de BLYS. Por ejemplo, dichos anticuerpos antiidiotípicos pueden usarse para unirse a ligandos/receptores de BLYS y de este modo estimular la actividad biológica mediada por BLYS (por ejemplo, la proliferación de linfocitos B y/o la producción de inmunoglobulina).

Una vez que una molécula de anticuerpo que se describe en el presente documento (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) se ha sintetizado químicamente o expresado de forma recombinante puede purificarse por cualquier procedimiento conocido en la técnica para la purificación de una molécula de inmunoglobulina, o más en general, una molécula proteica tal como, por ejemplo, por cromatografía (por ejemplo, de intercambio iónico, de afinidad, particularmente por afinidad por el antígeno específico después de proteína A, y cromatografía en columna de exclusión molecular), centrifugación, solubilidad diferencial, o por cualquier otra técnica convencional para la purificación de proteínas. Además, los anticuerpos que se describen en el presente documento pueden fusionarse a secuencias polipeptídicas heterólogas descritas en el presente documento o conocidas de otro modo en la técnica para facilitar su purificación.

Polinucleótidos que Codifican un Anticuerpo

La memoria descriptiva describe polinucleótidos que comprenden, o alternativamente consisten en una secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo de la presente invención (incluyendo moléculas que comprenden, o

alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos). La memoria descriptiva también describe polinucleótidos que hibridan en condiciones de alta rigurosidad o, alternativamente, en condiciones de hibridación intermedias o de menor rigurosidad, por ejemplo, como se han definido anteriormente, con polinucleótidos complementarios a ácidos nucleicos que tienen una secuencia de polinucleotídica que codifica uno como se describe en la presente invención, o un fragmento o variante del mismo.

Los polinucleótidos pueden obtenerse, y la secuencia de nucleótidos de los polinucleótidos puede determinarse, por cualquier procedimiento conocido en la técnica. Puesto que se conocen las secuencias de aminoácidos de los anticuerpos scFv y dominios VH, dominios VL y CDR de los mismos (como se describen en la Tabla 1), pueden determinarse las secuencias de nucleótidos que codifican estos anticuerpos usando procedimientos bien conocidos en la técnica, es decir, los codones de nucleótidos que se sabe que codifican los aminoácidos particulares se ensamblan de un modo tal para generar un ácido nucleico que codifica el anticuerpo de la presente invención. Dicho polinucleótido que codifica el anticuerpo puede ensamblarse a partir de oligonucleótidos sintetizados químicamente (por ejemplo, como se describe en Kutmeier y col., *BioTechniques* 17:242 (1994)) que, en resumen, implica la síntesis de oligonucleótidos solapantes que contienen porciones de la secuencia que codifica el anticuerpo, hibridación y ligación de esos oligonucleótidos, y después amplificación de los oligonucleótidos ligados por PCR.

Alternativamente, un polinucleótido que codifica un anticuerpo (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) puede generarse a partir de un ácido nucleico de una fuente adecuada. Si un clon que contiene un ácido nucleico que codifica un anticuerpo particular no está disponible, pero se conoce la secuencia de la molécula de anticuerpo, un ácido nucleico que codifica la inmunoglobulina puede sintetizarse químicamente u obtenerse de una fuente adecuada (por ejemplo, una genoteca de ADNc de anticuerpo, o una genoteca de ADNc generada a partir de, o ácido nucleico, preferentemente ARN poli A+, aislado de cualquier tejido o célula que exprese el anticuerpo, tal como células de hibridoma seleccionadas para expresar un anticuerpo de la presente invención) por amplificación por PCR usando cebadores sintéticos que pueden hibridar en los extremos 3' y 5' de la secuencia, o por clonación usando una sonda oligonucleotídica específica para la secuencia génica particular para identificar, por ejemplo, un clon de ADNc de una genoteca de ADNc que codifique el anticuerpo. Los ácidos nucleicos amplificados generados por PCR pueden clonarse después en vectores de clonación replicables usando cualquier procedimiento bien conocido en la técnica.

Una vez que se determina la secuencia de nucleótidos del anticuerpo (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos), la secuencia de nucleótidos del anticuerpo puede manipularse usando procedimientos bien conocidos en la técnica para la manipulación de secuencias de nucleótidos, por ejemplo, técnicas de ADN recombinante, mutagénesis dirigida, PCR, etc. (véanse, por ejemplo, las técnicas descritas en Sambrook y col., 1990, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, 2ª Ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, NY y Ausubel y col., eds., 1998, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, NY), para generar anticuerpos que tengan una secuencia de aminoácidos diferente, por ejemplo, para crear sustituciones, deleciones y/o inserciones de aminoácidos.

Específicamente, uno o más de los dominios VH y VL mencionados en la Tabla 1, o fragmentos o variantes de los mismos, se inserta dentro de regiones flanqueantes usando procedimientos de ADN recombinante conocidos en la técnica. Específicamente, una, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más de las CDR mencionadas en la Tabla 1, o fragmentos o variantes de las mismas, se insertan dentro de regiones flanqueantes usando procedimientos de ADN recombinante conocidos en la técnica. Las regiones flanqueantes pueden ser de origen natural o regiones flanqueantes de consenso y, preferentemente, regiones flanqueantes humanas (véase, por ejemplo, Chothia y col., *J. Mol. Biol.* 278: 457- 479 (1998)) para una lista de regiones flanqueantes humanas). Preferentemente, los polinucleótidos generados por la combinación de las regiones flanqueantes y CDR codifican un anticuerpo (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) que se une específicamente a BLYS. Preferentemente, como se ha analizado anteriormente, pueden generarse polinucleótidos que codifiquen variantes de anticuerpos o fragmentos de anticuerpo que tengan una o más sustituciones de aminoácidos dentro de las regiones flanqueantes y, preferentemente, las sustituciones de aminoácidos mejoran la unión del anticuerpo a su antígeno. Además, dichos procedimientos pueden usarse para generar sustituciones o deleciones de aminoácidos de uno o más restos de cisteína de la región variable que participan en un enlace disulfuro intracatenario para generar moléculas de anticuerpo, o fragmentos de anticuerpo o variantes, que carecen de uno o más enlaces disulfuro intracatenarios. Otras alteraciones en el polinucleótido se incluyen en la presente invención y están dentro de la especialidad en la materia.

Expresión Recombinante de un Anticuerpo

La expresión recombinante de un anticuerpo que se describe en el presente documento (incluyendo scFv y otras moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos (por ejemplo, una cadena pesada o ligera de un anticuerpo de la presente invención o una porción de la misma o un anticuerpo de cadena sencilla de la presente invención)) requiere la construcción de un vector o vectores de expresión que contengan un polinucleótido que codifique el anticuerpo. Una vez que se ha obtenido un polinucleótido que codifica una molécula de anticuerpo (por ejemplo, un anticuerpo completo, una cadena pesada o ligera de un anticuerpo o porción del mismo (que contiene preferentemente, pero no necesariamente, el dominio variable de la cadena ligera o pesada)) de la presente invención, el vector o vectores para la producción de la

molécula de anticuerpo pueden producirse por tecnología de ADN recombinante usando procedimientos bien conocidos en la técnica. Por lo tanto, se describen en el presente documento procedimientos para preparar una proteína por expresión de un polinucleótido que contiene una secuencia de nucleótidos codificante de anticuerpo. Pueden usarse procedimientos que son bien conocidos por los expertos en la materia para construir vectores de expresión que contengan secuencias codificantes de anticuerpo y señales de control de la transcripción y de la traducción apropiadas. Estos procedimientos incluyen, por ejemplo, técnicas de ADN recombinante *in vitro*, técnicas sintéticas y recombinación genética *in vivo*. La memoria descriptiva describe por lo tanto vectores replicables que comprenden una secuencia de nucleótidos que codifica una molécula de anticuerpo que se describe en el presente documento (por ejemplo, un anticuerpo completo, una cadena pesada o ligera de un anticuerpo, un dominio variable de cadena ligera o pesada de un anticuerpo, o una porción del mismo, o una CDR de cadena ligera o pesada, un Fv de cadena sencilla, o fragmentos o variantes de los mismos) unida operativamente a un promotor. Dichos vectores pueden incluir la secuencia de nucleótidos que codifica la región constante de la molécula de anticuerpo (véase, por ejemplo, la Publicación PCT WO 86/05807; Publicación PCT WO 89/01036; y Patente de Estados Unidos N.º 5.122.464) y el dominio variable del anticuerpo puede clonarse en dicho vector para la expresión de la cadena pesada completa, la cadena ligera completa o las cadenas tanto pesada como ligera completas.

El vector o vectores de expresión se transfieren a una célula hospedadora por técnicas convencionales, y las células transfectadas se cultivan después por técnicas convencionales para producir un anticuerpo que se describe en el presente documento. Por lo tanto, la memoria descriptiva describe células hospedadoras que contienen un polinucleótido o polinucleótidos que codifican un anticuerpo que se describe en el presente documento (por ejemplo, un anticuerpo completo, una cadena pesada o ligera del mismo, o una porción del mismo, o un anticuerpo de cadena sencilla como se describe en el presente documento, o un fragmento o variante del mismo) unido operativamente a un promotor heterólogo. Preferentemente, para la expresión de moléculas de anticuerpo completas, los vectores que codifican las cadenas tanto pesada como ligera pueden coexpresarse en la célula hospedadora para la expresión de la molécula de inmunoglobulina completa, como se detalla a continuación.

Pueden utilizarse una diversidad de sistemas de vector de expresión-hospedador para expresar las moléculas de anticuerpo que se describen en el presente documento. Dichos sistemas de expresión- hospedador representan vehículos mediante los que pueden producirse y posteriormente purificarse las secuencias codificantes de interés, pero también representan células que pueden expresar, cuando se transforman o transfectan con las secuencias codificantes de nucleótidos apropiadas, una molécula de anticuerpo de la presente invención *in situ*. Éstas incluyen, pero sin limitación, microorganismos tales como bacterias (por ejemplo, *E. coli*, *B. subtilis*) transformadas con vectores de expresión de ADN de bacteriófago, ADN plasmídico o ADN cosmídico recombinantes que contienen secuencias codificantes de anticuerpos; levaduras (por ejemplo, *Saccharomyces*, *Pichia*) transformadas con vectores de expresión en levaduras recombinantes que contienen secuencias codificantes de anticuerpos; sistemas celulares de insecto infectados con vectores de expresión de virus recombinantes (por ejemplo, baculovirus) que contienen secuencias codificantes de anticuerpos; sistemas de células vegetales infectadas con vectores de expresión de virus recombinantes (por ejemplo, virus del mosaico de la coliflor, CaMV; virus del mosaico del tabaco, TMV) o transformadas con vectores de expresión plasmídicos recombinantes (por ejemplo, plásmido Ti) que contienen secuencias codificantes de anticuerpos; o sistemas celulares de mamífero (por ejemplo, células COS, CHO, BHK, 293, 3T3) que albergan construcciones de expresión recombinantes que contienen promotores derivados del genoma de células de mamífero (por ejemplo, promotor de metalotioneína) o de virus de mamíferos (por ejemplo, el promotor tardío de adenovirus; el promotor 7.5K de virus vaccinia). Preferentemente, para la expresión de una molécula de anticuerpo recombinante se usan linfocitos B tales como *Escherichia coli* y, más preferentemente, células eucariotas, especialmente para la expresión de una molécula de anticuerpo recombinante completa. Por ejemplo, las células de mamífero tales como las células de ovario de hámster chino (CHO), junto con un vector tal como el elemento promotor del gen temprano intermedio principal de citomegalovirus humano, es un sistema de expresión eficaz para anticuerpos (Foecking y col., Gene 45: 101 (1986); Cockett y col., Bio/Technology 8: 2 (1990)).

En sistemas bacterianos, pueden seleccionarse ventajosamente varios vectores de expresión dependiendo del uso deseado para la molécula de anticuerpo que se exprese. Por ejemplo, cuando debe producirse una gran cantidad de dicha proteína para la generación de composiciones farmacéuticas de una molécula de anticuerpo, pueden ser deseables vectores que dirijan la expresión de altos niveles de productos de proteínas de fusión que se purifiquen fácilmente. Dichos vectores incluyen, pero sin limitación, el vector de expresión en *E. coli* pUR278 (Rüther y col., EMBO I. 2:1791 (1983)), en el que la secuencia codificante de anticuerpo puede ligarse individualmente en el vector en fase de lectura con la región codificante de lac Z, de modo que se produce una proteína de fusión; vectores pIN (Inouye e Inouye, Nucleic Acids Res. 13:3101-3109 (1985); Van Heeke y Schuster, J. Biol. Chem. 24:5503-5509 (1989)); y similares. También pueden usarse vectores pGEX para expresar polipéptidos extraños como proteínas de fusión con glutatión 5-transferasa (GST). En general, dichas proteínas de fusión son solubles y pueden purificarse fácilmente a partir de células lisadas por adsorción y unión a una matriz de perlas de glutatión-agarosa, seguida de elución en presencia de glutatión libre. Los vectores pGEX están diseñados para incluir sitios de escisión por proteasa de factor Xa o trombina, de modo que el producto génico diana clonado pueda liberarse del resto GST.

En un sistema de insecto, puede usarse el virus de la poliedrosis nuclear de *Autographa californica* (AcNPV) como vector para expresar genes extraños. El virus crece en células de *Spodoptera frugiperda*. Las secuencias codificantes de anticuerpo pueden clonarse individualmente en regiones no esenciales (por ejemplo, el gen de la

poliedrina) del virus y ponerse bajo el control de un promotor de AcNPV (por ejemplo, el promotor de poliedrina).

En células hospedadoras de mamífero, pueden utilizarse varios sistemas de expresión basados en virus. En los casos en los que se usa un adenovirus como vector de expresión, la secuencia codificante de anticuerpo de interés puede ligarse a un complejo de control de la transcripción/traducción de adenovirus, por ejemplo, el promotor tardío y la secuencia líder tripartita. Este gen quimérico puede insertarse después en el genoma de adenovirus por recombinación *in vitro* o *in vivo*. La inserción en una región no esencial del genoma viral (por ejemplo, región E1 o E3) dará como resultado un virus recombinante que sea viable y capaz de expresar la molécula de anticuerpo en hospedadores infectados (por ejemplo, véase Logan y Shenk, Proc. Natl. Acad. Sei. Estados Unidos 81:355-359 (1984)). También pueden ser necesarias señales de inicio específicas para una traducción eficaz de las secuencias codificantes de anticuerpo insertadas. Estas señales incluyen el codón de inicio ATG y secuencias adyacentes. Además, el codón de inicio debe estar en fase de lectura con la fase de lectura de la secuencia codificante deseada para asegurar la traducción del inserto de interés. Estas señales de control de la traducción y codones de inicio exógenos pueden ser de una diversidad de orígenes, tanto naturales como sintéticos. La eficacia de la expresión puede aumentarse por inclusión de elementos potenciadores de la transcripción, terminadores de la transcripción, etc. apropiados (véase, por ejemplo, Bittner y col., Methods in Enzymol. 153:51- 544(1987)).

Además, puede seleccionarse una cepa de célula hospedadora que module la expresión de las secuencias insertadas, o que modifique y procese el producto génico de la forma específica deseada. Dichas modificaciones (por ejemplo, glucosilación) y procesamiento (por ejemplo, escisión) de productos proteicos puede ser importante para la función de la proteína. Diferentes células hospedadoras tienen mecanismos característicos y específicos para el procesamiento postraduccional y la modificación de proteínas y productos génicos. Pueden seleccionarse líneas celulares o sistemas hospedadores apropiados para asegurar la modificación y el procesamiento correctos de la proteína extraña expresada. Con este fin, pueden usarse células hospedadoras eucariotas que posean la maquinaria celular para un procesamiento apropiado del transcrito primario, glucosilación y fosforilación del producto génico. Dichas células hospedadoras de mamífero incluyen, pero sin limitación CHO, VERY, BHK, Heia, COS, NSO, MDCK, 293, 3T3, W138 y, en particular, líneas celulares de cáncer de mama tales como, por ejemplo, BT483, Hs578T, HTB2, BT20 y T47D, y líneas celulares de glándula mamaria normal, tales como, por ejemplo, CRL7030 y HsS78Bst.

Para la producción de alto rendimiento a largo plazo de proteínas recombinantes, se prefiere una expresión estable. Por ejemplo, pueden obtenerse por ingeniería genética líneas celulares que expresen de forma estable el anticuerpo. Más que usar vectores de expresión que contengan orígenes de replicación virales, las células hospedadoras pueden transformarse con ADN controlado por elementos de control de la expresión apropiados (por ejemplo, secuencias promotoras, potenciadoras, terminadores de la transcripción, sitios de poliadenilación, etc.) y un marcador de selección. Después de la introducción del ADN extraño, puede dejarse que las células modificadas por ingeniería genética crezcan durante 1-2 días en un medio enriquecido y después se cambian a un medio selectivo. El marcador de selección en el plásmido recombinante confiere resistencia a la selección y permite a las células integrar de forma estable el plásmido en sus cromosomas y crecer para formar focos, que a su vez pueden clonarse y expandirse en líneas celulares. Este procedimiento puede usarse ventajosamente para obtener por ingeniería genética líneas celulares que expresen la molécula de anticuerpo. Dichas líneas celulares obtenidas por ingeniería genética pueden ser particularmente útiles en la exploración y evaluación de composiciones que interaccionen directa o indirectamente con la molécula de anticuerpo.

Pueden usarse varios sistemas de selección incluyendo, pero sin limitación, los genes de timidina quinasa del virus herpes simple (Wigler y col., Cell 11: 223 (1977)), de hipoxantinoguanina fosforribosiltransferasa (Szybalska y Szybalski, Proc. Natl. Acad. Sei. EE.UU. 48: 202 (1992)) y de adenina fosforribosiltransferasa (Lowy y col., Cell 22: 817 (1980)) que pueden emplearse en células tk-, hgprt- o aprt-, respectivamente. Además, puede usarse la resistencia a antimetabolitos como base de la selección para los genes siguientes: *dhfr*, que confiere resistencia a metotrexato (Wigler y col., Natl. Acad. Sei. EE.UU. 77: 357 (1980); O'Hare y col., Proc. Natl. Acad. Sei. EE.UU. 78:1527 (1981)); *gpt*, que confiere resistencia a ácido micofenólico (Mulligan y Berg, Proc. Natl. Acad. Sei. EE.UU. 78:2072 (1981)); *neo*, que confiere resistencia al aminoglucósido G-418 (Clinical Pharmacy 12: 488-505; Wu y Wu, Biotherapy 3: 87-95 (1991); Tolstoshev, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 32: 573-596 (1993); Mulligan, Science 260:926-932 (1993); y Morgan y Anderson, Ann. Rev. Biochem. 62: 191-217 (1993); TIB TECH 11(5): 155-215 (May, 1993)); e *hygro*, que confiere resistencia a higromicina (Santerre y col., Gene 30: 147 (1984)). Los procedimientos comúnmente conocidos en la técnica de la tecnología del ADN recombinante pueden aplicarse rutinariamente para seleccionar el clon recombinante deseado, y dichos procedimientos se describen, por ejemplo, en Ausubel y col. (eds.), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (1993); Kriegler, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990); y en los Capítulos 12 y 13, Dracopoli y col. (eds), Current Protocols in Human Genetics, John Wiley & Sons, NY (1994); Colberre-Garapin y col., J. Mol. Biol. 150:1 (1981).

Los niveles de expresión de una molécula de anticuerpo pueden aumentarse por amplificación del vector (para una revisión, véase Bebbington y Hentschei, The use of vectors based on gene amplification for the expression of cloned genes in mammalian cells in DNA cloning, Vol.3. (Academic Press, Nueva York, 1987)). Cuando un marcador en el sistema vector que expresa un anticuerpo es amplificable, un aumento en el nivel de inhibidor presente en el cultivo de la célula hospedadora aumentará el número de copias del gen marcador. Puesto que la región amplificada está

asociada con la secuencia codificante del anticuerpo, la producción del anticuerpo también aumentará (Crouse y col., Mol. Cell. Biol. 3: 257 (1983)).

La célula hospedadora puede cotransfectarse con dos vectores de expresión que se describen en el presente documento, codificando el primer vector un polipéptido derivado de una cadena pesada y codificando el segundo vector un polipéptido derivado de una cadena ligera. Los dos vectores pueden contener marcadores de selección idénticos que permitan una expresión equivalente de polipéptidos de cadena ligera y pesada. Alternativamente, puede usarse un solo vector que codifique y sea capaz de expresar ambos polipéptidos de cadena ligera y pesada. En tales situaciones, la cadena ligera se coloca preferentemente antes de la cadena pesada para evitar un exceso de cadena pesada libre tóxica (Proudfoot, Nature 322: 52 (1986); Kohler, Proc. Natl. Acad. Sei. EE.UU. 77: 2 197 (1980)). Las secuencias codificantes para las cadenas pesadas y ligeras pueden comprender ADNc o ADN genómico.

Una vez que una molécula de anticuerpo que se describe en el presente documento se ha producido por expresión recombinante, puede purificarse por cualquier procedimiento conocido en la técnica para la purificación de una molécula de inmunoglobulina o, más en general, para la purificación de una proteína, por ejemplo, por cromatografía (por ejemplo, de intercambio iónico, de afinidad, particularmente por afinidad por el antígeno específico después de proteína A, y cromatografía en columna de exclusión molecular), centrifugación, solubilidad diferencial o por cualquier otra técnica convencional para la purificación de proteínas. Además, los anticuerpos que se describen en el presente documento pueden fusionarse a secuencias polipeptídicas heterólogas descritas en el presente documento o conocidas de otro modo en la técnica por facilitar la purificación.

Caracterización de Anticuerpos

Los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo scFv y otras moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) pueden caracterizarse en una diversidad de formas. En particular, los anticuerpos y moléculas relacionadas que se describen en el presente documento pueden ensayarse para determinar la capacidad de unirse inmuno específicamente a BLYS o un fragmento de BLYS (por ejemplo, la forma soluble o a la forma unida a membrana de BLYS) usando técnicas descritas en el presente documento o procedimientos de modificación de forma rutinaria conocidos en la técnica. El BLYS, o fragmentos de BLYS, que puede unirse inmuno específicamente por las composiciones de la presente invención incluye, pero sin limitación, BLYS humano (SEQ ID NO: 3228 y/o 3229) o BLYS expresado en monocitos humanos; BLYS murino (SEQ ID NO: 3230 y/o 3221) o BLYS expresado en monocitos murinos; BLYS de rata (las formas solubles que se proporcionan en las SEQ ID NO: 3232, 3233, 3234 y/o 3235 o en una forma asociada a membrana, por ejemplo, en la superficie de monocitos de rata); o BLYS de mono (por ejemplo, los polipéptidos de BLYS de mono de las SEQ ID NO: 3236 y/o 3237, la forma soluble de BLYS de mono o BLYS expresado en monocitos de mono) o fragmentos del mismo. Preferentemente, las composiciones de la presente invención se unen a BLYS humano (SEQ ID NO: 3228 y/o 3229) o fragmentos del mismo. Los ensayos para determinar la capacidad de los anticuerpos que se describen en el presente documento para unirse inmuno específicamente a BLYS o a un fragmento de BLYS pueden realizarse en solución (por ejemplo, Houghten, Bio/Techniques 13: 412- 421 (1992)), en perlas (por ejemplo, Lam, Nature 354: 82-84 (1991)), en microplacas (por ejemplo, Fodor, Nature 364: 555-556 (1993)), en bacterias (por ejemplo, Patente de Estados Unidos N.º 5.223.409), en esporas (por ejemplo, Patentes de Estados Unidos N.º 5.571.698; 5.403.484 y 5.223.409), en plásmidos (por ejemplo, Cull y col., Proc. Natl. Acad. Sei. EE.UU. 89: 1865-1869 (1992)) o en fagos (por ejemplo, Scott y Smith, Science 249: 386-390 (1990); Devlin, Science 249: 404- 406 (1990); Cwirla y col., Proc. Natl. Acad. Sei. EE.UU. 87:6378-6382 (1990); y Felici, J. Mol. Biol. 222:301-310 (1991)). Los anticuerpos que se ha identificado que se unen inmuno específicamente a BLYS o a un fragmento de BLYS pueden ensayarse después para determinar su especificidad y afinidad por BLYS o un fragmento de BLYS, usando técnicas de modificación de forma rutinaria descritas en el presente documento o conocidas de otro modo en la técnica.

Los anticuerpos que se describen en el presente documento pueden ensayarse para determinar su unión inmuno específica a BLYS y su reactividad cruzada con otros antígenos por cualquier procedimiento conocido en la técnica. En particular, la capacidad de un anticuerpo para unirse inmuno específicamente a la forma soluble o a la forma unida a membrana de BLYS, y la especificidad del anticuerpo, fragmento o variante por un polipéptido de BLYS de una especie particular (por ejemplo, murino, de mono o humano, preferentemente humano) pueden determinarse usando técnicas de modificación de forma rutinaria descritas en el presente documento o conocidas de otro modo en la técnica.

Los inmunoensayos que pueden usarse para analizar la unión inmuno específica y la reactividad cruzada incluyen, pero sin limitación, sistemas de ensayo competitivos y no competitivos usando técnicas tales como transferencias de Western, radioinmunoensayos, ELISA (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas), inmunoensayos tipo "sándwich", ensayos de inmunoprecipitación, reacciones de precipitina, reacciones de precipitina por difusión en gel, ensayos de inmunodifusión, ensayos de aglutinación, ensayos de fijación del complemento, ensayos inmunoradiométricos, inmunoensayos fluorescentes e inmunoensayos de proteína A, por nombrar algunos. Dichos ensayos son rutinarios y bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Ausubel y col, eds, 1994, Current Protocols in Molecular Biology, Vol. I, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York). Se describen brevemente inmunoensayos ejemplares a continuación (pero sin pretender que sea a modo de limitación).

Los protocolos de inmunoprecipitación comprenden generalmente lisar una población de células en un tampón de lisis tal como tampón RIPA (NP-40 o Triton X-100 1%, desoxicolato sódico 1%, SDS 0,1%, NaCl 0,15 M, fosfato sódico 0,01 M a pH 7,2, Trasylol 1%) complementado con proteína fosfatasa y/o inhibidores de proteasas (por ejemplo, EDTA, PMSF, aprotinina, vanadato sódico), añadir el anticuerpo de interés al lisado celular, incubar durante un período de tiempo (por ejemplo, de 1 a 4 horas) a 40°C, añadir perlas de proteína A y/o proteína G sefarosa al lisado celular, incubar durante aproximadamente una hora o más a 40°C, lavar las perlas en tampón de lisis y resuspender las perlas en SDS/tampón de muestras. La capacidad del anticuerpo de interés para inmunoprecipitar un antígeno particular puede evaluarse, por ejemplo, mediante análisis de transferencia de Western. Un experto en la materia estaría familiarizado con los parámetros que pueden modificarse para aumentar la unión del anticuerpo a un antígeno y disminuir el fondo (por ejemplo, preaclaramiento del lisado celular con perlas de sefarosa). Para una discusión adicional respecto a los protocolos de inmunoprecipitación véase, por ejemplo, Ausubel y col, eds, 1994, *Current Protocols in Molecular Biology*, Vol. I, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York en 10.16.1.

El análisis de transferencia de Western comprende generalmente preparar muestras de proteína, la electroforesis de las muestras de proteína en un gel de poliacrilamida (por ejemplo, SDS-PAGE 8%-20% dependiendo del peso del molecular del antígeno), transferir la muestra de proteína del gel de poliacrilamida a una membrana tal como de nitrocelulosa, PVDF o nylon, bloquear la membrana en solución de bloqueo (por ejemplo, PBS con BSA o leche desnatada 3%), lavar la membrana en tampón de lavado (por ejemplo, PBS-Tween 20), bloquear la membrana con anticuerpo primario (el anticuerpo de interés) diluido en tampón de bloqueo, lavar la membrana en tampón de lavado, bloquear la membrana con un anticuerpo secundario (que reconozca el anticuerpo primario, por ejemplo, un anticuerpo anti-humano) conjugado con un sustrato enzimático (por ejemplo, peroxidasa de rábano picante o fosfatasa alcalina) o moléculas radiactivas (por ejemplo, ^{32}P o ^{125}I) diluido en tampón de bloqueo, lavar la membrana en tampón de lavado y detectar la presencia del antígeno. Un experto en la materia estaría familiarizado con los parámetros que pueden modificarse para aumentar la señal detectada y para reducir la interferencia del fondo. Para una discusión adicional respecto a los protocolos de transferencia de Western véase, por ejemplo, Ausubel y col, eds, 1994, *Current Protocols in Molecular Biology*, Vol. I, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York en 10.8.1.

Los ELISA comprenden preparar un antígeno, revestir el pocillo de una placa de microtitulación de 96 pocillos con el antígeno, eliminar por lavado el antígeno que no se haya unido a los pocillos, añadir al anticuerpo de interés conjugado con un compuesto detectable, tal como un sustrato enzimático (por ejemplo, peroxidasa de rábano picante o fosfatasa alcalina) a los pocillos e incubar durante un período de tiempo, eliminar por lavado los anticuerpos no unidos o los anticuerpos unidos inespecíficamente y detectar la presencia de los anticuerpos unidos específicamente al antígeno que reviste el pocillo. En los ELISA, el anticuerpo de interés no tiene que estar conjugado con un compuesto detectable; en su lugar, puede añadirse al pocillo un segundo anticuerpo (que reconozca al anticuerpo de interés) conjugado con un compuesto detectable. Además, en lugar de revestir el pocillo con el antígeno, el anticuerpo puede revestirse en el pocillo. En este caso, la molécula detectable podría ser el antígeno conjugado con un compuesto detectable, tal como un sustrato enzimático (por ejemplo, peroxidasa de rábano picante o fosfatasa alcalina). Un experto en la materia estaría familiarizado con los parámetros que pueden modificarse para aumentar la señal detectada, así como otras variaciones de los ELISA conocidas en la técnica. Para una discusión adicional respecto a los ELISA véase, por ejemplo, Ausubel y col, eds, 1994, *Current Protocols in Molecular Biology*, Vol. I, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York en 11.2.1.

La afinidad de unión de un anticuerpo (incluyendo un scFv u otra molécula que comprende, o alternativamente consiste en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) a un antígeno y la velocidad de disociación de una interacción de antígeno-anticuerpo pueden determinarse mediante ensayos de unión competitiva. Un ejemplo de un ensayo de unión competitiva es un radioinmunoensayo que comprende la incubación de antígeno marcado (por ejemplo, ^3H o ^{125}I) con el anticuerpo de interés en presencia de cantidades crecientes de anticuerpo no marcado, y la detección del anticuerpo unido al antígeno marcado. La afinidad del anticuerpo que se describe en el presente documento por BLYS y las velocidades de disociación de la unión pueden determinarse a partir de los datos mediante un análisis de la representación de Scatchard. La competición con un segundo anticuerpo también puede determinarse usando radioinmunoensayos. En este caso, el BLYS se incuba con un anticuerpo que se describe en el presente documento conjugado con un compuesto marcado (por ejemplo, ^3H o ^{125}I) en presencia de cantidades crecientes de un segundo anticuerpo anti-BLYS no marcado.

Preferentemente, se usa el análisis cinético BIAcore para determinar las velocidades de asociación y disociación de la unión de anticuerpos (incluyendo un scFv u otra molécula que comprende, o alternativamente consiste en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) a BLYS, o fragmentos de BLYS. El análisis cinético BIAcore comprende analizar la unión y disociación de BLYS de microplacas con anticuerpos inmovilizados en su superficie, como se describe en detalle en los Ejemplos 6, 12, 17 y 18 a continuación.

Los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo scFv y otras moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) también pueden ensayarse para determinar su capacidad para inhibir, aumentar o no alterar significativamente la unión de BLYS a un receptor de BLYS (por ejemplo, TACI y BCMA) usando técnicas conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, células que expresan un receptor para BLYS (por ejemplo, las líneas tumorales de linfocitos B IM9, REH, células ARH-77, Namalwa y RPMI-8226, así como linfocitos B CD20+ periféricas) pueden ponerse en contacto con BLYS en presencia o ausencia de un anticuerpo, y puede medirse la capacidad del anticuerpo para inhibir, aumentar o no

alterar significativamente la unión de BLYS a las células. La unión de BLYS a las células puede medirse, por ejemplo, mediante citometría de flujo o un ensayo de centelleo. El BLYS o el anticuerpo pueden marcarse con un compuesto detectable tal como un marcador radiactivo (por ejemplo ^{32}P , ^{35}S y ^{125}I) o un marcador fluorescente (por ejemplo, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, ficoeritrina, ficocianina, alofococianina, o-ftaldehído y fluorescamina) para permitir la detección de una interacción entre BLYS y un receptor de BLYS y/o BLYS y un anticuerpo que se describe en el presente documento. Alternativamente, la capacidad de los anticuerpos que se describen en el presente documento para inhibir, aumentar o no alterar significativamente la unión de BLYS a un receptor de BLYS puede determinarse en ensayos sin células. Por ejemplo, BLYS nativo o recombinante (por ejemplo, que tiene la secuencia de aminoácidos de los aminoácidos 134-285 de la SEQ ID NO: 3228) o un fragmento del mismo puede ponerse en contacto con un anticuerpo, y puede determinarse la capacidad del anticuerpo para inhibir, aumentar o no alterar significativamente la unión de BLYS a un receptor de BLYS. Preferentemente, el anticuerpo se inmoviliza en un soporte sólido y BLYS, o un fragmento de BLYS, se marca con un compuesto detectable. Alternativamente, BLYS, o un fragmento de BLYS, se inmoviliza en un soporte sólido y el anticuerpo se marca con un compuesto detectable. El BLYS puede estar parcialmente o completamente purificado (por ejemplo, parcialmente o completamente libre de otros polipéptidos) o ser parte de un lisado celular. Además, el polipéptido de BLYS puede ser una proteína de fusión que comprende BLYS o una porción biológicamente activa del mismo y un dominio tal como un Fc de inmunoglobulina o glutatión-S-transferasa. Por ejemplo, los restos aminoacídicos 1-154 de TACI (número de acceso de GenBank AAC51790) o 1- 48 de BCMA (número de acceso de GenBank NP 001183) pueden fusionarse a la región Fe de una molécula de IgG y usarse en un ensayo sin células para determinar la capacidad de los anticuerpos de la presente invención para inhibir, aumentar o no alterar significativamente la unión de BLYS a un receptor de BLYS. Alternativamente, el BLYS puede biotinilarse usando técnicas bien conocidas por los expertos en la materia (por ejemplo, kit de biotinylación, Pierce Chemicals; Rockford, IL).

Los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo scFv u otras moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) también pueden ensayarse para determinar su capacidad para inhibir, estimular o no alterar significativamente la proliferación de linfocitos B inducida por BLYS, usando técnicas conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, la proliferación de linfocitos B puede ensayarse mediante ensayos de incorporación de ^3H -timidina y recuentos de células con azul tripán (véase, por ejemplo, Moore y col., Science 285: 260- 263 (1999)). Además, los anticuerpos que se describen en el presente documento, o fragmentos o variantes de los mismos, pueden ensayarse para determinar su capacidad para bloquear, estimular o no alterar significativamente la activación inducida por BLYS de moléculas de señalización celular y factores de transcripción tales como el modulador de calcio y el ligando de ciclofilina ("CAML"), calcineurina, factor nuclear de factor de transcripción de células T activadas ("NF- AT"), factor nuclear kappa B ("NF-kappa B") y AP-1 usando técnicas conocidas por los expertos en la materia (véase, por ejemplo, von Bulow y Bram, Science 278: 138-141(1997)) . Por ejemplo, la actividad de NF- AT puede determinarse por ensayos de desplazamiento de la electromovilidad en gel, por detección de la expresión de una proteína que se sepa que está regulada por NF-AT (por ejemplo, expresión de IL- 2), por detección de la inducción de un gen indicador (por ejemplo, un elemento regulador de NF-AT unido operativamente a un ácido nucleico que codifica un marcador detectable tal como luciferasa, beta- galactosidasa o cloranfenicol acetiltransferasa (CAT)) o por detección de una respuesta celular (por ejemplo, diferenciación celular o proliferación celular).

Los anticuerpos que se describen en el presente documento, o fragmentos o variantes de los mismos, también pueden ensayarse para determinar su capacidad para neutralizar, aumentar o no alterar significativamente la actividad de BLYS. Por ejemplo, los anticuerpos o fragmentos o variantes de los mismos pueden ensayarse de forma rutinaria para determinar su capacidad para inhibir la unión de BLYS a células que expresan el receptor de BLYS (véase el Ejemplo 3 a continuación).

45 **Selección y Exploración de Anticuerpos que se Unen Inmunoespecíficamente a BLYS Soluble**

Los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo scFv y otras moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) pueden explorarse en una diversidad de ensayos para identificar aquellos anticuerpos que se unen inmunoespecíficamente a la forma soluble de BLYS. En un ensayo particular, los anticuerpos que se unen a la forma soluble biotinilada de BLYS en solución se capturan sobre perlas magnéticas revestidas con estreptavidina. Este ensayo puede aplicarse relativamente para identificar anticuerpos que se describen en el presente documento que neutralizan y/o se unen a BLYS. Además, los anticuerpos pueden ensayarse en ensayos de neutralización descritos en el presente documento o conocidos de otro modo en la técnica (véase el Ejemplo 3 a continuación). Por ejemplo, los anticuerpos pueden ensayarse para determinar su capacidad para inhibir la unión de BLYS soluble (por ejemplo, BLYS biotinilado) a células IM9. En este ensayo, el BLYS soluble marcado (por ejemplo, BLYS biotinilado) se incuba con anticuerpos anti-BLYS candidatos para permitir la formación de complejos de BLYS-anticuerpo anti-BLYS. Después de la incubación, una alícuota de la muestra de BLYS-anticuerpo anti-BLYS se añade a células IM9. La unión de BLYS soluble puede determinarse usando procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la unión de BLYS biotinilado a células IM9 puede detectarse usando un fluorímetro después de la adición de estreptavidina-delfia. Se detecta el BLYS biotinilado que, si no está unido por anticuerpos que neutralizan a BLYS, se une a las células. Por lo tanto, un anticuerpo que disminuye la cantidad de bio- BLYS que se une a células IM9 (respecto a una muestra de control en la que BLYS se ha preincubado con un anticuerpo irrelevante o sin anticuerpo en absoluto) se identifica como uno que se une a y neutraliza la forma soluble de BLYS. En otro ensayo, los anticuerpos se exploran usando ELISA para determinar

aquellos anticuerpos que se unen a BLYS soluble biotinilado pero no se unen a BLYS unido a membrana tal como, por ejemplo, BLYS en membranas de células U937 (véanse los Ejemplos 2 y 9 a continuación). En estos ensayos, el BLYS soluble (por ejemplo, BLYS biotinilado) y el BLYS unido a membrana (por ejemplo, en membranas de U937) se incuban en muestras separadas con los mismos anticuerpos, y aquellos anticuerpos que se unen al BLYS soluble (BLYS biotinilado) pero no a BLYS unido a membrana (por ejemplo, en membranas de U937) se capturan y se identifican.

Los anticuerpos que se describen en la presente memoria (incluyendo scFv y otras moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) pueden ensayarse para identificar aquellos anticuerpos que no muestren reactividad cruzada con APRIL, endoquina-alfa, VEGI, TRAIL, TNF-alfa, TNF-beta, Fas-L, LIGHT y PBS (véase el Ejemplo 4 a continuación). Los anticuerpos también pueden ensayarse para determinar su afinidad por BLYS usando, por ejemplo, un análisis de BIAcore (véanse los Ejemplos 6, 12, 17 y 18 a continuación). Los anticuerpos también pueden ensayarse para determinar su capacidad para estimular, inhibir o no alterar la producción de inmunoglobulina y/o la proliferación de linfocitos B inducidas por BLYS usando técnicas conocidas por los expertos en la materia. Por ejemplo, linfocitos B humanas, BLYS y anticuerpos pueden incubarse juntos en placas de 96 pocillos y puede medirse la incorporación de ³H-timidina usando un contador de centelleo.

Selección y Exploración de Anticuerpos que se Unen Inmunoespecíficamente a BLYS Unido a Membrana

Los anticuerpos que se describen en la presente memoria (incluyendo scFv y otras moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) pueden explorarse en una diversidad de ensayos para identificar aquellos anticuerpos que se unen inmunoespecíficamente a la forma unida a membrana de BLYS. En un ensayo particular, los anticuerpos que se unen a BLYS en membranas de U937 o BLYS marcado con histidina inmovilizado se capturan. Otras líneas celulares que expresan BLYS que podrían ser útiles para ensayar la unión de anticuerpo a la forma unida a membrana de BLYS incluyen las células K-562, HL-60 y THP-1. En otro ensayo, los anticuerpos se exploran usando ELISA para determinar aquellos anticuerpos (o fragmentos de anticuerpo o variantes) que se unen a BLYS en membranas de U937 o a BLYS marcado con histidina. En este ensayo, los anticuerpos se añaden a placas de 96 pocillos revestidas con membranas de U937 o BLYS marcado con histidina, y aquellos anticuerpos o fragmentos de anticuerpo o variantes que se unen a las membranas de U937 o a BLYS marcado con histidina se capturan. En otro ensayo, los anticuerpos se exploran usando ELISA para determinar aquellos anticuerpos (o fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) que no se unen a BLYS biotinilado (BLYS soluble) pero se unen a BLYS unido a membrana, tal como, por ejemplo, el de membranas de células U937 (véase el Ejemplo 2 a continuación). En estos ensayos, se incuban BLYS soluble (por ejemplo, BLYS biotinilado) y BLYS unido a membrana (por ejemplo, en membranas de U937) en muestras separadas con los mismos anticuerpos (o fragmentos de anticuerpo o variantes), y aquellos anticuerpos (o fragmentos de anticuerpo o variantes) que no se unen al BLYS soluble (BLYS biotinilado) pero se unen al BLYS unido a membrana (por ejemplo, en membranas de U937) se capturan y se identifican. En otros ensayos, los anticuerpos se exploran usando ELISA para determinar cuáles de los anticuerpos (o fragmentos de anticuerpo o variantes) que se unen a BLYS marcado con histidina o membranas de células U937 no muestran reactividad cruzada con APRIL, endoquina-alfa, VEGI, TRAIL, TNF-alfa, TNF-beta, Fas-L, LIGHT y PBS (véase el Ejemplo 4 a continuación). También pueden usarse ELISA para determinar cuáles de los anticuerpos (o fragmentos de anticuerpo o variantes) que se unen a BLYS marcado con histidina o membranas de células U937 se unen a BLYS en presencia de TNF-alfa (véase el Ejemplo 4 a continuación). También pueden ensayarse anticuerpos o fragmentos o variantes de los mismos que se unen inmunoespecíficamente a la forma unida a membrana de BLYS para determinar su afinidad por BLYS marcado con histidina, usando un análisis de BIAcore de alto rendimiento (véase el Ejemplo 14 a continuación).

Además, los anticuerpos que se describen en el presente documento pueden explorarse frente a células modificadas por ingeniería genética para que expresen una forma "no escindible" de BLYS, para determinar su especificidad por la forma unida a membrana de BLYS. Las mutaciones en BLYS que pueden conseguir este resultado incluyen, pero sin limitación, la mutación o delección de los restos aminoácidos Lys-132 y/o Arg-133 de la secuencia de BLYS mostrada en la SEQ ID NO: 3228. Una mutagénesis típica podría incluir la mutación de uno o ambos restos de Lys-132 o Arg-133 a restos de alanina. Las células que expresan dicha forma "no escindible" de BLYS proporcionan un reactivo importante para usar en el ensayo de la capacidad de anticuerpos para unirse a la forma de unida a membrana de BLYS.

Selección y Exploración de Anticuerpos que se Unen Inmunoespecíficamente a BLYS Soluble y BLYS unido a Membrana

Los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo scFv y otras moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes) pueden explorarse en una diversidad de ensayos para identificar aquellos anticuerpos o fragmentos de anticuerpo o variantes que se unen inmunoespecíficamente a la forma soluble y a la forma unida a membrana de BLYS. En un ensayo particular, los anticuerpos que se unen a BLYS inmovilizado se capturan. En otro ensayo, los anticuerpos se exploran usando ELISA para aquellos anticuerpos (o fragmentos de anticuerpo o variantes) que inhiben la unión de BLYS soluble (por ejemplo, bio-BLYS soluble) a células IM-9 como se ha descrito anteriormente. En otros ensayos, los anticuerpos se exploran usando ELISA para aquellos anticuerpos que se unen a membranas de células U937. Además, pueden

realizarse ensayos de ELISA adicionales usando procedimientos conocidos en la técnica para determinar qué anticuerpos no muestran reactividad cruzada con APRIL, endoquina-alfa, VEGI, TRAIL, TNF-alfa, TNF-beta, Fas-L, LIGHT y PBS, o aquellos anticuerpos que se unen a BLYS en presencia de TNF-alfa (véase el Ejemplo 4 a continuación). Los anticuerpos pueden ensayarse en ensayos de neutralización usando técnicas descritas en el presente documento o conocidas de otro modo en la técnica. Los anticuerpos que se unen inmuno-específicamente a las formas soluble y unida a membrana de BLYS también pueden ensayarse para determinar su afinidad por BLYS usando un análisis de BIAcore de alto rendimiento.

Conjugados de Anticuerpos

La presente memoria descriptiva describe anticuerpos (incluyendo scFv y otras moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) fusionados recombinantemente o conjugados químicamente (incluyendo conjugaciones tanto covalentes como no covalentes) con un polipéptido heterólogo (o porción del mismo, preferentemente con al menos 10, al menos 20, al menos 30, al menos 40, al menos 50, al menos 60, al menos 70, al menos 80, al menos 90 o al menos 100 aminoácidos del polipéptido) para generar proteínas de fusión. La fusión no tiene que ser necesariamente directa, sino que puede producirse a través de secuencias enlazadoras. Por ejemplo, los anticuerpos que se describen en el presente documento pueden usarse para dirigir polipéptidos heterólogos a tipos celulares particulares (por ejemplo, células del linaje monocítico y linfocitos B) *in vitro* o *in vivo*, por fusión o conjugación de los polipéptidos heterólogos con anticuerpos que se describen en el presente documento que son específicos para antígenos de superficie celular particulares (por ejemplo, BLYS unido a membrana en células de linaje monocítico), o que se unen a antígenos que se unen a receptores de superficie celular particulares (por ejemplo, TACI y/o BCMA localizados en linfocitos B). Los anticuerpos fusionados o conjugados con polipéptidos heterólogos también pueden usarse en inmunoensayos *in vitro* y procedimientos de purificación que usan procedimientos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Harbor y col., anteriormente, y publicación PCT WO 93/21232; documento EP 439.095; Naramura y col., Immunol. Lett. 3 9:91 - 99 (1994); Patente de Estados Unidos 5.474.981; Gillies y col., PNAS 89:1428-1432 (1992); Fell y col., J. Immunol. 146:2446-2452 (1991).

En un aspecto específico, una proteína de fusión comprende un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos de uno cualquiera de los dominios VH mencionados en la Tabla 1, y un polipéptido heterólogo. En otro aspecto específico, una proteína de fusión comprende un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las CDR1 de VH mencionadas en la Tabla 1, y un polipéptido heterólogo. En otro aspecto específico, una proteína de fusión comprende un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las CDR2 de VH mencionadas en la Tabla 1, y un polipéptido heterólogo. Preferentemente, una proteína de fusión comprende un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las CDR3 de VH mencionadas en la Tabla 1 (es decir, SEQ ID NO: 2129-3227), y un polipéptido heterólogo.

En otro aspecto específico, una proteína de fusión comprende un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de uno cualquiera de los dominios VL mencionados en la Tabla 1, y un polipéptido heterólogo. En otro aspecto específico, una proteína de fusión comprende un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las CDR1 de VL mencionadas en la Tabla 1, y un polipéptido heterólogo. En otro aspecto específico, una proteína de fusión comprende un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las CDR2 de VL mencionadas en la Tabla 1, y un polipéptido heterólogo. Preferentemente, una proteína de fusión comprende un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las CDR3 de VL mencionadas en la Tabla 1, y un polipéptido heterólogo.

En otro aspecto específico, una proteína de fusión comprende un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de uno cualquiera de los dominios VH mencionados en la Tabla 1 y uno o más dominios VL mencionados en la Tabla 1, y un polipéptido heterólogo. En otro aspecto específico, una proteína de fusión comprende un polipéptido que tiene la secuencia de aminoácidos de una cualquiera de las CDR de VH mencionadas en la Tabla 1 y una cualquiera de las CDR de VL mencionadas en la Tabla 1, y un polipéptido heterólogo.

La presente memoria descriptiva describe además composiciones que comprenden, o alternativamente consisten en polipéptidos heterólogos fusionados o conjugados con fragmentos de anticuerpo. Por ejemplo, los polipéptidos heterólogos pueden fusionarse o conjugarse con un fragmento Fab, fragmento Fd, fragmento Fv, fragmento F(ab)₂ o una porción de los mismos. Se conocen en la técnica procedimientos para fusionar o conjugar polipéptidos con porciones de anticuerpo. Véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N.º 5.336.603; 5.622.929; 5.359.046; 5.349.053; 5.447.851; 5.112.946; EP 307.434; EP 367.166; publicaciones PCT WO 96/04388; WO 91/06570; Ashkenazi y col., Proc. Natl. Acad. Sei. EE.UU. 88: 10535-10539 (1991); Zheng y col., J. Immunol. 154:5590-5600 (1995); y Vil y col., Proc. Natl. Acad. Sei. EE.UU 89:11337-11341 (1992).

Las proteínas de fusión adicionales que se describen en el presente documento pueden generarse por medio de las técnicas de barajado de genes, barajado de motivos, barajado de exones y/o barajado de codones (denominadas en conjunto "barajado de ADN"). El barajado de ADN puede emplearse para modular las actividades de anticuerpos (incluyendo scFv y otras moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos), pudiendo usarse dichos procedimientos para generar anticuerpos con una actividad alterada (por ejemplo, anticuerpos con mayores afinidades y menores velocidades de disociación). Véanse, en

general, las Patentes de Estados Unidos N.º 5.605.793; 5.811.238; 5.830.721; 5.834.252 y 5.837.458, y Patten y col., Curr. Opin. Biotechnol. 8:724-33 (1997); Harayama, Trends Biotechnol. 16(2):76-82 (1998); Hansson, y col., J. Mol. Biol. 287:265-76 (1999); y Lorenzo y Blasco, Biotechniques 24(2):308-13 (1998). Los polinucleótidos que codifican anticuerpos que se describen en el presente documento pueden alterarse sometiendo a mutagénesis aleatoria mediante PCR propensa a error, inserción de nucleótidos aleatoria u otros procedimientos antes de la recombinación. Una o más porciones de un polinucleótido que codifica un anticuerpo, uniéndose dichas porciones inmunoespecíficamente a BLYS, pueden recombinarse con uno o más componentes, motivos, secciones, partes, dominios, fragmentos, etc. de una o más moléculas heterólogas.

Además, los anticuerpos de la presente invención (incluyendo scFv y otras moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) pueden fusionarse con secuencias marcadoras, tales como polipéptidos, para facilitar la purificación. Preferentemente, la secuencia de aminoácidos marcadora es un polipéptido de hexa-histidina, tal como la etiqueta proporcionada en un vector pQE (QIAGEN, Inc., 9259 Eton Avenue, Chatsworth, CA, 91311), entre otras, muchas de las cuales están disponibles en el mercado. Como se describe en Gentz y col., Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU. 86:821-824 (1989), por ejemplo, la hexa-histidina proporciona una purificación conveniente de la proteína de fusión. Otras etiquetas peptídicas útiles para la purificación incluyen, pero sin limitación, la etiqueta de hemaglutinina "HA", que corresponde a un epítipo derivado de la proteína hemaglutinina de influenza (Wilson y col., Cell 37:767 (1984)) y la etiqueta "flag" (DYKDDDDK, (SEQ ID NO: 3238) Stratagene, La Jolla, CA).

La presente memoria descriptiva describe además anticuerpos (incluyendo scFv y otras moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) conjugados con un agente de diagnóstico o terapéutico. Los anticuerpos pueden usarse de forma diagnóstica para, por ejemplo, controlar o pronosticar el desarrollo o la progresión de un tumor como parte de un procedimiento de ensayo clínico, por ejemplo, para determinar la eficacia de un régimen de tratamiento dado. La detección puede facilitarse por acoplamiento del anticuerpo a una sustancia detectable. Los ejemplos de sustancias detectables incluyen, pero sin limitación, diversas enzimas, grupos prostéticos, materiales fluorescentes, materiales luminiscentes, materiales bioluminiscentes, materiales radiactivos, metales emisores de positrones usando diversas tomografías por emisión de positrones, e iones metálicos paramagnéticos no radiactivos. La sustancia detectable puede acoplarse o conjugarse directamente con el anticuerpo, o indirectamente a través de un intermedio (tal como, por ejemplo, un enlazador conocido en la técnica) usando procedimientos conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N.º 4.741.900 para iones metálicos que pueden conjugarse con anticuerpos para su uso como diagnóstico de acuerdo con la presente memoria descriptiva. Los ejemplos de enzimas adecuadas incluyen, pero sin limitación, peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina, beta-galactosidasa o acetilcolinesterasa; los ejemplos de complejos de grupos prostéticos adecuados incluyen, pero sin limitación, estreptavidina/biotina y avidina/biotina; los ejemplos de materiales fluorescentes adecuados incluyen, pero sin limitación, umbeliferona, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, diclorotriazinilamina fluoresceína, cloruro de dansilo o ficoeritrina; un ejemplo de un material luminiscente incluye, pero sin limitación, luminol; los ejemplos de materiales bioluminiscentes incluyen, pero sin limitación, luciferasa, luciferina y aequorina; y los ejemplos de material radiactivo adecuado incluyen, pero sin limitación, yodo (¹³¹I, ¹²⁵I, ¹²³I, ¹²¹I), carbono (¹⁴C), azufre (³⁵S), tritio (³H), indio (^{115m}In, ^{113m}In, ¹¹²In, ¹¹¹In) y tecnecio (^{99m}Tc, ^{99m}Tc), talio (²⁰¹Tl), galio (⁶⁸Ga, ⁶⁷Ga), paladio (¹⁰³Pd), molibdeno (⁹⁹Mo), xenón (¹³³Xe), flúor (¹⁸F), ¹⁵³Sm, ¹⁷⁷Lu, ¹⁵⁹Gd, ¹⁴⁹Pm, ¹⁴⁰La, ¹⁷⁵Yb, ¹⁶⁶Ho, ⁹⁰Y, ⁴⁷Sc, ¹⁸⁶Re, ¹⁸⁸Re, ¹⁴²Pr, ¹⁰⁵Rh, ⁹⁷Ru, ⁶⁸Ge, ⁵⁷Co, ⁶⁵Zn, ⁸⁵Sr, ³²P, ¹⁵³Gd, ¹⁶⁹Yb, ⁵¹Cr, ⁵⁴Mn, ¹⁷⁵Se, ¹¹³Sn y ¹¹⁷Tin.

Además, un anticuerpo que se describe en el presente documento (incluyendo un scFv u otra molécula que comprende, o alternativamente consiste en fragmentos de anticuerpos o variantes de los mismos) puede conjugarse con un resto terapéutico tal como una citotoxina, por ejemplo, un agente citostático o citocida, un agente terapéutico o un ion metálico radiactivo, por ejemplo, emisores de alfa tales como, por ejemplo, ²¹³Bi. En aspectos específicos, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a quelantes macrocíclicos útiles para conjugar iones radiometálicos incluyendo, pero sin limitación, ¹¹¹In, ¹⁷⁷Lu, ⁹⁰Y, ¹⁶⁶Ho y ¹⁵³Sm, con polipéptidos. Preferentemente, el ion radiometálico asociado con los quelantes macrocíclicos unidos a anticuerpos de la presente invención es ¹¹¹In. Preferentemente, el ion radiometálico asociado con los quelantes macrocíclicos unidos a anticuerpos de la presente invención es ⁹⁰Y. Específicamente, el quelante macrocíclico es ácido 1,4,7, 10-tetraazaciclododecano- N, N',N'',N'''-tetraacético (DOTA). Específicamente, el DOTA se une al anticuerpo de la presente invención mediante una molécula enlazadora. Los ejemplos de moléculas enlazadoras útiles para conjugar el DOTA con un polipéptido se conocen comúnmente en la técnica —véase, por ejemplo, DeNardo y col., Clin Cancer Res. 4(10): 2483-90, 1998; Peterson y col., Bioconjug. Chem. 10(4):553-7, 1999; y Zimmerman y col., Nucl. Med. Biol. 26(8): 943-50, 1999.

Una citotoxina o agente citotóxico incluye cualquier agente que es perjudicial para células, e incluye moléculas tales como toxinas moleculares pequeñas y toxinas enzimáticamente activas de origen bacteriano, fúngico, vegetal o animal, o fragmentos de las mismas. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación paclitaxol, citochalasin B, gramicidina D, bromuro de etidio, emetina, mitomicina, epóxido (VP- 16), tenopósido, vincristina, vinblastina, colchicina, doxorubicina, daunorubicina, dihidroxi antracino diona, mitoxantrona, mitramicina, actinomicina D, 1-deshidrotestosterona, glucocorticoides, procaína, tetracaína, lidocaína, propranolol, timidina quinasa, endonucleasa, ARNasa y puromicina y fragmentos, variantes u homólogos de las mismas. Los agentes terapéuticos incluyen, pero sin limitación, antimetabolitos (por ejemplo, metotrexato, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, citarabina, 5-fluorouracil

decarbazona), agentes alquilantes (por ejemplo, mecloretamina, tioepa clorambucilo, melfalán, carmustina (BSNU) y lomustina (CCNU), ciclofosfamida, busulfán, dibromomanitol, estreptozotocina, mitomicina C y cisdiclorodiamina de platino (II) (DDP) cisplatino), antraciclina (por ejemplo, daunorubicina (antiguamente daunomicina) y doxorubicina), antibióticos (por ejemplo, dactinomicina (antiguamente actinomicina), bleomicina, mitramicina, y antramicina (AMC)) y agentes antimetabólicos (por ejemplo, vincristina y vinblastina), improsulfán, piposulfán, benzodopa, carbocouona, meturedopa, uredopa, altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietileno fosforamida trimetilolmelamina, clornafazina, ciclofosfamida, estramustina, ifosfamida, novembiquina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo, clorozotocina, fotemustina, nimustina, ranimustina, aclacinomisinas, azaserina, cactinomicina, caliqueamicina, carabicina, carminomicina, carzinofilina, cromomicinas, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, epirubicina, esorubicina, idarubicina, marcelomicina, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina, denopterina, pteropterina, trimetrexato, fludarabina, tiamiprina, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, didesoxiuridina, doxifluridina, enocitabina, floxuridina, 5- FU, calusterona, propionato de dromostanolona, epitioestanol, mepitiostano, testolactona, aminoglutetimida, mitotano, trilostano, ácido frolinico, aceglatona, glucósido de adofosfamida, ácido aminolevulínico, amsacrina, bestrabucilo, bisantreno, edatraxato, defofamina, dernecolcina, diazicouona, elfornitina, acetato de eliptinio, etoglúcido, nitrato de galio, hidroxiourea, lentinán, lonidamina, mitoguazona, mopidamol, nitracrina, pentostatina, fenamet, pirarubicina, ácido podofilínico, 2-etilhidrazida, procarbazona, PSKO, razoxano, sizofirán, espirogermanio, ácido tenuazónico, triazicuona, 2,2',2"-triclorotrietilamina, uretano, vindesina, dacarbazona, manomustina, mitobronitol, mitolactol, pipobromano, gacitosina, arabinósido ("Ara-C"), taxoides, por ejemplo, paclitaxel (TAXOI", Bristol-Miers Squibb Oncology, Princeton, NJ) doxetaxel (TAXOTERE", Rhône-Poulenc Rorer, Antony, Francia), gemcitabina, ifosfamida, vinorelbina, navelbina, novantrona, tenipósido, aminopterina, xeloda, ibandronato, CPT-11, inhibidor de la topoisomerasa RFS 2000, difluorometilmitina (DM-FO), ácido retinoico, esperamicinas, capecitabina y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. También se incluyen en esta definición agentes antihormonales que actúan regulando o inhibiendo la acción hormonal en tumores, tales como antiestrógenos que incluyen, por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, 4(5)-imidazoles inhibidores de la aromasa, 4 hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona, toremifeno (Fareston), y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Los procedimientos conocidos en la técnica pueden aplicarse a anticuerpos marcadores que se describen en el presente documento. Dichas técnicas incluyen, pero sin limitación, el uso de agentes de conjugación bifuncionales (véanse, por ejemplo, las Patentes de Estados Unidos N.º 5.756.065; 5.714.631; 5.696.239; 5.652.361; 5.505.931; 5.489.425; 5.435.990; 5.428.139; 5.342.604; 5.274.119; 4.994.560; y 5.808.003) y reacciones de acoplamiento directo (por ejemplo, reacción de Bolton-Hunter y Cloramina-T).

Los anticuerpos que se describen en el presente documento que son conjugados pueden usarse para modificar una respuesta biológica dada, y el agente terapéutico o resto farmacológico no debe interpretarse como limitado a los agentes químicos terapéuticos clásicos. Por ejemplo, el resto farmacológico puede ser una proteína o polipéptido que posea una actividad biológica deseada. Dichas proteínas pueden incluir, pero sin limitación, por ejemplo, una toxina tal como abrina, ricina A, toxina alfa, exotoxina de Pseudomonas o toxina de difteria, saporina, momordina, gelonina, proteína antiviral del ombú, alfa-sarcina y toxina colérica; una proteína tal como factor de necrosis tumoral, interferón alfa, interferón beta, factor de crecimiento nervioso, factor de crecimiento derivado de plaquetas, activador de plasminógeno tisular, un agente apoptótico, por ejemplo, TNF-alfa, TNF- beta, AIM I (véase la Publicación Internacional N.º WO 97/33899), AIM II (véase la Publicación Internacional N.º WO 97/34911), Ligando Fas (Takahashi y col., Int. Immunol., 6: 1567-1574 (1994)), VEGF (véase la Publicación Internacional N.º WO 99/23105), un agente trombotico y un agente antiangiogénico, por ejemplo, angiostatina o endostatina; o modificadores de la respuesta biológica tales como, por ejemplo, linfocinas, interleucina-1 (IL-1), interleucina-2 (IL-2), interleucina-6 (IL-6), factor estimulante de colonias de granulocitos- macrófagos (GM-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) u otros factores de crecimiento.

Los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo scFv y otras moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) también pueden unirse a soportes sólidos, que son particularmente útiles para inmunoensayos o para la purificación del antígeno diana. Dichos soportes sólidos incluyen, pero sin limitación, vidrio, celulosa, poli(acrilamida), nylon, poliestireno, cloruro de polivinilo o polipropileno.

Se conocen bien técnicas para conjugar un resto terapéutico con anticuerpos, véase, por ejemplo, Arnon y col., "Monoclonal Antibodies For Immunotargeting Of Drugs In Cancer Therapy", en Monoclonal Antibodies And Cancer Therapy, Reisfeld y col. (eds.), págs. 243-56 (Alan R. Liss, Inc. 1985); Hellstrom y col., "Antibodies For Drug Delivery", en Controlled Drug Delivery (2ª Ed.), Robinson y col. (eds.), págs. 623-53 (Marcel Dekker, Inc. 1987); Thorpe, "Antibody Carriers Of Cytotoxic Agents In Cancer Therapy: A Review", en Monoclonal Antibodies '84: Biological And Clinical Applications, Pinchera y col. (eds.), págs. 475-506 (1985); "Analysis, Results, And Future Prospective Of The Therapeutic Use Of Radiolabeled Antibody In Cancer Therapy", en Monoclonal Antibodies For Cancer Detection And Therapy, Baldwin y col. (eds.), págs. 303-16 (Academic Press 1985), y Thorpe y col., "The Preparation And Cytotoxic Properties Of Antibody-Toxin Conjugates", Immunol. Rev. 62: 119-58 (1982).

Alternativamente, un anticuerpo que se describe en la presente memoria puede conjugarse con un segundo

anticuerpo para formar un heteroconjugado de anticuerpo, como se describe por Segal en la Patente de Estados Unidos N.º 4.676.980.

5 Un anticuerpo que se describe en el presente documento (incluyendo un scFv y otra molécula que comprende, o alternativamente consiste en un fragmento de anticuerpo o variante del mismo) con o sin un resto terapéutico conjugado con el mismo, administrado en solitario o en combinación con un factor o factores citotóxicos y/o una citocina o citocinas, puede usarse como producto terapéutico.

Uso de Anticuerpos para Mapeo de Epitopos

10 La presente memoria descriptiva describe anticuerpos (incluyendo scFv y otras moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo variantes de los mismos) que pueden usarse para identificar epítomos de BLYS. En particular, los anticuerpos de la presente invención pueden usarse para identificar epítomos de BLYS humano (SEQ ID NO: 3228 y/o 3229) o BLYS expresado en monocitos humanos; BLYS murino (SEQ ID NO: 3230 y/o 3231) o BLYS expresado en monocitos murinos; BLYS de rata (las formas solubles que se proporcionan en las SEQ ID NO: 3232, 3233, 3234 y/o 3235 o en una forma asociada a membrana, por ejemplo, en la superficie de monocitos de rata); o BLYS de mono (por ejemplo, los polipéptidos de BLYS de mono de las SEQ ID NO: 3236 y/o 15 3237, la forma soluble de BLYS de mono, o BLYS expresado en monocitos de mono) usando técnicas descritas en el presente documento o conocidas de otro modo en la técnica. Los fragmentos que funcionan como epítomos pueden producirse por cualquier medio convencional (véase, por ejemplo, Houghten, Proc. Natl. Acad. Sei. EE.UU. 82: 5131-5135 (1985), descrito adicionalmente en la Patente de Estados Unidos N.º 4.631.211).

Usos Diagnósticos de Anticuerpos

20 Los anticuerpos marcados que se describen en el presente documento (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) que se unen específicamente a BLYS puede usarse con fines de diagnóstico para detectar, diagnosticar, pronosticar o controlar enfermedades y/o trastornos asociados con la expresión y/o actividad aberrante de BLYS o receptor de BLYS. La memoria descriptiva describe la detección de la expresión aberrante de BLYS, que comprende: (a) ensayar la expresión de BLYS en una muestra biológica de un individuo usando uno o más anticuerpos que se describen en el presente documento, que se unen inespecíficamente a BLYS; y (b) comparar el nivel de BLYS con un nivel patrón de BLYS, por ejemplo, en muestras biológicas normales, por lo que un aumento o disminución en el nivel ensayado de BLYS en comparación con el nivel patrón de BLYS es indicativo de una expresión aberrante.

30 Por "muestra biológica" se entiende cualquier fluido y/o célula obtenida de un individuo, fluido corporal, tejido corporal, célula corporal, línea celular, cultivo de tejido u otra fuente que pueda contener proteína o ARNm de BLYS. Los fluidos corporales incluyen, pero sin limitación, sueros, plasma, orina, líquido sinovial, líquido espinal, saliva y moco. Las muestras de tejido pueden tomarse de prácticamente cualquier tejido del cuerpo. Las muestras de tejido también pueden obtenerse de material de autopsia. Se conocen bien en la técnica procedimientos para obtener biopsias de tejido y fluidos corporales de mamíferos. Cuando la muestra biológica va a incluir a ARNm, una biopsia de tejido es la fuente preferida.

35 La memoria descriptiva también describe la detección de la expresión aberrante de receptor de BLYS, que comprende (a) ensayar la expresión de receptor de BLYS en una muestra biológica de un individuo usando uno o más anticuerpos o fragmentos o variantes de los mismos, que se unen inespecíficamente solo a BLYS soluble, pero que no inhiben la unión de BLYS/receptor de BLYS. Dicho anticuerpo, a modo de ejemplo que no debe interpretarse como limitante, sería uno que fuera capaz de capturar un BLYS biotinilado a partir de una solución (véase el Ejemplo 8), pero que no impediría la unión de BLYS a células IM-9 (véase el Ejemplo 3); y (b) comparar el nivel de receptor de BLYS con un nivel patrón de receptor de BLYS, por ejemplo, en muestras de células o tejidos normales, por lo que un aumento o disminución en el nivel ensayado de receptor de BLYS en comparación con el nivel patrón de receptor de BLYS es indicativo de una expresión aberrante.

45 Los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) que se unen específicamente a BLYS pueden usarse con fines de diagnóstico para detectar, diagnosticar, pronosticar o controlar enfermedades autoinmunes y/o inmunodeficiencias, y/o enfermedades o afecciones asociadas con las mismas. La memoria descriptiva describe la detección de una expresión aberrante de BLYS, que comprende: (a) ensayar la expresión de BLYS en una muestra biológica de un individuo usando uno o más anticuerpos que se describen en el presente documento que se unen inespecíficamente a BLYS; y (b) comparar el nivel de BLYS con un nivel patrón de BLYS, por ejemplo, en muestras biológicas normales, por lo que un aumento o disminución en el nivel ensayado de BLYS en comparación con el nivel patrón de BLYS es indicativo de un trastorno o enfermedad autoinmune y/o de una inmunodeficiencia. Específicamente, un aumento en el nivel ensayado de BLYS es indicativo de una enfermedad o trastorno autoinmune. También específicamente, una disminución en el nivel ensayado de BLYS es indicativa de una inmunodeficiencia.

Los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) que se unen específicamente a

BLYS, pero que no inhiben la unión de BLYS/receptor de BLYS, pueden usarse con fines de diagnóstico para detectar, diagnosticar, pronosticar o controlar enfermedades autoinmunes y/o inmunodeficiencias, y/o enfermedades o afecciones asociadas con las mismas. La memoria descriptiva describe la detección de una expresión aberrante de receptor de BLYS que comprende: (a) ensayar la expresión de receptor de BLYS en una muestra biológica de un individuo usando uno o más anticuerpos que se describen en el presente documento que se unen inmunoespecíficamente a BLYS; y (b) comparar el nivel de receptor de BLYS con un nivel patrón de receptor de BLYS, por ejemplo, en muestras biológicas normales, por lo que un aumento o disminución en el nivel ensayado de receptor de BLYS en comparación con el nivel patrón de receptor de BLYS es indicativo de una enfermedad o trastorno autoinmune y/o una inmunodeficiencia. Específicamente, un aumento en el nivel ensayado de receptor de BLYS es indicativo de una enfermedad o trastorno autoinmune. También específicamente, una disminución en el nivel ensayado de receptor de BLYS es indicativa de una inmunodeficiencia.

Los trastornos, enfermedades o afecciones autoinmunes que pueden detectarse, diagnosticarse, pronosticarse o controlarse usando los anticuerpos que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia neonatal autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, neutropenia autoinmune, autoinmunitopenia, anemia hemolítica, síndrome antifosfolipídico, dermatitis, enteropatía sensible a gluten, encefalomielitis alérgica, miocarditis, policondritis recidivante, cardiopatía reumática, glomerulonefritis (por ejemplo, nefropatía por IgA), Esclerosis Múltiple, Neuritis, Uveítis Oftalmia, poli endocrinopatías, Púrpura (por ejemplo, púrpura de Henloch- Schoenlein) , Enfermedad de Reiter, Síndrome del Hombre Rígido, Inflamación Pulmonar Autoinmune, miocarditis, glomerulonefritis por IgA, enfermedad por depósitos densos, cardiopatía reumática, Síndrome de Guillain-Barre, diabetes melitus (por ejemplo, diabetes melitus Tipo I o diabetes melitus insulino dependiente), diabetes de inicio juvenil y enfermedad ocular inflamatoria autoinmune, tiroiditis autoinmune, hipotiroidismo (es decir, tiroiditis de Hashimoto), lupus eritematoso sistémico, lupus discoideo, síndrome de Goodpasture, Pénfigo, autoinmunitades contra receptores tales como, por ejemplo, (a) Enfermedad de Graves, (b) Miastenia Grave y (c) resistencia a la insulina, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica autoinmune, artritis reumatoide, esclerodermia con anticuerpos anti- colágeno, enfermedad del tejido conectivo mixto, polimiositis/dermatomiositis, anemia perniciosa (enfermedad de Addison) , enfermedad de Addison idiopática, infertilidad, glomerulonefritis tal como glomerulonefritis primaria y nefropatía por IgA, penfigoide ampuloso, síndrome de Sjögren, diabetes melitus y resistencia a fármacos adrenérgicos (incluyendo resistencia a fármacos adrenérgicos con asma o fibrosis quística), hepatitis crónica activa, cirrosis biliar primaria, otra insuficiencia de glándulas endocrinas, vitíligo, vasculitis, post-IM, síndrome de cardiopatía, urticaria, dermatitis atópica, asma, miopatías inflamatorias y otros trastornos inflamatorios, granulomatosos, degenerativos y atróficos, y otros trastornos tales como enfermedades inflamatorias de la piel, incluyendo psoriasis y esclerosis, respuestas asociadas con enfermedad inflamatoria del intestino (tal como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), síndrome de dificultad respiratoria (incluyendo síndrome de dificultad respiratoria del adulto, ARDS), meningitis, encefalitis, colitis, afecciones alérgicas tales como eccema y otras afecciones que implican infiltración de células T y respuestas inflamatorias crónicas, aterosclerosis, deficiencia de adhesión leucocitaria, síndrome de Reynaud, y respuestas inmunes asociadas con la hipersensibilidad aguda y retardada mediada por citocinas y linfocitos T que se encuentra típicamente en la tuberculosis, sarcoidosis, granulomatosis y enfermedades que implican diapédesis leucocitaria, trastorno inflamatorio del sistema nervioso central (SNC), síndrome de lesión multiorgánica, enfermedades mediadas por complejos de antígeno- anticuerpo, enfermedad anti-membrana basal glomerular, síndrome miasténico de Lambert-Eaton, enfermedad de Beheet, artritis de células gigantes, nefritis por inmunocomplejos, nefropatía por IgA, poli neuropatías por IgM o trombocitopenia autoinmune, etc.

Específicamente, la presente memoria descriptiva describe procedimientos y composiciones para detectar, diagnosticar y/o pronosticar enfermedades o trastornos asociados con hipergammaglobulinemia (por ejemplo, SIDA, enfermedades autoinmunes y algunas inmunodeficiencias). También específicamente, la presente memoria descriptiva describe procedimientos y composiciones para detectar, diagnosticar y/o pronosticar enfermedades o trastornos asociados con hipogammaglobulinemia (por ejemplo, una inmunodeficiencia).

Las inmunodeficiencias que pueden detectarse, diagnosticarse, pronosticarse o controlarse usando los anticuerpos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, inmunodeficiencia combinada grave (SCID)-ligada a X, SCID-autosómica, deficiencia de adenosina desaminasa (deficiencia de ADA), agammaglobulinemia ligada a X (XLA), enfermedad de Bruton, agammaglobulinemia congénita, agammaglobulinemia infantil ligada a X, agammaglobulinemia adquirida, agammaglobulinemia de inicio en adultos, agammaglobulinemia de inicio tardío, disgammaglobulinemia, hipogammaglobulinemia, hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, hipogammaglobulinemia no especificada, agammaglobulinemia, inmunodeficiencia variable común (CVID) (adquirida), síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS), inmunodeficiencia ligada a X con hiper-IgM, inmunodeficiencia no ligada a X con hiper-IgM, deficiencia selectiva de IgA, deficiencia de subclase IgG (con o sin deficiencia de IgA), deficiencia de anticuerpos con Ig normales o elevadas, inmunodeficiencia con timoma, deleciones de cadenas pesadas de Ig, deficiencia de cadena kappa, trastorno linfoproliferativo de linfocitos B (BLPD), inmunodeficiencia selectiva de IgM, agammaglobulinemia recesiva (tipo suizo), disgenesia reticular, neutropenia neonatal, leucopenia congénita grave, alinoplasia-aplasia o displasia tímica con inmunodeficiencia, ataxia-telangiectasia, enanismo de miembros cortos, síndrome linfoproliferativo ligado a X (XLP), síndrome de Nezelof- inmunodeficiencia combinada con Ig, deficiencia de purina nucleósido fosforilasa (PNP), deficiencia de MHC Clase II (Síndrome del Linfocito Desnudo) e inmunodeficiencia combinada grave.

Se han observado niveles elevados de BLYS soluble en el suero de pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (SLE). Al comparar los sueros de 150 pacientes con SLE con los de 38 individuos de control se descubrió que la mayoría de los pacientes con SLE tenían más de 5 ng/ml de BLYS en suero, más de 30% de los pacientes con SLE tenían niveles superiores a 10 ng/ml, y aproximadamente 10% de los pacientes con SLE tenían niveles de BLYS en suero superiores a 20 ng/ml. Por el contrario, la mayoría de los controles normales tenían niveles de BLYS inferiores a 5 ng/ml, y menos de 10% tenían niveles superiores a 10 ng/ml. Los niveles elevados de proteína BLYS en suero están presentes en forma soluble y tienen actividad biológica, según se ensayó por la capacidad para estimular linfocitos B tratadas con anti-IgM *in vitro*. También se descubrió que los pacientes con SLE con más de 15 ng/ml de BLYS en suero tenían niveles elevados de anticuerpos anti-ADNbc en comparación tanto con los controles normales como con los pacientes con SLE con menos de 5 ng/ml de BLYS en suero (datos no publicados).

Además, el suero de dos subgrupos de pacientes que eran positivos para anticuerpos antinucleares (ANA+) pero que no cumplían los requisitos formales del Colegio Americano de Reumatología (ACR) para su clasificación en SLE se analizó para determinar los niveles de BLYS. El primer subgrupo de sueros eran sueros ANA+ que venían de pacientes que no presentaban impresión clínica de SLE. Este grupo tenía niveles de BLYS solo ligeramente elevados (~9 ng/ml de BLYS). El segundo subgrupo, sin embargo, que tenía sueros ANA+ de pacientes que presentaban la impresión clínica de SLE, tenían niveles de BLYS significativamente aumentados (~ 15 ng/ml). Estos resultados sugieren que un nivel elevado de BLYS precede al cumplimiento formal de los criterios de la ACR. Los criterios de la ACR se describen en Tan, E. M., y col, *Arthritis and Rheumatism* 25:1271-1277 (1982).

Por lo tanto, específicamente, los anticuerpos que se describen en el presente documento que se unen específicamente a BLYS pueden usarse con fines de diagnóstico para detectar, diagnosticar, pronosticar o controlar el Lupus Eritematoso Sistémico o afecciones asociadas con el mismo. La memoria descriptiva describe la detección de la expresión aberrante de BLYS que comprende: (a) ensayar la expresión de BLYS en una muestra biológica de un individuo usando uno o más anticuerpos que se describen en el presente documento, que se unen inmuno específicamente a BLYS; y (b) comparar el nivel de BLYS con un nivel patrón de BLYS, por ejemplo, en muestras biológicas normales, por lo que un aumento en el nivel ensayado de BLYS en comparación con el nivel patrón de BLYS es indicativo de SLE.

También específicamente, los anticuerpos que se describen en la presente memoria que se unen específicamente a BLYS pueden usarse con fines de diagnóstico para detectar, diagnosticar, pronosticar o controlar una nefropatía por IgA o afecciones asociadas con la misma. La memoria descriptiva describe la detección de la expresión aberrante de BLYS que comprende: (a) ensayar la expresión de BLYS en una muestra biológica de un individuo usando uno o más anticuerpos que se describen en el presente documento que se unen inmuno específicamente a BLYS; y (b) comparar el nivel de BLYS con un nivel patrón de BLYS, por ejemplo, en muestras biológicas normales, por lo que un aumento en el nivel ensayado de BLYS en comparación con el nivel patrón de BLYS es indicativo de nefropatía por IgA.

En otros aspectos específicos de la presente **memoria descriptiva**, los anticuerpos que se describen en el presente documento que se unen específicamente a BLYS pueden usarse con fines de diagnóstico para detectar, diagnosticar, pronosticar o controlar el Síndrome de Sjögren o afecciones asociadas con el mismo. La presente invención proporciona la detección de la expresión aberrante de BLYS, que comprende: (a) ensayar la expresión de BLYS en una muestra biológica de un individuo usando uno o más anticuerpos que se describen en el presente documento que se unen inmuno específicamente a BLYS; y (b) comparar el nivel de BLYS con un nivel patrón de BLYS, por ejemplo, en muestras biológicas normales, por lo que un aumento en el nivel ensayado de BLYS en comparación con el nivel patrón de BLYS es indicativo del Síndrome de Sjögren.

En otros aspectos específicos de la presente **memoria descriptiva**, los anticuerpos que se describen en el presente documento que se unen específicamente a BLYS pueden usarse con fines de diagnóstico para detectar, diagnosticar, pronosticar o controlar una infección por VIH o afecciones asociadas con la misma (por ejemplo, SIDA). La **memoria descriptiva** describe la detección de la expresión aberrante de BLYS, que comprende: (a) ensayar la expresión de BLYS en una muestra biológica de un individuo usando uno o más anticuerpos que se describen en el presente documento que se unen inmuno específicamente a BLYS; y (b) comparar el nivel de BLYS con un nivel patrón de BLYS, por ejemplo, en muestras biológicas normales, por lo que un aumento en el nivel ensayado de BLYS en comparación con el nivel patrón de BLYS es indicativo de infección por VIH.

En otros aspectos específicos de la presente **memoria descriptiva**, los anticuerpos que se describen en el presente documento que se unen específicamente a BLYS pueden usarse con fines de diagnóstico para detectar, diagnosticar, pronosticar o controlar la miastenia grave o afecciones asociadas con la misma. La **memoria descriptiva** describe la detección de la expresión aberrante de BLYS, que comprende: (a) ensayar la expresión de BLYS en una muestra biológica de un individuo usando uno o más anticuerpos que se describen en el presente documento que se unen inmuno específicamente a BLYS; y (b) comparar el nivel de BLYS con un nivel patrón de BLYS, por ejemplo, en muestras biológicas normales, por lo que un aumento en el nivel ensayado de BLYS en comparación con el nivel patrón de BLYS es indicativo de miastenia grave.

En otros aspectos específicos de la presente **memoria descriptiva**, los anticuerpos que se describen en el presente documento que se unen específicamente a BLYS pueden usarse con fines de diagnóstico para detectar,

diagnosticar, pronosticar o controlar la púrpura trombocitopénica idiopática (ITP) o afecciones asociadas con la misma. La **memoria descriptiva** describe la detección de la expresión aberrante de BLyS, que comprende: (a) ensayar la expresión de BLyS en una muestra biológica de un individuo usando uno o más anticuerpos de la presente invención que se unen inmunoespecíficamente a BLyS; y (b) comparar el nivel de BLyS con un nivel patrón de BLyS, por ejemplo, en muestras biológicas normales, por lo que un aumento en el nivel ensayado de BLyS en comparación con el nivel patrón de BLyS es indicativo de púrpura trombocitopénica idiopática (ITP).

En otros aspectos específicos de la presente **memoria descriptiva**, los anticuerpos que se describen en el presente documento que se unen específicamente a BLyS pueden usarse con fines de diagnóstico para detectar, diagnosticar, pronosticar o controlar la anemia hemolítica o afecciones asociadas con la misma. La **memoria descriptiva** describe la detección de la expresión aberrante de BLyS, que comprende: (a) ensayar la expresión de BLyS en una muestra biológica de un individuo usando uno o más anticuerpos que se describen en el presente documento que se unen inmunoespecíficamente a BLyS; y (b) comparar el nivel de BLyS con un nivel patrón de BLyS, por ejemplo, en muestras biológicas normales, por lo que un aumento en el nivel ensayado de BLyS en comparación con el nivel patrón de BLyS es indicativo de anemia hemolítica.

En otros aspectos específicos de la presente **memoria descriptiva**, los anticuerpos que se describen en el presente documento que se unen específicamente a BLyS pueden usarse con fines de diagnóstico para detectar, diagnosticar, pronosticar o controlar la tiroiditis o afecciones asociadas con la misma. La **memoria descriptiva** describe la detección de la expresión aberrante de BLyS, que comprende: (a) ensayar la expresión de BLyS en una muestra biológica de un individuo usando uno o más anticuerpos que se describen en el presente documento que se unen inmunoespecíficamente a BLyS; y (b) comparar el nivel de BLyS con un nivel patrón de BLyS, por ejemplo, en muestras biológicas normales, por lo que un aumento en el nivel ensayado de BLyS en comparación con el nivel patrón de BLyS es indicativo de tiroiditis.

En otros aspectos específicos de la presente **memoria descriptiva**, los anticuerpos que se describen en el presente documento que se unen específicamente a BLyS pueden usarse con fines de diagnóstico para detectar, diagnosticar, pronosticar o controlar el síndrome de Goodpasture o afecciones asociadas con el mismo. La **memoria descriptiva** describe la detección de la expresión aberrante de BLyS, que comprende: (a) ensayar la expresión de BLyS en una muestra biológica de un individuo usando uno o más anticuerpos que se describen en el presente documento que se unen inmunoespecíficamente a BLyS; y (b) comparar el nivel de BLyS con un nivel patrón de BLyS, por ejemplo, en muestras biológicas normales, por lo que un aumento en el nivel ensayado de BLyS en comparación con el nivel patrón de BLyS es indicativo de síndrome de Goodpasture.

En otros aspectos específicos de la presente **memoria descriptiva**, los anticuerpos que se describen en el presente documento que se unen específicamente a BLyS pueden usarse con fines de diagnóstico para detectar, diagnosticar, pronosticar o controlar la esclerosis múltiple o afecciones asociadas con la misma. La **memoria descriptiva** describe la detección de la expresión aberrante de BLyS, que comprende: (a) ensayar la expresión de BLyS en una muestra biológica de un individuo usando uno o más anticuerpos que se describen en el presente documento que se unen inmunoespecíficamente a BLyS; y (b) comparar el nivel de BLyS con un nivel patrón de BLyS, por ejemplo, en muestras biológicas normales, por lo que un aumento en el nivel ensayado de BLyS en comparación con el nivel patrón de BLyS es indicativo de esclerosis múltiple.

En aspectos adicionales de la presente **memoria descriptiva**, los anticuerpos que se describen en el presente documento que se unen específicamente a BLyS pueden usarse con fines de diagnóstico para detectar, diagnosticar, pronosticar o controlar la artritis reumatoide. La **memoria descriptiva** describe la detección de la expresión aberrante de BLyS, que comprende: (a) ensayar la expresión de BLyS en una muestra biológica (por ejemplo, suero y líquido sinovial) de un individuo usando uno o más anticuerpos que se describen en la presente memoria que se unen inmunoespecíficamente a BLyS; y (b) comparar el nivel de BLyS con un nivel patrón de BLyS, por ejemplo, en muestras biológicas normales, por lo que un aumento en el nivel ensayado de BLyS en comparación con el nivel patrón de BLyS es indicativo de artritis reumatoide.

En aspectos adicionales de la presente **memoria descriptiva**, los anticuerpos que se describen en el presente documento que se unen específicamente a BLyS pueden usarse con fines de diagnóstico para detectar, diagnosticar, pronosticar o controlar una enfermedad reumatológica de base inmune, (por ejemplo, SLE, artritis reumatoide, síndrome de CREST (una variante de esclerodermia caracterizada por calcinosis, fenómeno de Raynaud, trastornos de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia), espondiloartropatía seronegativa (SpA) polimiositis/dermatomiositis, poliangeítis microscópica, artritis asociada a hepatitis C, arteritis de Takayasu y trastorno del tejido conectivo no diferenciado). La **memoria descriptiva** describe la detección de la expresión aberrante de BLyS, que comprende: (a) ensayar la expresión de BLyS en una muestra biológica (por ejemplo, suero y líquido sinovial) de un individuo usando uno o más anticuerpos que se describen en el presente documento que se unen inmunoespecíficamente a BLyS; y (b) comparar el nivel de BLyS con un nivel patrón de BLyS, por ejemplo en muestras biológicas normales, por lo que un aumento en el nivel ensayado de BLyS en comparación con el nivel patrón de BLyS es indicativo del control de una enfermedad reumatológica de base inmune.

Se ha observado que los niveles séricos de BLyS se correlacionan inversamente con la proteinuria en el intervalo nefrótico (>3 g de proteinuria en una recogida de orina de 24 horas) usando una muestra de 71 pacientes con SLE

(p=0,019). La proteinuria se determinó a 71 pacientes con SLE dentro del plazo de un mes desde una flebotomía para la determinación de BLYS en suero. El BLYS en suero se clasificó como bajo, normal o elevado basándose en los percentiles de 5° a 95° para controles normales. La proteinuria en el intervalo nefrótico estaba inversamente correlacionada con los niveles de Neutroquina-alfa en suero. Por lo tanto, en aspectos específicos, los niveles séricos de BLYS (determinados usando uno o más anticuerpos que se describen en el presente documento) en individuos diagnosticados con una enfermedad reumatológica de base inmune (por ejemplo, SLE, artritis reumatoide, síndrome de CREST (una variante de esclerodermia caracterizada por calcinosis, fenómeno de Raynaud, trastornos de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia), espondiloartropatía seronegativa (SpA), polimiositis/dermatomiositis, poli angeftis microscópica, artritis asociada a hepatitis C, arteritis de Takayasu y trastorno del tejido conectivo no diferenciado) pueden usarse para determinar, diagnosticar, pronosticar o controlar la gravedad de ciertos aspectos o síntomas de la enfermedad, tales como la proteinuria en el intervalo nefrótico.

En otros aspectos específicos de la presente **memoria descriptiva**, los anticuerpos que se describen en el presente documento se usan para diagnosticar, pronosticar, tratar o prevenir afecciones asociadas con CVID, incluyendo, pero sin limitación, afecciones asociadas con infecciones agudas y recurrentes (por ejemplo, neumonía, bronquitis, sinusitis, otitis media, septicemia, meningitis, artritis séptica y osteomielitis), enfermedad pulmonar crónica, autoinmunidad, enfermedad granulomatosa, linfoma, cánceres (por ejemplo, cánceres de mama, estómago, colon, boca, próstata, pulmón, vagina, ovario, piel y células formadoras de melanina (es decir, melanoma), enfermedad inflamatoria del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y proctitis ulcerosa), malabsorción, enfermedad de Hodgkin y macroglobulinemia de Waldenstrom.

La memoria descriptiva describe un ensayo de diagnóstico para diagnosticar o pronosticar una enfermedad o trastorno, que comprende: (a) ensayar para determinar el nivel de BLYS en una muestra biológica de un individuo usando uno o más anticuerpos que se describen en el presente documento que se unen inmuno específicamente a BLYS; y (b) comparar el nivel de BLYS con un nivel de BLYS patrón, por ejemplo, en una muestra biológica de un paciente sin la enfermedad o trastorno, por lo que un aumento o disminución en el nivel ensayado de BLYS en comparación con el nivel patrón de BLYS es indicativo de una enfermedad o trastorno particular. Con respecto al cáncer, la presencia de una cantidad relativamente alta de BLYS en tejido biopsiado de un individuo puede indicar una predisposición para el desarrollo de la enfermedad o puede proporcionar un medio para detectar la enfermedad antes de la aparición de los síntomas clínicos reales. Un diagnóstico más definitivo de este tipo puede permitir a los profesionales sanitarios emplear antes medidas preventivas o un tratamiento agresivo, evitando de este modo el desarrollo o la progresión adicional del cáncer.

En aspectos específicos de la presente memoria descriptiva, la presencia de una cantidad relativamente alta de BLYS unido a membrana en una muestra biológica es indicativa de leucemias o linfomas relacionados con células monocíticas, tales como, por ejemplo, leucemia mielógena aguda, y/o de la gravedad de los mismos.

En otros aspectos específicos de la presente memoria descriptiva, la presencia de una cantidad relativamente alta de receptor de BLYS en una muestra biológica (según se determina usando anticuerpos que se describen en el presente documento que se unen a BLYS soluble, pero que no inhiben la unión de BLYS/receptor de BLYS) es indicativa de leucemias o linfomas relacionados con linfocitos B (por ejemplo, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin) y/o de la gravedad de los mismos.

En aspectos específicos de la presente memoria descriptiva, la memoria descriptiva describe un ensayo de diagnóstico para diagnosticar o pronosticar el Lupus Eritematoso Sistémico, que comprende: (a) ensayar para determinar el nivel de BLYS en una muestra biológica de un individuo usando uno o más anticuerpos que se describen en el presente documento que se unen inmuno específicamente a BLYS; y (b) comparar el nivel de BLYS con un nivel patrón de BLYS, por ejemplo, en una muestra biológica de un paciente sin Lupus Eritematoso Sistémico, por lo que un aumento en el nivel ensayado de BLYS en comparación con el nivel patrón de BLYS es indicativo de Lupus Eritematoso Sistémico.

En aspectos específicos, la memoria descriptiva describe un ensayo de diagnóstico para diagnosticar o pronosticar una artritis reumatoide, que comprende: (a) ensayar para determinar el nivel de BLYS en una muestra biológica de un individuo usando uno o más anticuerpos que se describen en el presente documento que se unen inmuno específicamente a BLYS; y (b) comparar el nivel de BLYS con un nivel patrón de BLYS, por ejemplo, en una muestra biológica de un paciente con artritis reumatoide, por lo que un aumento o disminución en el nivel ensayado de BLYS en comparación con el nivel patrón de BLYS es indicativo de artritis reumatoide.

La memoria descriptiva describe un ensayo de diagnóstico para diagnosticar o pronosticar una enfermedad o trastorno, que comprende: (a) ensayar para determinar el nivel de receptor de BLYS en células o en una muestra tisular de un individuo usando uno o más anticuerpos que se describen en el presente documento que se unen inmuno específicamente solo a BLYS soluble, pero que no neutralizan la unión de BLYS/receptor de BLYS; y (b) comparar el nivel de receptor de BLYS con un nivel patrón de receptor de BLYS, por ejemplo, en una muestra tisular de un paciente sin la enfermedad o trastorno, por lo que un aumento o disminución en el nivel ensayado de receptor de BLYS en comparación con el nivel patrón de receptor de BLYS es indicativo de una enfermedad o trastorno particular. Con respecto al cáncer, la presencia de una cantidad relativamente alta de receptor de BLYS en tejido biopsiado de un individuo puede indicar una predisposición para el desarrollo de la enfermedad, o puede

proporcionar un medio para detectar la enfermedad antes de la aparición de los síntomas clínicos reales. Un diagnóstico más definitivo de este tipo puede permitir a los profesionales sanitarios emplear antes medidas preventivas o un tratamiento agresivo, evitando este modo el desarrollo o una progresión adicional del cáncer.

5 Los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo moléculas que comprenden, o
alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) pueden usarse para los ensayar
niveles de proteínas en una muestra biológica usando procedimientos inmunohistológicos clásicos, que se describen
en el presente documento o que conocen los expertos en la materia (por ejemplo, véase Jalkanen, y col., J. Cell.
Biol. 101:976-985 (1985); Jalkanen, y col., J. Cell. Biol. 105:3087-3096 (1987)). Otros procedimientos basados en
10 anticuerpos útiles para detectar la expresión génica de proteínas incluyen inmunoensayos, tales como el ensayo
inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y el radioinmunoensayo (RIA). Se conocen en la técnica marcadores
de ensayos de anticuerpos adecuados e incluyen marcadores enzimáticos, tales como glucosa oxidasa, fosfata
alcalina y peroxidasa de rábano picante; radioisótopos tales como yodo (^{121}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I), carbono (^{14}C), azufre
(^{35}S), tritio (^3H), indio (^{111}In , ^{112}In , $^{113\text{m}}\text{In}$, $^{115\text{m}}\text{In}$), tecnecio ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), talio (^{201}Tl), galio (^{68}Ga , ^{67}Ga), paladio (^{103}Pd),
15 molibdeno ($^{99\text{m}}\text{Mo}$), xenón (^{133}Xe), flúor (^{18}F), ^{153}Sm , ^{177}Lu , ^{159}Gd , ^{149}Pm , ^{140}La , ^{175}Yb , ^{166}Ho , ^{90}Y , ^{47}Sc , ^{186}Re , ^{188}Re ,
 ^{142}Pr , ^{105}Rh y ^{97}Ru ; marcadores luminiscentes tales como luminol; y marcadores fluorescentes tales como
fluoresceína y rodamina, y biotina.

Un aspecto de la memoria descriptiva es la detección y diagnóstico de una enfermedad o trastorno asociado con una
expresión aberrante de BLYS o receptor de BLYS en un animal, preferentemente un mamífero y, más
preferentemente, un ser humano. En un aspecto de la presente memoria descriptiva, el diagnóstico comprende: a)
20 administrar (por ejemplo, por vía parenteral, subcutánea o intraperitoneal) a un sujeto una cantidad eficaz de un
anticuerpo marcado de la presente invención como se describe el presente documento (incluyendo moléculas que
comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) que se une
inmunoespecíficamente a BLYS; b) esperar un intervalo de tiempo después de la administración para permitir que el
anticuerpo marcado se concentre preferentemente en sitios en el sujeto en los que se exprese BLYS (y para que se
25 elimine hasta el nivel de fondo la molécula marcada no unida); c) determinar el nivel de fondo; y d) detectar el
anticuerpo marcado en el sujeto, de modo que la detección de anticuerpo marcado o fragmento del mismo por
encima del nivel de fondo y por encima o por debajo del nivel observado en una persona sin la enfermedad o
trastorno indica que el sujeto tiene una enfermedad o trastorno particular asociado con una expresión aberrante de
BLYS o receptor de BLYS. El nivel de fondo puede determinarse por diversos procedimientos, incluyendo comparar
30 la cantidad de molécula marcada detectada con un valor patrón previamente determinado para un sistema particular.

Se entenderá en la técnica que el tamaño del sujeto y el sistema de formación de imágenes usado determinarán la
cantidad de resto de formación de imágenes necesario para producir imágenes de diagnóstico. En el caso de un
resto radioisotópico, para un sujeto humano, la cantidad de radiactividad inyectada variará normalmente de
aproximadamente 5 a 20 milicurios de $^{99\text{m}}\text{Tc}$. El anticuerpo marcado se acumulará después preferentemente en la
35 localización de células que contenga la proteína específica. La formación de imágenes de tumores *in vivo* se
describe en S.W. Burchiel y col., "Immunopharmacokinetics of Antibodies and Their Fragments". (Capítulo 13 en
Tumor Imaging: The Radiochemical Detection of Cancer, S.W. Burchiel y B. A. Rhodes, eds., Masson Publishing Inc.
(1982).

Dependiendo de varias variables, incluyendo el tipo de marcador usado y el modo de administración, el intervalo de
40 tiempo después de la administración para permitir que la molécula marcada se concentre preferentemente en sitios
en el sujeto y que la molécula marcada no unida se elimine hasta el nivel de fondo es de 6 a 48 horas o de 6 a 24
horas o de 6 a 12 horas. En otro aspecto, el intervalo de tiempo después de la administración es de 5 a 20 días o de
5 a 10 días.

El control de la enfermedad o trastorno puede llevarse a cabo repitiendo el procedimiento para diagnosticar la
45 enfermedad o trastorno, por ejemplo, un mes después del diagnóstico inicial, seis meses después del diagnóstico
inicial, un año después del diagnóstico inicial, etc.

La presencia de la molécula marcada puede detectarse en el paciente usando procedimientos conocidos en la
técnica para la exploración *in vivo*. Estos procedimientos dependen del tipo de marcador usado. Los expertos en la
materia serán capaces de determinar el procedimiento apropiado para detectar un marcador particular. Los
50 procedimientos y dispositivos que pueden usarse en los procedimientos de diagnóstico de la presente invención
incluyen, pero sin limitación, tomografía computarizada (CT), exploración de todo el cuerpo tal como una tomografía
por emisión de positrones (PET), formación de imágenes de resonancia magnética (MRI) y sonografía.

Específicamente, la molécula se marca con un radioisótopo y se detecta en el paciente usando un instrumento
quirúrgico sensible a radiación (Thurston y col., Patente de Estados Unidos N.º 5.441.050). En otro aspecto
55 específico, la molécula se marca con un compuesto fluorescente y se detecta en el paciente usando un instrumento
de exploración sensible a fluorescencia. En otro aspecto específico, la molécula se marca con un metal emisor de
positrones y se detecta en el paciente usando tomografía por emisión de positrones. En otro aspecto específico, la
molécula se marca con un marcador paramagnético y se detecta en un paciente usando formación de imágenes de
resonancia magnética (MRI).

Inmunofenotipado

Los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) pueden utilizarse para el inmunofenotipado de líneas celulares y muestras biológicas por su expresión de BLYS o por su expresión de receptor de BLYS. Pueden utilizarse diversas técnicas que usan anticuerpos, fragmentos o variantes que se describen en el presente documento para explorar poblaciones celulares (es decir, células inmunes, particularmente células monocíticas o linfocitos B) que expresan BLYS o receptor de BLYS, e incluyen separación magnética usando perlas magnéticas revestidas de anticuerpo, "selección" con anticuerpo unido a una matriz sólida (es decir, placa) y citometría de flujo (véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos 5.985.660; y Morrison y col., Cell, 96:737-49 (1999)).

Estas técnicas permiten la exploración de poblaciones particulares de células, como las que podrían encontrarse en tumores malignos hematológicos (es decir, enfermedad mínima residual (MRD) en pacientes con leucemia aguda) y "células extrañas" en trasplantes para prevenir la enfermedad de injerto contra huésped (GVHD). Alternativamente, estas técnicas permiten la exploración de células madre y progenitoras hematopoyéticas capaces de experimentar proliferación y/o diferenciación, como podrían encontrarse en sangre de cordón umbilical humano.

En un aspecto específico, los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) se usan para identificar células de origen monocítico o linfocitos B.

Usos Terapéuticos de Anticuerpos

La presente memoria descriptiva describe además terapias basadas en anticuerpos que implican administrar anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) a un animal, preferentemente un mamífero, y más preferentemente un paciente humano, para tratar una o más de las enfermedades, trastornos o afecciones descritos. Los compuestos terapéuticos que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, anticuerpos que se describen en el presente documento y ácidos nucleicos que codifican anticuerpos (y anticuerpos antiidiotípicos) que se describen en el presente documento. Los anticuerpos que se describen en el presente documento pueden ser para usarse en el tratamiento, mejoría o prevención de enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con una expresión y/o actividad aberrante de BLYS o receptor de BLYS incluyendo, pero sin limitación, una o más de cualquiera de las enfermedades, trastornos o afecciones descritas en el presente documento. El uso en el tratamiento y/o la prevención de enfermedades, trastornos o afecciones asociados con una expresión y/o actividad aberrante de BLYS o una expresión y/o actividad aberrante de receptor de BLYS incluyen, pero sin limitación, aliviar los síntomas asociados con esas enfermedades, trastornos o afecciones. Los anticuerpos que se describen en el presente documento pueden proporcionarse en composiciones farmacéuticamente aceptables como se conocen en la técnica o como se describen en el presente documento.

Los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpos o variantes de los mismos) que funcionan como agonistas o antagonistas de BLYS, preferentemente de la transducción de señales inducida por BLYS, pueden ser para usarse en la administración a un animal para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad o trastorno asociado con una expresión aberrante de BLYS, con la ausencia de función de BLYS, con una expresión aberrante de receptor de BLYS o la ausencia de función de receptor de BLYS. Por ejemplo, los anticuerpos que se describen en el presente documento que alteran la interacción entre BLYS y su receptor pueden ser para usarse en la administración a un animal para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad o trastorno asociado con una expresión aberrante de BLYS, una función excesiva de BLYS, una expresión aberrante de receptor de BLYS o una función excesiva de receptor de BLYS. Los anticuerpos que se describen en la presente memoria que no impiden la unión de BLYS a su receptor pero que inhiben o regulan negativamente la transducción de señales inducida por BLYS pueden ser para usarse en la administración a un animal para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad o trastorno asociado con una expresión aberrante de BLYS, con una función excesiva de BLYS, una expresión aberrante de receptor de BLYS o una función excesiva de receptor de BLYS. En particular, los anticuerpos que se describen en la presente invención que impiden la transducción de señales inducida por BLYS por reconocimiento específico del BLYS no unido, del BLYS unido a receptor o del BLYS tanto unido a receptor como no unido, pueden ser para usarse en la administración a un animal para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad o trastorno asociado con una expresión aberrante de BLYS, una función excesiva de BLYS, una expresión aberrante de receptor de BLYS o una función excesiva de receptor de BLYS. La capacidad de un anticuerpo que se describe en el presente documento para inhibir o regular negativamente la transducción de señales inducida por BLYS puede determinarse mediante técnicas descritas en el presente documento o conocidas de otro modo en la técnica. Por ejemplo, la activación de receptor inducida por BLYS y la activación de moléculas de señalización pueden determinarse por detección de la fosforilación (por ejemplo, tirosina o serina/treonina) del receptor o una molécula de señalización por inmunoprecipitación, seguida de análisis por transferencia de Western (por ejemplo, como se describe en el presente documento).

Específicamente, un anticuerpo que se describe en el presente documento (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) que inhibe o regula

negativamente la actividad de BLYS al menos 95%, al menos 90%, al menos 85%, al menos 80%, al menos 75%, al menos 70%, al menos 60%, al menos 50%, al menos 45%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 35%, al menos 30%, al menos 25%, al menos 20% o al menos 10% respecto a la actividad de BLYS en ausencia del anticuerpo, es para usarse en la administración a un animal para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad o trastorno asociado con una expresión aberrante de BLYS, una función excesiva de BLYS, una expresión aberrante de receptor de BLYS o una función excesiva de receptor de BLYS. En otro aspecto específico, una combinación de anticuerpos, una combinación de fragmentos de anticuerpo, una combinación de variantes de anticuerpo o una combinación de anticuerpos, fragmentos de anticuerpo y/o variantes que inhiben o regulan negativamente la actividad de BLYS al menos 95%, al menos 90%, al menos 85%, al menos 80%, al menos 75%, al menos 70%, al menos 65%, al menos 60%, al menos 55%, al menos 50%, al menos 45%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 35%, al menos 30%, al menos 25%, al menos 20% o al menos 10% respecto a la actividad de BLYS en ausencia de dichos anticuerpos, fragmentos de anticuerpo y/o variantes de anticuerpo, es para usarse en la administración a un animal para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad o trastorno asociado con una expresión aberrante de BLYS, una función excesiva de BLYS, una expresión aberrante de receptor de BLYS o una función excesiva de receptor de BLYS.

Además, los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) que activan la transducción de señales inducida por BLYS, son para usarse en la administración a un animal para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad o trastorno asociado con una expresión aberrante de BLYS, con la ausencia de función de BLYS, una expresión aberrante de receptor de BLYS o la ausencia de función de receptor de BLYS. Estos anticuerpos pueden potenciar o activar todas o un subconjunto de las actividades biológicas de la activación de receptor mediada por BLYS, por ejemplo, induciendo la multimerización de BLYS y/o la multimerización del receptor. Los anticuerpos que se describen en el presente documento pueden administrarse formando o no previamente complejos con BLYS. Específicamente, un anticuerpo que se describe en el presente documento que aumenta la actividad de BLYS al menos 5 %, 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 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 99 % respecto a la actividad de BLYS en ausencia del anticuerpo es para usarse en la administración a un animal para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad o trastorno asociado con una expresión aberrante de BLYS, la ausencia de función de BLYS, una expresión aberrante de receptor de BLYS o la ausencia de función de receptor de BLYS. En otro aspecto específico, una combinación de anticuerpos, una combinación de fragmentos de anticuerpo, una combinación de variantes de anticuerpo o una combinación de anticuerpos, fragmentos de anticuerpo y/o variantes de anticuerpo que aumentan la actividad de BLYS al menos 5 %, 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 %, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o al menos 99 % respecto a la actividad de BLYS en ausencia de dichos anticuerpos o fragmentos de anticuerpo y/o variantes de anticuerpo, es para usarse en la administración a un animal para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad o trastorno asociado con una expresión aberrante de BLYS o la ausencia de función de BLYS o una expresión aberrante de receptor de BLYS o la ausencia de función de receptor de BLYS.

Uno o más anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) que se unen inmuno-específicamente a BLYS pueden ser para uso local o sistémico en el cuerpo como producto terapéutico. Los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) también pueden utilizarse ventajosamente en combinación con otros anticuerpos monoclonales o quiméricos, o con linfocinas o factores de crecimiento hematopoyético (tales como, por ejemplo, IL-2, IL-3 e IL-7), por ejemplo, que sirven para aumentar el número o la actividad de células efectoras que interactúan con los anticuerpos.

Los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) pueden usarse en la administración en solitario o en combinación con otros tipos de tratamientos (por ejemplo, terapia de radiación, quimioterapia, terapia hormonal, inmunoterapia, agentes antitumorales, agentes antiangiogénesis y antiinflamatorios). Generalmente, se prefiere la administración de productos de un origen de especie o reactividad de especie (en el caso de anticuerpos) que sea la misma especie que la del paciente. Por lo tanto, preferentemente, los anticuerpos humanos, fragmentos o variantes (por ejemplo, derivados), o ácidos nucleicos, son para usarse en la administración a un paciente humano para terapia o profilaxis.

Se prefiere usar anticuerpos neutralizantes y/o inhibidores *in vivo* de alta afinidad y/o potentes como se describen en el presente documento (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) que se unen inmuno-específicamente a BLYS, o polinucleótidos que codifican anticuerpos que se unen, para tanto inmunoensayos dirigidos contra como terapia, dichos anticuerpos tendrán preferentemente afinidad por BLYS y/o fragmentos de BLYS. Las afinidades de unión preferidas incluyen aquellas con una constante de disociación o K_d inferior a o igual a 5×10^{-2} M, 10^{-2} M, 5×10^{-3} M, 10^{-3} M, 5×10^{-4} M, 10^{-4} , 5×10^{-5} M o 10^{-5} M. Más preferentemente, los anticuerpos que se describen en el presente documento se unen a polipéptidos de BLYS o fragmentos o variantes de los mismos con una constante de disociación o K_d inferior a o igual a 5×10^{-6} M, 10^{-6} M, 5×10^{-7} M, 10^{-7} M, 5×10^{-8} M o 10^{-8} M. Aún más preferentemente, los anticuerpos que se

describen en el presente documento se unen a polipéptidos de BLYS o fragmentos o variantes de los mismos con una constante de disociación o K_d inferior a o igual a 5×10^{-9} M, 10^{-9} M, 5×10^{-10} M, 10^{-10} M, 5×10^{-11} M, 10^{-11} M, 5×10^{-12} M, 10^{-12} M, 5×10^{-13} M, 10^{-13} M, 5×10^{-14} M, 10^{-14} M, $5 \times$ una constante de disociación o K_d que está dentro de uno cualquiera de los intervalos que están entre cada uno de los valores enumerados individuales.

- 5 Preferentemente, los anticuerpos que se describen en el presente documento neutralizan la actividad de BLYS. En otro aspecto preferido de la memoria descriptiva, los anticuerpos inhiben la proliferación de linfocitos B.

10 Preferentemente, los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) inhiben o reducen la unión de la forma soluble de BLYS a un receptor de BLYS. En otro aspecto específico, los anticuerpos que se describen en el presente documento, preferentemente, inhiben o reducen la proliferación de linfocitos B inducida por la forma soluble de BLYS. En otro aspecto específico, los anticuerpos que se describen en el presente documento, preferentemente, inhiben o reducen la producción de inmunoglobulina inducida por la forma soluble de BLYS.

15 En un aspecto específico, los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) preferentemente inhiben o reducen la unión de BLYS unido a membrana a un receptor de BLYS. En otro aspecto específico, los anticuerpos que se describen en el presente documento preferentemente inhiben o reducen la proliferación de linfocitos B inducida por la forma unida a membrana de BLYS. También preferentemente, los anticuerpos que se describen en el presente documento inducen o reducen la producción de inmunoglobulina inducida por la forma unida a membrana de BLYS.

20 Preferentemente, los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo moléculas que comprenden, o alternativamente consisten en fragmentos de anticuerpo o variantes de los mismos) inhiben o reducen la unión de las formas tanto soluble como unida a membrana de BLYS a un receptor de BLYS. También preferentemente, los anticuerpos que se describen en el presente documento inhiben o reducen la proliferación de linfocitos B inducida por cualquiera o ambas formas de BLYS. También preferentemente, los anticuerpos que se describen en el presente documento inhiben o reducen la producción de inmunoglobulina inducida por cualquiera o ambas formas de BLYS.

25 La memoria descriptiva también describe conjugados de anticuerpos que se describen en el presente documento para su uso en la administración a células diana, tales como, por ejemplo, células monocíticas que expresan la forma unida a membrana de BLYS, o linfocitos B que expresan un receptor de BLYS.

30 La memoria descriptiva también describe anticuerpos y conjugados de anticuerpos que se describen en el presente documento para su uso en la administración específica a células por administración de moléculas que se describen en el presente documento que están asociadas con polipéptidos heterólogos o ácidos nucleicos. En un ejemplo, la memoria descriptiva describe una proteína terapéutica para su uso en la administración a la célula diana. En otro ejemplo, la memoria descriptiva describe un ácido nucleico monocatenario (por ejemplo, antisentido o ribozimas) o ácido nucleico bicatenario (por ejemplo, ADN que puede integrarse en el genoma de la célula o replicarse episomalmente y que puede transcribirse) para su uso en la administración a la célula diana.

35 La memoria descriptiva también describe anticuerpos o conjugados de anticuerpos que se describen en el presente documento (por ejemplo, anticuerpos conjugados con radioisótopos, toxinas o profármacos citotóxicos) para su uso en la destrucción específica de células (por ejemplo, la destrucción de células tumorales). Específicamente, los anticuerpos o conjugados de anticuerpo que se describen en el presente documento (por ejemplo, anticuerpos conjugados con radioisótopos, toxinas o profármacos citotóxicos) que se unen inmunoespecíficamente a la forma unida a membrana de BLYS para su uso en la destrucción específica de células de linaje monocítico (por ejemplo, leucemias o linfomas relacionados con células monocíticas, tales como, por ejemplo, leucemia mielógena aguda). La memoria descriptiva también describe específicamente anticuerpos o conjugados de anticuerpo que se describen en el presente documento (por ejemplo, anticuerpos conjugados con radioisótopos, toxinas o profármacos citotóxicos) que se unen a BLYS soluble pero que no inhiben la unión de BLYS a un receptor de BLYS en linfocitos B, para su uso en la destrucción específica de células de linaje celular B (por ejemplo, leucemias o linfomas relacionados con linfocitos B (por ejemplo, leucemia linfocítica crónica, mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin y enfermedad de Hodgkin).

40 En otro aspecto preferido, los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo fragmentos de anticuerpo y variantes) promueven o potencian la proliferación de linfocitos B inducida por la forma soluble de BLYS. En otro aspecto preferido, los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo fragmentos de anticuerpo y variantes) promueven o potencian la proliferación de linfocitos B inducida por la forma soluble o unida a membrana de APRIL. En otro aspecto preferido, los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo fragmentos de anticuerpo y variantes) aumentan o potencian la producción de inmunoglobulina inducida por la forma soluble de BLYS. En otro aspecto preferido, los anticuerpos (incluyendo fragmentos de anticuerpo y variantes) aumentan o potencian la producción de inmunoglobulina inducida por la forma soluble o unida a membrana de APRIL. En otro aspecto preferido, los anticuerpos que se describen en el presente documento

(incluyendo fragmentos de anticuerpo y variantes) aumentan o potencian la producción de inmunoglobulina en respuesta a inmunógenos dependientes de células T. En otro aspecto preferido, los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo fragmentos de anticuerpo y variantes y anticuerpos anti-anticuerpo) aumentan o potencian la producción de inmunoglobulina en respuesta a inmunógenos independientes de células T.

5 En otro aspecto, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas son para usarse en la administración a un animal para tratar, prevenir o mejorar trastornos inmunes. Los trastornos inmunes incluyen, pero sin limitación, trastornos autoinmunes (por ejemplo, artritis, rechazo de injerto, tiroiditis de Hashimoto, diabetes insulino dependiente, lupus, púrpura trombocitopénica idiopática, lupus eritematoso sistémico y esclerosis múltiple), deficiencia selectiva de IgA, ataxia-telangiectasia, inmunodeficiencia variable común (CVID), agammaglobulinemia ligada a X, inmunodeficiencia combinada grave (SCID), síndrome de Wiskott-Aldrich, síndrome hipereosinofílico idiopático, reacción leucemoide monolítica, leucocitosis monolítica, leucopenia monolítica, monocitopenia, monocitosis y rechazo de trasplantes o injertos .

15 Como se analiza en el presente documento, los anticuerpos y composiciones de anticuerpos que se describen en el presente documento pueden ser para usarse en el tratamiento, prevención, mejoría, diagnóstico o pronóstico de diversos trastornos relacionados con el sistema inmune y/o afecciones asociadas con estos trastornos, en mamíferos, preferentemente seres humanos. Muchos trastornos autoinmunes son el resultado de un reconocimiento inapropiado de material propio y extraño por células inmunes. Este reconocimiento inapropiado da como resultado una respuesta inmune que conduce a la destrucción del tejido del hospedador. Por lo tanto, la administración de un anticuerpo y composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento que pueden inhibir una respuesta inmune, particularmente la proliferación de linfocitos B y/o la producción de inmunoglobulinas, puede ser una terapia eficaz en el tratamiento y/o prevención de trastornos autoinmunes. Por lo tanto, en aspectos preferidos, los anticuerpos y composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento son para usarse en el tratamiento, prevención, mejoría, diagnóstico y/o pronóstico de un trastorno autoinmune, o una afección o afecciones asociadas con dicho trastorno.

25 Los trastornos autoinmunes y afecciones asociadas con estos trastornos que pueden tratarse, prevenirse, mejorarse, diagnosticarse y/o pronosticarse con las composiciones terapéuticas y farmacéuticas que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, anemia hemolítica autoinmune, trombocitopenia neonatal autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, neutropenia autoinmune, autoinmunitopopenia, anemia hemolítica, síndrome antifosfolípido, dermatitis, enteropatía sensible a gluten, encefalomiелitis alérgica, miocarditis, 30 policondritis recidivante, cardiopatía reumática, glomerulonefritis (por ejemplo, nefropatía por IgA), Esclerosis Múltiple, Neuritis, Uveítis Oftalmia, Poli endocrinopatías, Púrpura (por ejemplo, púrpura de Henoch-Schoenlein), Enfermedad de Reiter, Síndrome del Hombre Rígido, Inflamación Pulmonar Autoinmune, miocarditis, glomerulonefritis por IgA, enfermedad por depósitos densos, cardiopatía reumática, Síndrome de Guillain-Barre, diabetes melítus insulino dependiente y enfermedad ocular inflamatoria autoinmune.

35 Los trastornos autoinmunes adicionales y afecciones asociadas con estos trastornos que pueden tratarse, prevenirse, mejorarse, diagnosticarse y/o pronosticarse con las composiciones terapéuticas y farmacéuticas que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, tiroiditis autoinmune, hipotiroidismo (es decir, tiroiditis de Hashimoto) (con frecuencia caracterizado, por ejemplo, por citotoxicidad tiroidea humoral y mediada por células), lupus eritematoso sistémico (con frecuencia caracterizado, por ejemplo, por inmunocomplejos generados localmente y circulantes), lupus discoideo, síndrome de Goodpasture (con frecuencia caracterizado, por ejemplo, por anticuerpos anti-membrana basal), Pénfigo (con frecuencia caracterizado, por ejemplo, por anticuerpos acantolíticos epidérmicos), autoinmunidades contra receptores tales como, por ejemplo, (a) Enfermedad de Graves (con frecuencia caracterizada, por ejemplo, por anticuerpos contra el receptor de TSH), (b) Miastenia Grave (con frecuencia caracterizada, por ejemplo, por anticuerpos contra el receptor de acetilcolina) y (c) resistencia a la 40 insulina (con frecuencia caracterizada, por ejemplo, por anticuerpos contra el receptor de insulina) , anemia hemolítica autoinmune (con frecuencia caracterizada, por ejemplo, por fagocitosis de glóbulos rojos sensibilizados por anticuerpos), púrpura trombocitopénica autoinmune (con frecuencia caracterizada, por ejemplo, por fagocitosis de plaquetas sensibilizadas por anticuerpos).

50 Los trastornos autoinmunes adicionales y afecciones asociadas con estos trastornos que pueden tratarse, prevenirse, mejorarse, diagnosticarse y/o pronosticarse con las composiciones terapéuticas y farmacéuticas que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, artritis reumatoide (con frecuencia caracterizada, por ejemplo, por inmunocomplejos en articulaciones), esclerodermia con anticuerpos anti-colágeno (con frecuencia caracterizada, por ejemplo, por anticuerpos nucleolares y otros anticuerpos nucleares), enfermedad del tejido conectivo mixto (con frecuencia caracterizada, por ejemplo, por anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles 55 (por ejemplo, ribonucleoproteína)), polimiositis/dermatomiositis (con frecuencia caracterizada, por ejemplo, por ANA contra no histonas), anemia perniciosa (con frecuencia caracterizada, por ejemplo, por anticuerpos anti-células parietales, microsomas y factor intrínseco), enfermedad de Addison idiopática (con frecuencia caracterizada, por ejemplo, por citotoxicidad suprarrenal humoral y mediada por células), infertilidad (con frecuencia caracterizada, por ejemplo, por anticuerpos anti-espermatozoides) , glomerulonefritis (con frecuencia caracterizada, por ejemplo, por inmunocomplejos o anticuerpos contra la membrana basal glomerular) , tal como glomerulonefritis primaria y nefropatía por IgA, penfigoide ampolloso (con frecuencia caracterizado, por ejemplo, por IgG y complemento en la membrana basal), síndrome de Sjögren (con frecuencia caracterizado, por ejemplo, por múltiples anticuerpos

5 tisulares y/o un ANA contra no histonas específico (SS-B)), diabetes melitus (con frecuencia caracterizada, por ejemplo, por anticuerpos contra células de los islotes humorales y mediados por células) y resistencia a fármacos adrenérgicos (incluyendo resistencia a fármacos adrenérgicos con asma o fibrosis quística) (con frecuencia caracterizada, por ejemplo, por anticuerpos contra el receptor beta- adrenérgico), hepatitis crónica activa (con frecuencia caracterizada, por ejemplo, por anticuerpos contra el músculo liso), cirrosis biliar primaria (con frecuencia caracterizada, por ejemplo, por anticuerpos mitocondriales), otra insuficiencia de glándulas endocrinas (con frecuencia caracterizada, por ejemplo, por anticuerpos tisulares específicos en algunos casos), vitiligo (con frecuencia caracterizado, por ejemplo, por anticuerpos contra melanocitos), vasculitis (con frecuencia caracterizada, por ejemplo, por Ig y complemento en las paredes de los vasos y/o bajo nivel de complemento en suero), post-IM (con frecuencia caracterizado, por ejemplo, por anticuerpos miocárdiales), síndrome de cardiotomía (con frecuencia caracterizado, por ejemplo, por anticuerpos miocárdiales), urticaria (con frecuencia caracterizada, por ejemplo, por anticuerpos IgG e IgM contra IgE), dermatitis atópica (con frecuencia caracterizada, por ejemplo, por anticuerpos IgG e IgM contra IgE), asma (con frecuencia caracterizada, por ejemplo, por anticuerpos IgG e IgM contra IgE), miopatías inflamatorias y muchos otros trastornos inflamatorios, granulomatosos, degenerativos y atróficos.

15 En un aspecto preferido, las composiciones terapéuticas y farmacéuticas son para usarse en el tratamiento, prevención, mejoría, diagnóstico o pronóstico de un miembro del grupo: anemia hemolítica autoinmune, como glomerulonefritis primaria, glomerulonefritis por IgA, síndrome de Goodpasture, trombocitopenia idiopática, Esclerosis Múltiple, Miastenia Grave, Pénfigo, polimiositis/dermatomiositis, policondritis recidivante, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, uveítis, vasculitis y cirrosis biliar primaria.

20 En otro aspecto preferido, las composiciones terapéuticas y farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse en el tratamiento, prevención, mejoría, diagnóstico o pronóstico de una enfermedad reumatológica de base inmune, tal como, por ejemplo, SLE, artritis reumatoide, síndrome de CREST (una variante de esclerodermia caracterizada por calcinosis, fenómeno de Raynaud, trastornos de la motilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia) , espondiloartropatía seronegativa (SpA), polimiositis/dermatomiositis, poliangeitis microscópica, artritis asociada a hepatitis C, arteritis de Takayasu y trastorno del tejido conectivo no diferenciado.

25 En un aspecto preferido específico, las composiciones terapéuticas y farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse en el tratamiento, prevención, mejoría, diagnóstico o pronóstico de la artritis reumatoide y/o de afecciones médicas asociadas con la misma.

30 Por ejemplo, un anticuerpo o anticuerpos que se describen en el presente documento son para usarse en el tratamiento de pacientes con diagnóstico clínico de artritis reumatoide (RA). El paciente tratado preferentemente no tendrá un tumor maligno de linfocitos B. Además, el paciente se trata opcionalmente además con uno o más de cualquiera de los agentes empleados para tratar la RA, tales como salicilato; fármacos antiinflamatorios no esteroideos, tales como indometacina, fenilbutazona, derivados del ácido fenilacético (por ejemplo, ibuprofeno y fenoprofeno), ácidos naftaleno acéticos (naproxeno), ácido pirrolalcanoico (tometina), ácidos indolacéticos (sulindaco), ácido antranílico halogenado (meclofenamato sódico), piroxicam, zomepiraco y diflunisal; antimaláricos tales como cloroquina; sales de oro; penicilamina; o agentes inmunosupresores tales como metotrexato o corticosteroides, en dosificaciones conocidas para dichos fármacos o dosificaciones reducidas. Sin embargo, preferentemente, el paciente se trata solamente con un anticuerpo o anticuerpos. Los anticuerpos que se describen en el presente documento son para usarse en la administración al paciente con RA de acuerdo con un programa de dosificación que se describe a continuación, que puede determinarse fácilmente por un experto en la materia. La respuesta primaria se determina por el índice de Paulus (Paulus y col. *Athritis Rheum.* 33:477-484 (1990)), es decir, mejora de la rigidez matutina, número de articulaciones dolorosas e inflamadas, sedimentación eritrocitaria (ESR), y al menos una mejora de 2 puntos en una escala de 5 puntos de gravedad de enfermedad evaluada por el paciente y por el médico. La administración de un anticuerpo o anticuerpos que se describen en el presente documento aliviará uno o más de los síntomas de RA en el paciente tratado como se ha descrito anteriormente.

45 En un aspecto preferido específico, las composiciones terapéuticas y farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse en el tratamiento, prevención, mejoría, diagnóstico o pronóstico de lupus y/o de afecciones médicas asociadas con el mismo. Las afecciones asociadas con lupus que pueden tratarse, prevenirse, mejorarse, pronosticarse y/o diagnosticarse con los anticuerpos y composiciones de anticuerpos que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, trastornos hematológicos (por ejemplo, anemia hemolítica, leucopenia, linfopenia y trombocitopenia), trastornos inmunológicos (por ejemplo, anticuerpos anti-ADN y anticuerpos anti-Sm), sarpullidos, fotosensibilidad, úlceras orales, artritis, fiebre, fatiga, pérdida de peso, serositis (por ejemplo, pleuritis (pleuresía)) , trastornos renales (por ejemplo, nefritis), trastornos neurológicos (por ejemplo, ataques, neuropatía periférica, trastornos relacionados con el SNC), trastornos gastrointestinales, fenómeno de Raynaud y pericarditis. En un aspecto preferido, las composiciones terapéuticas y farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse en el tratamiento, prevención, mejoría, diagnóstico o pronóstico de trastornos renales asociados con lupus eritematoso sistémico. En un aspecto más preferido, las composiciones terapéuticas y farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse en el tratamiento, prevención, mejoría, diagnóstico o pronóstico de la nefritis asociada con lupus eritematoso sistémico. En otro aspecto más preferido, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse en la administración a un animal para tratar, prevenir o mejorar el lupus o la nefritis glomerular.

- 5 En un aspecto específico adicional, los anticuerpos que se describen en el presente documento son para usarse en el tratamiento, inhibición, pronóstico, diagnóstico o prevención de la anemia hemolítica. Por ejemplo, los pacientes diagnosticados con anemia hemolítica autoinmune (AIHA), por ejemplo, crioglobulinemia o anemia positiva a Coombs, se tratan con un anticuerpo o anticuerpos que se describen en el presente documento. La AIHA es una anemia hemolítica adquirida debida a autoanticuerpos que reaccionan con los glóbulos rojos del paciente. El paciente tratado preferentemente no tendrá un tumor maligno de linfocitos B. Pueden combinarse terapias adyuvantes adicionales (tales como glucocorticoides, prednisona, azatioprina, ciclofosfamida, plaquetas cargadas con alcaloides de la vinca o Danazol) con la terapia de anticuerpos, pero preferentemente el paciente se trata con un anticuerpo o anticuerpos que se describen en el presente documento como agente único durante todo el transcurso de la terapia. Los anticuerpos son para usarse en la administración al paciente con anemia hemolítica de acuerdo con un programa de dosificación que se describe a continuación, que puede determinarse fácilmente por un experto en la materia. El índice de respuesta global se determina basándose en una mejora en los recuentos sanguíneos, una disminución de la necesidad de transfusiones, una mejora en los niveles de hemoglobina y/o una disminución en las pruebas de hemólisis, según se determina por parámetros químicos convencionales. La administración de un anticuerpo o anticuerpos que se describen en el presente documento mejorará uno o más de cualquiera de los síntomas de anemia hemolítica en el paciente tratado como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, el paciente tratado como se ha descrito anteriormente mostrará un aumento en la hemoglobina y una mejora en los parámetros químicos de hemólisis, o la vuelta a la normalidad según se mide por la bilirrubina y/o la deshidrogenasa láctica en suero.
- 10
- 15
- 20 En otro aspecto preferido específico, las composiciones terapéuticas y farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse en el tratamiento, prevención, mejoría, diagnóstico o pronóstico del síndrome de Sjögren y/o de afecciones médicas asociadas con el mismo.
- 25 En otro aspecto preferido específico, las composiciones terapéuticas y farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse en el tratamiento, prevención, mejoría, diagnóstico o pronóstico de la infección por VIH y/o de afecciones médicas asociadas con la misma (por ejemplo, SIDA).
- 30 En otro aspecto preferido específico, las composiciones terapéuticas y farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse en el tratamiento, prevención, mejoría, diagnóstico o pronóstico de la miastenia grave y/o de afecciones médicas asociadas con la misma.
- 35 En otro aspecto preferido específico, las composiciones terapéuticas y farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse en el tratamiento, prevención, mejoría, diagnóstico o pronóstico de la nefropatía por IgA y/o de afecciones médicas asociadas con la misma.
- 40 En otro aspecto preferido específico, las composiciones terapéuticas y farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse en el tratamiento, prevención, mejoría, diagnóstico o pronóstico de la anemia hemolítica y/o de afecciones médicas asociadas con la misma.
- 45 En otro aspecto preferido específico, las composiciones terapéuticas y farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse en el tratamiento, prevención, mejoría, diagnóstico o pronóstico de la tiroiditis y/o de afecciones médicas asociadas con la misma.
- 50 En otro aspecto preferido específico, las composiciones terapéuticas y farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse en el tratamiento, prevención, mejoría, diagnóstico o pronóstico del síndrome de Goodpasture y/o de afecciones médicas asociadas con el mismo.
- 55 En otro aspecto preferido específico, las composiciones terapéuticas y farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse en el tratamiento, prevención, mejoría, diagnóstico o pronóstico de la esclerosis múltiple y/o de afecciones médicas asociadas con la misma.
- En otro aspecto preferido específico, las composiciones terapéuticas y farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse en el tratamiento, prevención, mejoría, diagnóstico o pronóstico de la leucemia linfocítica crónica (CLL) y/o de afecciones médicas asociadas con la misma.
- En otro aspecto preferido específico, las composiciones terapéuticas y farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse en el tratamiento, prevención, mejoría, diagnóstico o pronóstico del mieloma múltiple y/o de afecciones médicas asociadas con el mismo.
- En otro aspecto preferido específico, las composiciones terapéuticas y farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse en el tratamiento, prevención, mejoría, diagnóstico o pronóstico del linfoma no Hodgkin y/o de afecciones médicas asociadas con el mismo.
- En otro aspecto preferido específico, las composiciones terapéuticas y farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse en el tratamiento, prevención, mejoría, diagnóstico o pronóstico de la enfermedad de Hodgkin y/o de afecciones médicas asociadas con la misma.

En otro aspecto específico, los anticuerpos que se describen en el presente documento se usan en el tratamiento, inhibición, pronóstico, diagnóstico o prevención de la púrpura trombocitopénica inmune del adulto. La púrpura trombocitopénica inmune (ITP) del adulto es un trastorno hematológico relativamente poco frecuente que constituye la más común de las citopenias inmunomediadas. La enfermedad se presenta típicamente con una trombocitopenia grave que puede estar asociada con una hemorragia aguda en presencia de un nivel de megacariocitos de normal ha aumentado en la médula ósea. La mayoría de los pacientes con ITP tienen un anticuerpo IgG dirigido contra antígenos diana en la superficie externa de la membrana plaquetaria, dando como resultado un secuestro de las plaquetas en el bazo y una destrucción reticuloendotelial acelerada de las plaquetas (Bussell, J.B. Hematol. Oncol. Clin. North Am. (4): 179 (1990)). Varias intervenciones terapéuticas han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la ITP. Los esteroides se consideran generalmente terapia de primera línea, después de la cual la mayoría de los pacientes son candidatos para inmunoglobulina intravenosa (IVIG), esplenectomía u otras terapias médicas incluyendo vincristina o agentes inmunosupresores/citotóxicos. Hasta 80% de los pacientes con ITP responden inicialmente a un ciclo de esteroides, pero muchos menos tienen remisiones completas y duraderas. La esplenectomía se ha recomendado como terapia de segunda línea convencional para el fracaso de los esteroides, y conduce a una remisión prolongada en casi 60% de los casos, aunque puede dar como resultado una inmunidad reducida a infecciones. La esplenectomía es un procedimiento quirúrgico mayor que estar asociado con una morbilidad (15%) y mortalidad (2%) importantes. La IVIG también se ha usado como terapia médica de segunda línea, aunque solo una pequeña proporción de los pacientes adultos con ITP consiguen una remisión. Opciones terapéuticas que interfiriesen con la producción de anticuerpos por linfocitos B activadas sin las morbilidades asociadas que aparecen con los corticosteroides y/o con la esplenectomía proporcionarían una estrategia de tratamiento importante para una proporción de pacientes con ITP. Los pacientes con diagnóstico clínico de ITS se van a tratar con un anticuerpo o anticuerpos que se describen en el presente documento, opcionalmente en combinación con terapia con esteroides. Los pacientes a tratar no tendrán un tumor maligno de linfocitos B. Los anticuerpos que se describen en el presente documento son para usarse en la administración al paciente con RA de acuerdo con un programa de dosificación que se describe a continuación, que puede determinarse fácilmente por un experto en la materia. El índice de respuesta global del paciente se determina basándose en el recuento de plaquetas determinado en dos ocasiones consecutivas separadas por dos semanas después de los tratamientos que se han descrito anteriormente. Véase George y col. "Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Practice Guideline Developed by Explicit Methods for The American Society of Hematology", Blood 88:3-40 (1996).

En otro aspecto, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse en la administración a un animal, para tratar, prevenir o mejorar una reacción alérgica mediada por IgE o una reacción alérgica mediada por histamina. Los ejemplos de reacciones alérgicas incluyen, pero sin limitación, asma, rinitis, eccema, urticaria crónica y dermatitis atópica. En otro aspecto, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse en la administración a un animal para tratar, prevenir o mejorar la anafilaxia, la hipersensibilidad a una molécula antigénica o a la incompatibilidad de grupo sanguíneo. En otro aspecto, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse en la administración a un animal para tratar, prevenir o mejorar o modular una inflamación o un trastorno inflamatorio. Los ejemplos de trastornos inflamatorios agudos y crónicos que van a tratarse, prevenirse o mejorarse con las composiciones terapéuticas y farmacéuticas de la presente invención incluyen, pero sin limitación, prostatitis crónica, prostatitis granulomatosa y malacoplaquia, inflamación asociada con infección (por ejemplo, choque séptico, septicemia o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)), lesión por isquemia-reperusión, letalidad de endotoxinas, artritis, rechazo hiperagudo mediado por el complemento, nefritis, lesión pulmonar inducida por citocinas o quimiocinas, enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades pulmonares inflamatorias agudas y crónicas, infección bacteriana, psoriasis, septicemia, malaria cerebral, artritis, gastroenteritis y nefritis glomerular.

En otro aspecto, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse en la administración a un animal para tratar, prevenir o mejorar la isquemia y la arterioesclerosis. Los ejemplos de dichos trastornos incluyen, pero sin limitación, los danos por reperusión (por ejemplo, en el corazón y/o cerebro) e hipertrofia cardíaca.

Las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento también pueden ser para usarse en la administración para modular la coagulación sanguínea y para tratar o prevenir trastornos de la coagulación sanguínea, tales como, por ejemplo, trombosis mediada por anticuerpos (es decir, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS)). Por ejemplo, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento pueden ser para usarse en la inhibición de la proliferación y diferenciación de células implicadas en la producción de anticuerpos anti-cardiolipina. Estas composiciones pueden ser para usarse en el tratamiento, prevención, mejoría, diagnóstico y/o pronóstico de acontecimientos relacionados con trombosis incluyendo, pero sin limitación, ictus (e ictus recurrente), ataque cardíaco, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, arteriopatía coronaria (por ejemplo, arteriopatía coronaria mediada por anticuerpos), trombosis, reoclusión de injerto después de cirugía cardiovascular (por ejemplo, injertos de derivación arterial coronaria), pérdida fetal recurrente y acontecimientos tromboembólicos cardiovasculares recurrentes.

Las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento también pueden ser para usarse en la administración para tratar, prevenir o mejorar el rechazo de órganos o la enfermedad de injerto contra huésped (GVHD) y/o afecciones asociadas con los mismos. El rechazo de órganos se produce por la

destrucción por células inmunes del hospedador del tejido trasplantado por medio de una respuesta inmune. De forma similar, también está implicada una respuesta inmune en la GVHD pero, en este caso, las células inmunes trasplantadas extrañas destruyen los tejidos del hospedador. La administración de anticuerpos que se describen en el presente documento, que inhiben una respuesta inmune, puede ser una terapia eficaz en la prevención del rechazo de órganos o de la GVHD.

En otro aspecto, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse en la administración a un animal para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad o trastorno, o enfermedades asociadas con un aumento de la apoptosis incluyendo, pero sin limitación, SIDA, trastornos neurodegenerativos (tales como enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, retinitis pigmentosa, degeneración cerebelar), síndromes mielodisplásicos (tales como anemia aplásica), lesión isquémica (tal como la causada por infarto de miocardio, ictus y lesión por reperfusión), hepatopatía inducida por toxinas (tal como la causada por alcohol), choque séptico, caquexia y anorexia. En otro aspecto, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse en la administración a un animal para tratar, prevenir o mejorar una insuficiencia de la médula ósea, por ejemplo, la anemia aplásica y el síndrome mielodisplásico.

En otro aspecto, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse en la administración a un animal para tratar, prevenir o mejorar el crecimiento, la progresión y/o las metástasis de tumores malignos y trastornos proliferativos asociados con una supervivencia celular aumentada o con la inhibición de la apoptosis. Los ejemplos de dichos trastornos incluyen, pero sin limitación, leucemia (por ejemplo, leucemia aguda tal como leucemia linfocítica aguda y leucemia mielocítica aguda), neoplasias, tumores (por ejemplo, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, carcinoma de células escamosas, carcinoma de linfocitos Basales, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma de conductos biliares, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar microcítico, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma), enfermedad de las cadenas pesadas, metástasis o cualquier enfermedad o trastorno caracterizado por un crecimiento celular descontrolado.

En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse en el tratamiento o la prevención de un trastorno caracterizado por hipergammaglobulinemia (por ejemplo, SIDA, enfermedades autoinmunes y algunas inmunodeficiencias).

En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse en el tratamiento o la prevención de un trastorno caracterizado por una producción deficiente de inmunoglobulinas séricas, infecciones recurrentes y/o una disfunción del sistema inmune. Además, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento pueden ser para usarse en el tratamiento o la prevención de infecciones de las articulaciones, huesos, piel y/o glándulas parotídeas, infecciones de la sangre (por ejemplo, septicemia, meningitis, artritis séptica y/u osteomielitis), enfermedades autoinmunes (por ejemplo, las descritas en el presente documento), trastornos inflamatorios y tumores malignos, y/o cualquier enfermedad o trastorno o afección asociada con estas infecciones, enfermedades, trastornos y/o tumores malignos incluyendo, pero sin limitación, CVID, otras inmunodeficiencias primarias, enfermedad por VIH, CLL, bronquitis recurrente, sinusitis, otitis media, conjuntivitis, neumonía, hepatitis, meningitis, herpes zóster (por ejemplo, herpes zóster grave) y/o *Pneumocistis carinii*.

Las composiciones terapéuticas o farmacéuticas pueden ser para usarse en el diagnóstico, pronóstico, tratamiento o prevención de una o más de las enfermedades o trastornos siguientes, o afecciones asociadas con los mismos: inmunodeficiencias primarias, trombocitopenia mediada por el sistema inmune, síndrome de Kawasaki, trasplante de médula ósea (por ejemplo, trasplante de médula ósea reciente en adultos o niños), leucemia linfocítica crónica de linfocitos B, infección por VIH (por ejemplo, infección por VIH pediátrica o del adulto), poli neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y púrpura post-transfusión.

Además, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento pueden ser para usarse en el diagnóstico, pronóstico, tratamiento o prevención de una o más de las enfermedades, trastornos o afecciones asociadas con los mismos siguientes, síndrome de Guillain-Barre, anemia (por ejemplo, anemia asociada con parvovirus B19, pacientes con mieloma múltiple estable que presenten alto riesgo de infección (por ejemplo, infección recurrente), anemia hemolítica autoinmune (por ejemplo, anemia hemolítica autoinmune tipo caliente), trombocitopenia (por ejemplo, trombocitopenia neonatal) y neutropenia mediada por el sistema inmune, trasplante (por ejemplo, receptores negativos para citomegalovirus (CMV) de órganos positivos para CMV), hipogammaglobulinemia (por ejemplo, neonatos hipogammaglobulinémicos con factores de riesgo para infección o morbilidad), epilepsia (por ejemplo, epilepsia intratable), síndromes vasculíticos sistémicos, miastenia grave (por

ejemplo, descompensación en la miastenia grave), dermatomiositis y polimiositis.

Los aspectos preferidos adicionales de la memoria descriptiva incluyen, pero sin limitación, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento para su uso en las aplicaciones siguientes:

- 5 La administración a un animal (por ejemplo, ratón, rata, conejo, hámster, cobaya, cerdos, microcerdos, polios, camélidos, cabras, caballos, vacas, ovejas, perros, gatos, primates no humanos y seres humanos, más preferentemente seres humanos) para reforzar el sistema inmune para producir cantidades aumentadas de uno o más anticuerpos (por ejemplo, IgG, IgA, IgM e IgE), para inducir una producción de anticuerpos de mayor afinidad (por ejemplo, IgG, IgA, IgM e IgE) y/o para aumentar una respuesta inmune. En un aspecto específico no excluyente, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento van a administrarse para reforzar el sistema inmune para producir cantidades aumentadas de IgG. En otro aspecto específico no excluyente, los anticuerpos que se describen en el presente documento van a administrarse para reforzar el sistema inmune para producir cantidades aumentadas de IgA. En otro aspecto específico no excluyente, los anticuerpos que se describen en el presente documento se administran para reforzar el sistema inmune para producir cantidades aumentadas de IgM.
- 10
- 15 La administración a un animal (incluyendo, pero sin limitación, los enumerados anteriormente, e incluyendo también animales transgénicos) incapaz de producir moléculas de anticuerpo endógenas funcionales o que tiene un sistema inmune endógeno comprometido de otro modo, pero que es capaz de producir moléculas de inmunoglobulina humanas por medio de un sistema inmune de otro animal reconstituido o parcialmente reconstituido (véanse, por ejemplo, las Memorias descriptivas PCT publicadas N.º W098/24893, WO/9634096, WO/9633735 y WO/9110741).
- 20 En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse como adyuvante vacunal que aumente el grado de reacción inmune contra un antígeno específico. En un aspecto específico, la vacuna es un anticuerpo descrito en el presente documento. En otro aspecto específico, el adyuvante vacunal es un polinucleótido descrito en el presente documento (por ejemplo, un adyuvante vacunal genético de polinucleótido de anticuerpo). Como se analiza en el presente documento, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento pueden ser para usarse en la administración usando procedimientos conocidos en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, la administración liposomal, la administración por vectores recombinantes, la inyección de ADN desnudo y la administración con pistola de genes.
- 25
- 30 En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse como adyuvante para potenciar las respuestas inmunes específicas de tumor.
- En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse como adyuvante para potenciar las respuestas inmunes antivirales. Las respuestas inmunes antivirales que pueden potenciarse usando las composiciones de la presente invención como adyuvante incluyen, pero sin limitación, virus y enfermedades asociadas con virus o síntomas descritos en el presente documento o conocidos de otro modo en la técnica. En aspectos específicos, las composiciones que se describen en el presente documento son para usarse como adyuvante para potenciar una respuesta inmune contra un virus, enfermedad o síntoma seleccionado del grupo que consiste en: SIDA, meningitis, dengue, EBV y hepatitis (por ejemplo, hepatitis B). En otro aspecto específico, las composiciones que se describen en el presente documento son para usarse como adyuvante para potenciar una respuesta inmune contra un virus, enfermedad o síntoma seleccionado del grupo que consiste en: VIH/SIDA, virus respiratorio sincitial, dengue, Rotavirus, encefalitis japonesa B, influenza AyB, parainfluenza, sarampión, citomegalovirus, rabia, Junin, Chinkungunya, fiebre del Valle del Rift, herpes simple y fiebre amarilla. En otro aspecto específico, las composiciones que se describen en el presente documento son para usarse como adyuvante para potenciar una respuesta inmune contra el antígeno gpl20 del VIH.
- 35
- 40 En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse como adyuvante para potenciar respuestas inmunes antibacterianas o antifúngicas. Las respuestas inmunes antibacterianas o antifúngicas que pueden potenciarse usando las composiciones que se describen en el presente documento como adyuvante incluyen bacterias u hongos y enfermedades o síntomas asociados con bacterias u hongos descritos en el presente documento o conocidos de otro modo en la técnica. En un aspecto específico, las composiciones que se describen en el presente documento son para usarse como adyuvante para potenciar una respuesta inmune contra una bacteria u hongo, enfermedad o síntoma seleccionado del grupo que consiste en: tétanos, difteria, botulismo y meningitis tipo B. En otro aspecto específico, las composiciones que se describen en el presente documento son para usarse como adyuvante para potenciar una respuesta inmune contra una bacteria u hongo, enfermedad o síntoma seleccionado del grupo que consiste en: *Vibrio cholerae*, *Mycobacterium leprae*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, estreptococos del Grupo B, *Shigella* spp., *Escherichia coli* enterotoxigénica, *E. coli* enterohemorrágica, *Borrelia burgdorferi* y *Plasmodium* (malaria).
- 45
- 50
- 55 En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en la presente memoria son para usarse como adyuvante para potenciar respuestas inmunes antiparasitarias. Las respuestas inmunes antiparasitarias que pueden potenciarse usando las composiciones de la presente invención como adyuvante

5 incluyen parásitos y enfermedades o síntomas asociados con parásitos descritos en la presente memoria o conocidos de otro modo en la técnica. En aspectos específicos, las composiciones que se describen en la presente memoria son para usarse como adyuvante para potenciar una respuesta inmune contra un parásito. En otro aspecto específico, las composiciones que se describen en la presente memoria son para usarse como adyuvante para potenciar una respuesta inmune contra *Plasmodium* (malaria).

10 En un aspecto específico, las composiciones que se describen en la presente memoria pueden ser para usarse en la administración a pacientes como adyuvantes vacunales. En un aspecto específico adicional, las composiciones pueden ser para usarse en la administración como adyuvantes vacunales a pacientes que padecen una inmunodeficiencia. En un aspecto específico adicional, las composiciones que se describen en el presente documento pueden ser para usarse en la administración como adyuvantes vacunales a pacientes que padecen VIH.

15 En un aspecto específico, las composiciones que se describen en el presente documento pueden ser para usarse para aumentar o potenciar las respuestas de anticuerpos específicos de antígeno contra vacunas convencionales y experimentales. En un aspecto específico, las composiciones que se describen en el presente documento pueden ser para usarse para potenciar la seroconversión en pacientes tratados con vacunas convencionales y experimentales. En otra realización específica, pueden usarse composiciones de la presente invención para aumentar el repertorio de anticuerpos que reconocen epítomos únicos en respuesta a una vacunación convencional y experimental.

20 En un aspecto preferido, los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo fragmentos de anticuerpo y variantes, y anticuerpos anti-anticuerpo) aumentan o potencian las respuestas de anticuerpos específicos de antígenos contra vacunas convencionales y experimentales por regulación de la unión de la forma soluble de BLYS a un receptor de BLYS (por ejemplo, BCMA y TACI). En otro aspecto preferido, los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo fragmentos de anticuerpo y variantes, y anticuerpos anti-anticuerpo) aumentan o potencian las respuestas de anticuerpos específicos de antígenos contra vacunas convencionales y experimentales por regulación de la unión de la forma soluble de APRIL a un receptor de APRIL (por ejemplo, BCMA y TACI).

30 En un aspecto preferido, los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo fragmentos de anticuerpos y variantes, y anticuerpos anti-anticuerpo) aumentan o potencian la seroconversión en pacientes tratados con vacunas convencionales y experimentales por regulación de la unión de la forma soluble de BLYS a un receptor de BLYS (por ejemplo, BCMA y TACI). En otro aspecto preferido, los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo fragmentos de anticuerpos y variantes, y anticuerpos anti-anticuerpo) aumentan o potencian la seroconversión en pacientes tratados con vacunas convencionales y experimentales por regulación de la unión de la forma soluble de APRIL a un receptor de APRIL (por ejemplo, BCMA y TACI).

35 En un aspecto preferido, los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo fragmentos de anticuerpos y variantes, y anticuerpos anti-anticuerpo) aumentan o potencian el repertorio de anticuerpos que reconocen epítomos únicos en respuesta a una vacunación convencional y experimental por regulación de la unión de la forma soluble de BLYS a un receptor de BLYS (por ejemplo, BCMA y TACI). En otro aspecto preferido, los anticuerpos que se describen en el presente documento (incluyendo fragmentos de anticuerpo y variantes, y anticuerpos anti-anticuerpo) aumentan o potencian el repertorio de anticuerpos que reconocen epítomos únicos en respuesta a una vacunación convencional y experimental por regulación de la unión de la forma soluble de APRIL a un receptor de APRIL (por ejemplo, BCMA y TACI).

40 En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse como estimulante de la sensibilidad de linfocitos B a patógenos.

45 En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse como agente que eleve el estado inmune de un individuo antes de que reciba terapias inmunosupresoras.

En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse como agente para inducir anticuerpos de mayor afinidad.

En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse como agente para aumentar las concentraciones de inmunoglobulinas séricas.

50 En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse como agente para acelerar la recuperación de individuos inmunocomprometidos.

En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse como agente para reforzar la inmunosensibilidad entre poblaciones envejecidas.

55 En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse como potenciador del sistema inmune antes de, durante o después de un trasplante de médula ósea y/o de otros trasplantes (por ejemplo, trasplantes de órganos alogénicos o xenogénicos). Con respecto

al trasplante, las composiciones de la presente invención pueden administrarse antes de, al mismo tiempo que y/o después del trasplante. En un aspecto específico, las composiciones que se describen en el presente documento son para usarse en la administración después del trasplante, antes del comienzo de la recuperación de las poblaciones de células T. En otro aspecto específico, las composiciones que se describen en el presente documento son para usarse para administrarse en primer lugar después del trasplante, después del comienzo de la recuperación de las poblaciones de células T, pero antes de la recuperación completa de las poblaciones de linfocitos B.

En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse como agente para reforzar la inmunosensibilidad entre individuos inmunodeficientes para linfocitos B, tales como, por ejemplo, un individuo que se ha sometido a una esplenectomía parcial o completa. Las inmunodeficiencias de linfocitos B que pueden mejorarse o tratarse por administración de los anticuerpos y/o composiciones de la presente invención incluyen, pero sin limitación, inmunodeficiencia combinada grave (SCID) ligada a X, SCID-autosómica, deficiencia de adenosina desaminasa (deficiencia de ADA) agammaglobulinemia ligada a X (XLA), enfermedad de Bruton, agammaglobulinemia congénita, agammaglobulinemia infantil ligada a X, agammaglobulinemia adquirida, agammaglobulinemia de inicio en el adulto, agammaglobulinemia de inicio tardío, disgammaglobulinemia, hipogammaglobulinemia, hipogammaglobulinemia transitoria de la infancia, hipogammaglobulinemia no especificada, agammaglobulinemia, inmunodeficiencia variable común (CVID) (adquirida), síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS), inmunodeficiencia ligada a X con hiper-IgM, inmunodeficiencia no ligada a X con hiper-IgM, deficiencia selectiva de IgA, deficiencia de subclase IgG (con o sin deficiencia de IgA), deficiencia de anticuerpos con Ig normales o elevadas, inmunodeficiencia con timoma, deleciones de cadenas pesadas de Ig, deficiencia de cadena kappa, trastorno linfoproliferativo de linfocitos B (BLPD), inmunodeficiencia selectiva de IgM, agammaglobulinemia recesiva (tipo suizo), disgenesia reticular, neutropenia neonatal, leucopenia congénita grave, alinoplasia-aplasia o displasia tímica con inmunodeficiencia, ataxia-telangiectasia, enanismo de miembros cortos, síndrome linfoproliferativo ligado a X (XLP), síndrome de Nezelof-inmunodeficiencia combinada con Ig, deficiencia de purina nucleósido fosforilasa (PNP), deficiencia de MHC Clase II (Síndrome del Linfocito Desnudo) e inmunodeficiencia combinada grave.

En un aspecto específico, los anticuerpos y/o composiciones que se describen en el presente documento son para usarse en la administración para tratar o mejorar una deficiencia selectiva de IgA.

En otro aspecto específico, los anticuerpos y/o composiciones que se describen en el presente documento se administran para tratar o mejorar la ataxia-telangiectasia.

En otro aspecto específico, los anticuerpos y/o composiciones que se describen en el presente documento son para usarse en la administración para tratar o mejorar la inmunodeficiencia variable común.

En otro aspecto específico, los anticuerpos y/o composiciones que se describen en el presente documento son para usarse en la administración para tratar o mejorar la agammaglobulinemia ligada a X.

En otro aspecto específico, los anticuerpos y/o composiciones que se describen en el presente documento son para usarse en la administración para tratar o mejorar la inmunodeficiencia combinada grave (SCID).

En otro aspecto específico, los anticuerpos y/o composiciones que se describen en el presente documento son para usarse en la administración para tratar o mejorar el síndrome de Wiskott-Aldrich.

En otro aspecto específico, los anticuerpos y/o composiciones que se describen en el presente documento son para usarse en la administración para tratar o mejorar la deficiencia de Ig ligada a X con hiper-IgM.

Como agente para reforzar la inmunosensibilidad entre individuos que tienen una pérdida adquirida de función de linfocitos B. Las afecciones que dan como resultado una pérdida adquirida de función de linfocitos B que pueden mejorarse o tratarse por administración de anticuerpos y/o composiciones que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, la infección por VIH, SIDA, trasplante de médula ósea y leucemia linfocítica crónica (CLL) de linfocitos B.

En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse como agente para reforzar la inmunosensibilidad entre individuos que tienen una inmunodeficiencia temporal. Las afecciones que dan como resultado una inmunodeficiencia temporal que pueden mejorarse o tratarse por administración de anticuerpos y/o composiciones que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, la recuperación de infecciones virales (por ejemplo, influenza), afecciones asociadas con malnutrición, recuperación de mononucleosis infecciosa o afecciones asociadas con estrés, recuperación de sarampión, recuperación de una transfusión sanguínea y recuperación de una cirugía.

En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse como regulador de la presentación de antígenos por monocitos, células dendríticas, células T y/o linfocitos B. En un aspecto específico, los polipéptidos o polinucleótidos de anticuerpos potencian la presentación de antígenos o antagonizan la presentación de antígenos *in vitro* o *in vivo*. Además, en aspectos relacionados, esta potenciación o antagonización de la presentación de antígenos puede ser útil en el tratamiento

antitumoral o para modular el sistema inmune.

5 En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse como mediador de respuestas inmunes de la mucosa. La expresión de BLYS en monocitos, la expresión de receptor de BLYS en linfocitos B y el grado de reacción de linfocitos B contra BLYS sugieren que puede estar implicado en el intercambio de señales entre linfocitos B y monocitos o su progenie diferenciada. Esta actividad es de muchas maneras análoga a la señalización de CD40-CD 154 entre linfocitos B y células T. Los anticuerpos y composiciones anti-BLYS que se describen en el presente documento pueden ser por lo tanto buenos reguladores de las respuestas inmunes independientes de células T contra patógenos ambientales. En particular, las poblaciones de linfocitos B no convencionales (CD5+), que están asociadas con sitios de la mucosa y responsables de mucha de la inmunidad innata en seres humanos, pueden responder a anticuerpos o composiciones que se describen en el presente documento, potenciando o inhibiendo por lo tanto el estado inmune de un individuo.

15 En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas de la presente invención son para usarse como agente para dirigir el sistema inmune de un individuo hacia el desarrollo de una respuesta humoral (es decir, TH2), en vez de una respuesta celular TH1.

20 En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse como medio para inducir la proliferación de tumores y de este modo hacerlos más susceptibles a agentes antineoplásicos. Por ejemplo, el mieloma múltiple es una enfermedad que se divide lentamente y, por lo tanto, es resistente a prácticamente todos los regímenes antineoplásicos. Si se forzase a estas células a proliferar más rápidamente, su perfil de susceptibilidad cambiaría probablemente.

25 En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse como proteína de unión específica de células monocíticas a la que pueden unirse activadores o inhibidores específicos del crecimiento celular. El resultado sería centrar la actividad de dichos activadores o inhibidores sobre poblaciones de linfocitos B normales, enfermas o neoplásicas.

30 En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse como proteína de unión específica de linfocitos B a la que pueden unirse activadores o inhibidores específicos del crecimiento celular. El resultado sería centrar la actividad de dichos activadores o inhibidores sobre poblaciones de linfocitos B normales, enfermas o neoplásicas.

35 En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse como medio de detección de células monocíticas en virtud de su especificidad. Esta aplicación puede requerir el marcaje de la proteína con biotina u otros agentes (por ejemplo, como se describe en el presente documento) para proporcionar un medio de detección.

40 En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse como medio de detección de células de linaje B en virtud de su especificidad. Esta aplicación puede requerir el marcaje de la proteína con biotina u otros agentes (por ejemplo, como se describe en el presente documento) para proporcionar un medio de detección.

45 En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse como estimulante de la producción de linfocitos B en patologías tales como el SIDA, el trastorno linfocítico crónico y/o la inmunodeficiencia variable común.

50 En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse como parte de un dispositivo de selección de monocitos cuya función es aislar monocitos a partir de una mezcla heterogénea de tipos celulares. Los anticuerpos de la presente invención podrían estar acoplados a un soporte sólido con el que después se unirían específicamente los monocitos. Las células no unidas se eliminarían por lavado y las células unidas se eluirían posteriormente. Un uso no limitante de esta selección sería permitir la purga de células tumorales, por ejemplo, de médula ósea o sangre periférica antes de un trasplante.

55 En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse como parte de un dispositivo de selección de linfocitos B cuya función es aislar linfocitos B a partir de una mezcla heterogénea de tipos celulares. Los anticuerpos de la presente invención (que no inhiben la interacción de BLYS/receptor de BLYS) que se unen a BLYS soluble podrían estar acoplados a un soporte sólido con el que después se unirían específicamente las linfocitos B. Las células no unidas se eliminarían por lavado y las células unidas se eluirían posteriormente. Un uso no limitante de esta selección sería permitir la purga de células tumorales, por ejemplo, de médula ósea o sangre periférica antes de un trasplante.

En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse como terapia para la generación y/o regeneración de tejidos linfoides después de una cirugía, traumatismo o defecto genético.

En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse como terapia basada en genes para trastornos heredados genéticamente que dan como resultado una inmunoincompetencia tal como la observada entre pacientes con SCID.

5 En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse como antígeno para la generación de anticuerpos para inhibir o potenciar respuestas mediadas por BLYS.

En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse como medio de activación de monocitos/macrófagos para defenderse frente a enfermedades parasitarias que afectan a los monocitos tales como Leishmania.

10 En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse como pretratamiento de muestras de médula ósea antes de un trasplante. Dicho tratamiento aumentaría la representación de linfocitos B y por lo tanto aceleraría la recuperación.

15 En un aspecto específico, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse como medio de regulación de citocinas secretadas que se generan por BLYS y/o receptor de BLYS.

Los polipéptidos o polinucleótidos de anticuerpos que se describen en el presente documento pueden ser para usarse en la modulación de las concentraciones de IgE *in vitro* o *in vivo*.

20 Además, los polipéptidos o polinucleótidos de anticuerpos que se describen en el presente documento pueden ser para usarse en el tratamiento, prevención y/o diagnóstico de reacciones alérgicas mediadas por IgE. Dichas reacciones alérgicas incluyen, pero sin limitación, asma, rinitis y eccema.

En un aspecto específico, los polipéptidos o polinucleótidos de anticuerpos que se describen en el presente documento son para usarse en la administración para tratar, prevenir, diagnosticar y/o mejorar una deficiencia selectiva de IgA.

25 En otro aspecto específico, los polipéptidos o polinucleótidos de anticuerpos que se describen en la presente memoria son para usarse en la administración para tratar, prevenir, diagnosticar y/o mejorar la ataxia-telangiectasia.

En otro aspecto específico, los polipéptidos o polinucleótidos de anticuerpos que se describen en el presente documento son para usarse en la administración para tratar, prevenir, diagnosticar y/o mejorar la inmunodeficiencia variable común.

30 En otro aspecto específico, los polipéptidos o polinucleótidos de anticuerpos que se describen en el presente documento son para usarse en la administración para tratar, prevenir, diagnosticar y/o mejorar la agammaglobulinemia ligada a X.

En otro aspecto específico, los polipéptidos o polinucleótidos de anticuerpos que se describen en el presente documento son para usarse en la administración para tratar, prevenir, diagnosticar y/o mejorar la inmunodeficiencia combinada grave (SCID).

35 En otro aspecto específico, los polipéptidos o polinucleótidos de anticuerpos que se describen en el presente documento son para usarse en la administración para tratar, prevenir, diagnosticar y/o mejorar el síndrome de Wiskott-Aldrich.

40 En otro aspecto específico, los polipéptidos o polinucleótidos de anticuerpos que se describen en el presente documento son para usarse en la administración para tratar, prevenir, diagnosticar y/o mejorar la deficiencia de Ig ligada a X con hiper-IgM. En una realización específica, los polipéptidos o polinucleótidos de anticuerpos de la presente invención se administran para tratar, prevenir, diagnosticar y/o mejorar la deficiencia de Ig ligada a X con hiper-IgM.

45 En otro aspecto específico, los polipéptidos o polinucleótidos de anticuerpos que se describen en el presente documento son para usarse en la administración para tratar, prevenir y/o diagnosticar la leucemia mielógena crónica, leucemia mielógena aguda, leucemia, leucemia histiocítica, leucemia monocítica (por ejemplo, leucemia monocítica aguda), reticulosis leucémica, leucemia monocítica Tipo Schilling y/o otras leucemias derivadas de monocitos y/o células y/o tejidos monocíticos.

50 En otro aspecto específico, los polipéptidos o polinucleótidos de anticuerpos que se describen en el presente documento son para usarse en la administración para tratar, prevenir, diagnosticar y/o mejorar la reacción leucemoide monocítica como se observa, por ejemplo, con la tuberculosis.

En otro aspecto específico, los polipéptidos o polinucleótidos de anticuerpos que se describen en el presente documento son para usarse en la administración para tratar, prevenir, diagnosticar y/o mejorar la leucocitosis monocítica, leucopenia monocítica, monocitopenia y/o monocitosis.

En un aspecto específico, los polipéptidos o polinucleótidos de anticuerpos que se describen en el presente documento son para usarse en el tratamiento, prevención, detección y/o diagnóstico de trastornos y/o enfermedades de monocitos, y/o afecciones asociadas con las mismas.

5 En un aspecto específico, los polipéptidos o polinucleótidos de anticuerpos que se describen en el presente documento son para usarse en el tratamiento, prevención, detección y/o diagnóstico de trastornos y/o enfermedades de linfocitos B primarios, y/o afecciones asociadas con las mismas. En una realización, dichos trastornos, enfermedades y/o afecciones de linfocitos B primarios se caracterizan por una pérdida completa o parcial de la inmunidad humoral. Los trastornos, enfermedades y/o afecciones de linfocitos B primarios asociadas con los mismos que se caracterizan por una pérdida completa o parcial de la inmunidad humoral y que pueden prevenirse, tratarse, detectarse y/o diagnosticarse con composiciones que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, agammaglobulinemia ligada a X (XLA), enfermedad de inmunodeficiencia combinada grave (SCID) y deficiencia selectiva de IgA.

15 En un aspecto preferido, los polipéptidos o polinucleótidos de anticuerpos que se describen en el presente documento son para usarse en el tratamiento, prevención y/o diagnóstico de enfermedades o trastornos que afectan a o afecciones asociadas con una o más de cualquiera de las diversas membranas mucosas del cuerpo. Dichas enfermedades o trastornos incluyen, pero sin limitación, por ejemplo, mucositis, mucoclasia, mucocolitis, leishmaniosis mucocutánea (tal como, por ejemplo, leishmaniosis americana, leishmaniosis nasofaríngea y leishmaniosis del Nuevo Mundo), síndrome de ganglios linfáticos mucocutáneos (por ejemplo, enfermedad de Kawasaki), mucoenteritis, carcinoma mucoepidermoide, tumor mucoepidermoide, displasia mucoepitelial, adenocarcinoma mucoide, degeneración mucoide, degeneración mixoide; degeneración mixomatosa; mixomatosis; degeneración mucoide de la media (por ejemplo, necrosis quística de la media), mucopolipidosis (incluyendo, por ejemplo, mucopolipidosis I, mucopolipidosis II, mucopolipidosis III y mucopolipidosis IV), trastornos de la mucolisis, enteritis mucomembranosa, mucoenteritis, mucopolisacaridosis (tal como, por ejemplo, mucopolisacaridosis tipo I (es decir, síndrome de Hurler), mucopolisacaridosis tipo IS (es decir, síndrome de Scheie o mucopolisacaridosis tipo V) , mucopolisacaridosis tipo II (es decir, síndrome de Hunter), mucopolisacaridosis tipo III (es decir, síndrome de Sanfilippo), mucopolisacaridosis tipo IV (es decir, síndrome de Morquio), mucopolisacaridosis tipo VI (es decir, síndrome de Maroteaux-Lamy), mucopolisacaridosis tipo VII (es decir, mucopolisacaridosis debida a deficiencia de beta-glucuronidasa) y mucosulfatidosis), mucopolisacariduria, conjuntivitis mucopurulenta, mucopus, mucormicosis (es decir, zigomicosis), enfermedad de las mucosas (es decir, diarrea viral bovina), colitis mucosa (tal como, por ejemplo, mucocolitis y colitis mixomembranosa) y mucoviscidosis (tal como, por ejemplo, fibrosis quística, fibrosis quística del páncreas, síndrome de Clarke-Hadfield, enfermedad fibroquística del páncreas, mucoviscidosis y viscidosis). En un aspecto altamente preferido, los polipéptidos o polinucleótidos de anticuerpos que se describen en la presente memoria son para usarse en el tratamiento, prevención y/o diagnóstico de la mucositis, especialmente asociada con quimioterapia.

35 En un aspecto preferido, los polipéptidos o polinucleótidos de anticuerpos que se describen en el presente documento son para usarse en el tratamiento, prevención y/o diagnóstico de enfermedades o trastornos que afectan a, o afecciones asociadas con sinusitis.

Una afección, enfermedad o síntoma adicional que puede tratarse, prevenirse y/o diagnosticarse mediante polipéptidos o polinucleótidos de anticuerpos que se describen en el presente documento es la osteomielitis.

40 Una afección, enfermedad o síntoma adicional que puede tratarse, prevenirse y/o diagnosticarse mediante polipéptidos o polinucleótidos de anticuerpos que se describen en el presente documento es la endocarditis.

Todas las aplicaciones descritas anteriormente pueden ser aplicables a medicina veterinaria.

45 Los polipéptidos o polinucleótidos de anticuerpos que se describen en la presente memoria pueden ser para usarse en el tratamiento, prevención y/o diagnóstico de enfermedades y trastornos del sistema pulmonar (por ejemplo, de los bronquios tales como, por ejemplo, infecciones bronquiales y sinopulmonares y afecciones asociadas con dichas enfermedades y trastornos y otras enfermedades y trastornos respiratorios. En aspectos específicos, dichas enfermedades y trastornos incluyen, pero sin limitación, adenoma bronquial, asma bronquial, neumonía (tal como, por ejemplo, neumonía bronquial, bronconeumonía y bronconeumonía tuberculosa), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), pólipos bronquiales, bronquiectasia (tal como, por ejemplo, bronquiectasia seca, bronquiectasia cilíndrica y bronquiectasia sacular), adenocarcinoma bronquiolar, carcinoma bronquiolar, bronquiolitis (tal como, por ejemplo, bronquiolitis exudativa, bronquiolitis fibrosa obliterante y bronquiolitis proliferativa), carcinoma bronquioloalveolar, asma bronquítica, bronquitis (tal como, por ejemplo, bronquitis asmática, bronquitis de Castellani, bronquitis crónica, bronquitis pseudomembranosa, bronquitis fibrinosa, bronquitis hemorrágica, bronquitis aviar infecciosa, bronquitis obliterante, bronquitis plástica, bronquitis pseudomembranosa, bronquitis pútrida y bronquitis verminosa), granulomatosis broncocéntrica, broncoedema, fistula broncoesofágica, carcinoma broncogénico, quiste broncogénico, broncolitiasis, broncomalacia, broncomicosis (tal como, por ejemplo, aspergilosis broncopulmonar), espiroquetosis broncopulmonar, bronquitis hemorrágica, broncorrea, broncoespasmo, broncostaxia, broncoestenosis, respiración de Biot, respiración bronquial, respiración de Kussmaul, respiración de Kussmaul-Klen, acidosis respiratoria, alcalosis respiratoria, síndrome de dificultad respiratoria neonatal, insuficiencia respiratoria, escleroma respiratorio, virus respiratorio sincitial y similares.

En un aspecto específico, los polipéptidos o polinucleótidos de anticuerpos que se describen en el presente documento son para usarse en el tratamiento, prevención y/o diagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

En otro aspecto, los polipéptidos o polinucleótidos de anticuerpos que se describen en el presente documento son para usarse en el tratamiento, prevención y/o diagnóstico de fibrosis y afecciones asociadas con fibrosis, incluyendo, pero sin limitación, fibrosis quística (incluyendo fibrosis tales como fibrosis quística del páncreas, síndrome de Clarke-Hadfield, enfermedad fibroquística del páncreas, mucoviscidosis y viscidosis), fibrosis endomiocárdica, fibrosis retroperitoneal idiopática, fibrosis leptomeníngea, fibrosis mediastínica, fibrosis subepidérmica nodular, fibrosis pericentral, fibrosis perimuscular, fibrosis periportal, fibrosis de sustitución, fibrosis subadventicia y fibrosis periportal de Symmers.

En otro aspecto, las composiciones terapéuticas o farmacéuticas que se describen en el presente documento son para usarse en la administración a un animal para tratar, prevenir o mejorar enfermedades infecciosas. Las enfermedades infecciosas incluyen enfermedades asociadas con levaduras, hongos, infecciones víricas y bacterianas. Los virus causantes de infecciones víricas que pueden tratarse o prevenirse de acuerdo con esta invención incluyen, pero sin limitación, retrovirus (por ejemplo, virus linfotrófico de células T humano (HTLV) tipos I y II y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)), herpesvirus (por ejemplo, virus herpes simple (HSV) tipos I y II, virus Epstein-Barr, HHV6-HHV8 y citomegalovirus), arenavirus (por ejemplo, virus de la fiebre de Lassa), paramixovirus (por ejemplo, virus morbilivirus, virus respiratorio sincitial humano, paperas y pneumovirus), adenovirus, bunyavirus (por ejemplo, hantavirus), Coronavirus, filovirus (por ejemplo, virus del Ébola), flavivirus (por ejemplo, virus de la hepatitis C (HCV), virus de la fiebre amarilla y virus de la encefalitis japonesa), hepadnavirus (por ejemplo, virus de la hepatitis B (HBV)), ortomiovirus (por ejemplo, virus de la influenza A, B y C), papovavirus (por ejemplo, papilomavirus), picornavirus (por ejemplo, rinovirus, enterovirus y virus de la hepatitis A), poxvirus, reovirus (por ejemplo, rotavirus), togavirus (por ejemplo, virus de la rubeola), rbdovirus (por ejemplo, virus de la rabia). Los patógenos microbianos causantes de infecciones bacterianas incluyen, pero sin limitación, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoea*, *Neisseria meningitidis*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium tetani*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Klebsiella rhinoscleromatis*, *Staphylococcus aureus*, *Vibrio cholerae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Campylobacter (Vibrio) fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Aeromonas hydrophila*, *Bacillus cereus*, *Edwardsiella tarda*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Salmonella typhimurium*, *Treponema pallidum*, *Treponema pertenue*, *Treponema carateneum*, *Borrelia vincentii*, *Borrelia burgdorferi*, *Leptospira icterohemorrhagiae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Toxoplasma gondii*, *Pneumocystis carinii*, *Francisella tularensis*, *Brucella abortus*, *Brucella suis*, *Brucella melitensis*, *Mycoplasma spp.*, *Rickettsia prowazeki*, *Rickettsia tsutsugumushi*, *Chlamydia spp.* y *Helicobacter pylori*.

Terapia Génica

En un aspecto específico, los ácidos nucleicos que comprenden secuencias que codifican anticuerpos o derivados funcionales de los mismos son para usarse en la administración para tratar, inhibir o prevenir una enfermedad o trastorno asociado con una expresión y/o actividad aberrante de BLYS y/o su receptor, por medio de terapia génica. La terapia génica se refiere a la terapia realizada mediante la administración a un sujeto de un ácido nucleico expresado o que puede expresarse. En esta realización de la memoria descriptiva, los ácidos nucleicos producen su proteína codificada que media un efecto terapéutico.

Cualquiera de los procedimientos para terapia génica disponibles en la técnica puede usarse de acuerdo con la presente memoria descriptiva. Los procedimientos ejemplares se describen a continuación.

Para revisiones generales de los procedimientos de terapia génica véase Goldspiel y col., *Clinical Pharmacy* 12: 488-505 (1993); Wu y Wu, *Biotherapy* 3: 87-95 (1991); Tolstoshev, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 32: 573-596 (1993); Mulligan, *Science* 260: 926-932 (1993); y Morgan y Anderson, *Ann. Rev. Biochem.* 62: 191-217 (1993); May, *TIBTECH* 1(5): 155-215 (1993). Se describen procedimientos comúnmente conocidos en la técnica de la tecnología del ADN recombinante que pueden usarse en Ausubel y col. (eds.), *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, NY (1993); y Kriegler, *Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual*, Stockton Press, NY (1990).

En un aspecto preferido, una composición de la memoria descriptiva comprende, o alternativamente consiste en ácidos nucleicos que codifican un anticuerpo, siendo dichos ácidos nucleicos parte de un vector de expresión que expresa el anticuerpo o fragmentos o proteínas quiméricas o cadenas pesadas o ligeras del mismo en un hospedador adecuado. En particular, dichos ácidos nucleicos tienen promotores, preferentemente promotores heterólogos, unidos operativamente a la región codificante de anticuerpo, siendo dicho promotor inducible o constitutivo y, opcionalmente, específico de tejido. En otro aspecto particular, se usan moléculas de ácido nucleico en las que las secuencias codificantes de anticuerpo y cualquier otra secuencia deseada está flanqueada por regiones que promueven la recombinación homóloga en un sitio deseado del genoma, proporcionando de este modo la expresión intracromosómica de los ácidos nucleicos codificantes de anticuerpos (Koller y Smithies, *Proc. Natl. Acad. Sei. EE.UU.* 86: 8932- 8935 (1989); Zijlstra y col., *Nature* 342:435-438 (1989). En aspectos específicos, la

molécula de anticuerpo expresada es un scFv; alternativamente, las secuencias de ácido nucleico incluyen secuencias que codifican las cadenas tanto pesada como ligera, o fragmentos o variantes de las mismas, de un anticuerpo.

5 La administración de los ácidos nucleicos a un paciente puede ser directa, en cuyo caso el paciente se expone directamente al ácido nucleico o a vectores que llevan el ácido nucleico, o indirecta, en cuyo caso las células se transforman primero con los ácidos nucleicos *in vitro*, y después se trasplantan en el paciente. Estas dos estrategias se conocen, respectivamente, como terapia génica *in vivo* o *ex vivo*.

10 En un aspecto específico, las secuencias de ácido nucleico son para usarse en la administración directamente *in vivo*, donde se expresan para producir el producto codificado. Esto puede lograrse por cualquiera de numerosos procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, construyéndolos como parte de un vector de expresión de ácido nucleico apropiado y administrándolos de modo que se hagan intracelulares, por ejemplo, por infección usando vectores retrovirales defectuosos o atenuados u otros vectores virales (véase la Patente de Estados Unidos N.º 4.980.286) o por inyección directa de ADN desnudo, o mediante el uso de bombardeo de micropartículas (por ejemplo, una pistola de genes; Biolistic, Dupont), o revestimiento con lípidos o receptores de superficie celular o agentes de transfección, encapsulación en liposomas, micropartículas o microcápsulas, o por administración de los mismos en unión a un péptido que se sabe que se introduce en el núcleo, por administración de los mismos en unión a un ligando sometido a endocitosis mediada por receptor (véase, por ejemplo, Wu y Wu, J. Biol. Chem. 262: 4429-4432 (1987)) (que puede usarse para dirigirse a tipos celulares que expresan específicamente los receptores), etc. En otro aspecto, pueden formarse complejos de ácido nucleico-ligando en los que el ligando comprende un péptido viral fusogénico para alterar los endosomas, permitiendo que el ácido nucleico evite la degradación lisosomal. En otro aspecto más, el ácido nucleico puede dirigirse *in vivo* para la captación y expresión específica por células, por direccionamiento a un receptor específico (véase, por ejemplo, las Publicaciones PCT WO 92/06 180; WO 92/22635; W092/203 16; W093/14188, WO 93/20221). Alternativamente, el ácido nucleico puede introducirse intracelularmente e incorporarse dentro del ADN de la célula hospedadora para su expresión, por recombinación homóloga (Koller y Smithies, Proc. Natl. Acad. Sei. EE.UU. 86: 8932-8935 (1989); Zijlstra y col., Nature 342:435-438 (1989)).

15 En un aspecto específico, se van a usar vectores virales que contienen secuencias de ácido nucleico que codifican un anticuerpo que se describe en el presente documento, o fragmentos o variantes del mismo. Por ejemplo, puede usarse un vector retroviral (véase Miller y col., Meth. Enzymol. 217: 581-599 (1993)). Estos vectores retrovirales contienen los componentes necesarios para el empaquetamiento correcto del genoma viral y la integración en el ADN de la célula hospedadora. Las secuencias de ácido nucleico que codifican el anticuerpo a usar en la terapia génica se clonan en uno o más vectores que facilitan la administración del gen a un paciente. Puede encontrarse más detalles acerca de los vectores retrovirales en Boesen y col., Biotherapy 6: 29 1-302 (1994), que describe el uso de un vector retroviral para administrar el gen *mdr 1* a células madre hematopoyéticas para hacer a las células madre más resistentes a la quimioterapia. Otras referencias que ilustran el uso de vectores retrovirales en terapia génica son: Clowes y col., J. Clin. Invest. 93: 644-651 (1994); Klein y col., Blood 83: 1467-1473 (1994); Salmons y Gunzberg, Human Gene Therapy 4: 129-141 (1993); y Grossman y Wilson, Curr. Opin. in Genetics and Devel. 3: 110- 114 (1993).

20 Los adenovirus son otros vectores virales que pueden usarse en la terapia génica. Los adenovirus son vehículos especialmente atractivos para administrar genes a epitelios respiratorios. Los adenovirus infectan de forma natural los epitelios respiratorios, donde causan una enfermedad leve. Otras dianas para sistemas de administración basados en adenovirus son el hígado, el sistema nervioso central, las células endoteliales y el músculo. Los adenovirus tienen la ventaja de ser capaces de infectar células que no estén en división. Kozarsky y Wilson, Current Opinion in Genetics and Development 3: 499-503 (1993) presentan una revisión de la terapia génica basada en adenovirus. Bout y col., Human Gene Therapy 5: 3-10 (1994) demostraron el uso de vectores de adenovirus para transferir genes a los epitelios respiratorios de monos Rhesus. Otros ejemplos del uso de adenovirus en terapia génica pueden encontrarse en Rosenfeld y col., Science 252: 431-434 (1991); Rosenfeld y col., Cell 68: 143-155 (1992); Mastrangeli y col., J. Clin. Invest. 91: 225-234 (1993); Publicación PCT W094/12649; y Wang, y col., Gene Therapy 2: 775-783 (1995). Preferentemente, se usan vectores de adenovirus.

25 También se han propuesto virus adenoasociados (AAV) para su uso en terapia génica (Walsh y col., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 204:289-300 (1993); Patente de Estados Unidos N.º 5.436.146).

30 Otra estrategia para terapia génica implica transferir un gen a células en un cultivo de tejido por procedimientos tales como electroporación, lipofección, transfección mediada por fosfato cálcico o infección vírica. Habitualmente, el procedimiento de transferencia incluye la transferencia de un marcador de selección a las células. Las células se ponen después en selección para aislar aquellas células que hayan captado y estén expresando el gen transferido. Esas células se administran después a un paciente.

35 En este aspecto, el ácido nucleico se va a introducir en una célula antes de la administración *in vivo* de la célula recombinante resultante. Dicha introducción puede llevarse a cabo por cualquier procedimiento conocido en la técnica incluyendo, pero sin limitación, transfección, electroporación, microinyección, infección con un vector viral o de bacteriófago que contiene las secuencias de ácido nucleico, fusión celular, transferencia génica mediada por cromosomas, transferencia génica mediada por microcélulas, fusión de esferoplastos, etc. Se conocen en la técnica

numerosos procedimientos para la introducción de genes extraños en células (véase, por ejemplo, Loeffler y Behr, Meth. Enzymol. 217: 599-618 (1993); Cohen y col., Meth. Enzymol. 217: 618-644 (1993); Clin. Pharma. Ther. 29: 69-92m (1985)) y pueden usarse de acuerdo con la presente invención, con tal de que no se alteren las funciones fisiológicas y de desarrollo necesarias de las células receptoras. La técnica debería proporcionar la transferencia estable del ácido nucleico a la célula, de modo que el ácido nucleico pueda expresarse por la célula y, preferentemente, pueda heredarse y expresarse por su progenie celular.

Las células recombinantes resultantes pueden administrarse a un paciente por diversos procedimientos conocidos en la técnica. Las células sanguíneas recombinantes (por ejemplo, células madre o progenitoras hematopoyéticas) se administran preferentemente por vía intravenosa. La cantidad de células prevista para usar depende del efecto deseado, del estado del paciente, etc. y puede determinarse por un experto en la materia.

Las células en las que puede introducirse un ácido nucleico con fines de terapia génica incluyen cualquier tipo celular disponible deseado e incluyen, pero sin limitación, células epiteliales, células endoteliales, queratinocitos, fibroblastos, células musculares, hepatocitos; células sanguíneas tales como linfocitos T, linfocitos B, monocitos, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, megacariocitos, granulocitos; diversas células madre o progenitoras, en particular células madre o progenitoras hematopoyéticas, por ejemplo, como se obtienen de médula ósea, sangre de cordón umbilical, sangre periférica, hígado fetal, etc.

En un aspecto preferido, la célula a usar para terapia génica es autóloga respecto al paciente.

En un aspecto en el que se van a usar células recombinantes en terapia génica, las secuencias de ácido nucleico que codifican un anticuerpo o fragmento del mismo se introducen en las células de modo que puedan expresarse por las células o su progenie, y las células recombinantes se administran después *in vivo* para su efecto terapéutico. En un aspecto específico, se van a usar células madre o progenitoras. Cualquier célula madre y/o progenitora que puede aislarse y mantenerse *in vitro* puede usarse potencialmente de acuerdo con este aspecto (véase, por ejemplo, la Publicación PCT WO 94/08598; Stemple y Anderson, Cell 71: 973-985 (1992); Rheinwald, Meth. Cell Bio. 21A: 229 (1980); y Pittelkow y Scott, Mayo Clinic Proc. 61: 771 (1986)).

En un aspecto específico, el ácido nucleico a introducir con fines de terapia génica comprende un promotor inducible unido operativamente a la región codificante, de modo que la expresión del ácido nucleico puede controlarse por control de la presencia o ausencia del inductor de la transcripción apropiado.

Demostración de la Utilidad Terapéutica o Profiláctica de una Composición

Los compuestos que se describen en el presente documento se ensayan preferentemente *in vitro* y después *in vivo* para la actividad terapéutica o profiláctica deseada, antes de su uso en seres humanos. Por ejemplo, los ensayos *in vitro* que pueden usarse para determinar si está indicada la administración de un anticuerpo o composición específica que se describe en el presente documento incluyen ensayos de cultivos celulares *in vitro*, en los que se cultiva una muestra de tejido de paciente en cultivo, y se expone a o se le administra de otro modo un anticuerpo o composición que se describe en el presente documento, y se observa el efecto de dicho anticuerpo o composición de la presente invención sobre la muestra de tejido. En diversos aspectos específicos, pueden llevarse a cabo ensayos *in vitro* con células representativas de tipos celulares implicados en un trastorno de un paciente para determinar si un anticuerpo o composición que se describe en el presente documento tiene un efecto deseado sobre dichos tipos celulares. Preferentemente, los anticuerpos o composiciones que se describen en el presente documento también se ensayan en ensayos *in vitro* y sistemas de modelos animales antes de su administración a seres humanos.

Los anticuerpos o composiciones que se describen en el presente documento para su uso en terapia pueden ensayarse para determinar su toxicidad en sistemas de modelos animales adecuados incluyendo, pero sin limitación, ratas, ratones, polios, vacas, monos y conejos. Para el ensayo *in vivo* de la toxicidad de un anticuerpo o composición puede usarse cualquier sistema de modelo animal conocido en la técnica.

La eficacia en el tratamiento o prevención de una infección vírica puede demostrarse detectando la capacidad de un anticuerpo o composición que se describe en el presente documento para inhibir la replicación del virus, para inhibir la transmisión o evitar el establecimiento del propio virus en su hospedador, o para prevenir, mejorar o aliviar los síntomas de progresión de una enfermedad. El tratamiento se considera terapéutico si, por ejemplo, existe una reducción en la carga viral, una mejoría de uno o más síntomas o una disminución en la mortalidad y/o morbilidad después de la administración de un anticuerpo o composición de la presente invención.

Los anticuerpos o composiciones que se describen en el presente documento pueden ensayarse para determinar la capacidad para inducir la expresión de citocinas tales como IFN- γ por contacto de células, preferentemente células humanas, con un anticuerpo o composición de la presente invención o un anticuerpo de control o composición de control, y determinación de la capacidad del anticuerpo o composición de la presente invención para inducir una o más citocinas. Pueden usarse técnicas conocidas por los expertos en la materia para medir el nivel de expresión de citocinas. Por ejemplo, el nivel de expresión de citocinas puede medirse analizando el nivel de ARN de citocinas, por ejemplo, mediante RT-PCR y análisis de transferencia Northern, y analizando el nivel de citocinas mediante, por ejemplo, inmunoprecipitación seguida de análisis de transferencia de Western y ELISA. En un aspecto preferido, un

compuesto que se describe en el presente documento se ensaya para determinar su capacidad para inducir la expresión de IFN- γ .

Los anticuerpos o composiciones que se describen en el presente documento pueden ensayarse para determinar su capacidad para modular la actividad biológica de células inmunes por contacto de las células inmunes, preferentemente células inmunes humanas (por ejemplo, células T, linfocitos B y células asesinas naturales) con un anticuerpo o composición que se describe en el presente documento o un compuesto de control, y determinación de la capacidad del anticuerpo o composición que se describe en el presente documento para modular (es decir, aumentar o disminuir) la actividad biológica de células inmunes. La capacidad de un anticuerpo o composición que se describe en el presente documento para modular la actividad biológica de células inmunes puede evaluarse detectando la expresión de antígenos, detectando la proliferación de células inmunes (es decir, la proliferación de linfocitos B), detectando la activación de moléculas de señalización, detectando la función efectora de células inmunes o detectando la diferenciación de células inmunes. Pueden usarse técnicas conocidas por los expertos en la materia para medir estas actividades. Por ejemplo, la proliferación celular puede ensayarse mediante ensayos de incorporación de ^3H - timidina y recuentos de células con azul tripán. La expresión de antígeno puede ensayarse, por ejemplo, mediante inmunoensayos incluyendo, pero sin limitación, sistemas de ensayo competitivos y no competitivos usando técnicas tales como transferencias de Western, radioinmunoensayos inmunohistoquímicos, ELISA (ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas), inmunoensayos tipo "sándwich", ensayos de inmunoprecipitación, reacciones de precipitina, reacciones de precipitina por difusión en gel, ensayos de inmunodifusión, ensayos de aglutinación, ensayos de fijación del complemento, ensayos inmunoradiométricos, inmunoensayos fluorescentes, inmunoensayos de proteína A y análisis de FACS. La activación de moléculas de señalización puede ensayarse, por ejemplo, mediante ensayos de quinasa y ensayos de desplazamiento electroforético (EMSA). En un aspecto preferido, se mide la capacidad de un anticuerpo o composición que se describe en el presente documento para inducir la proliferación de linfocitos B. En otro aspecto preferido, se mide la capacidad de un anticuerpo o composición que se describe en el presente documento para modular la expresión de inmunoglobulina.

Los anticuerpos o composiciones que se describen en el presente documento pueden ensayarse para determinar su capacidad para reducir la formación de tumores en ensayos *in vitro*, *ex vivo* e *in vivo*. Los anticuerpos o composiciones que se describen en la presente memoria también pueden ensayarse para determinar su capacidad para inhibir la replicación viral o reducir la carga viral en ensayos *in vitro* e *in vivo*. Los anticuerpos o composiciones que se describen en la presente memoria también pueden ensayarse para determinar su capacidad para reducir la cantidad de bacterias en ensayos *in vitro* e *in vivo* conocidos por los expertos en la materia. Los anticuerpos o composiciones que se describen en la presente memoria también pueden ensayarse para determinar su capacidad para aliviar uno o más síntomas asociados con cáncer, un trastorno inmune (por ejemplo, una enfermedad inflamatoria), un trastorno neurológico o una enfermedad infecciosa. Los anticuerpos o composiciones que se describen en el presente documento también pueden ensayarse para determinar su capacidad para disminuir el curso temporal de la enfermedad infecciosa. Además, los anticuerpos o composiciones que se describen en el presente documento pueden ensayarse para determinar su capacidad para aumentar el período de supervivencia de animales que padecen una enfermedad o trastorno, incluyendo cáncer, un trastorno inmune o una enfermedad infecciosa. Pueden usarse técnicas conocidas por los expertos en la materia para analizar la función de los anticuerpos o composiciones de la presente invención *in vivo*.

Composiciones Terapéuticas/Profilácticas y Administración

La memoria descriptiva describe una cantidad eficaz de anticuerpo (o fragmento o variante del mismo) o composición farmacéutica que se describe en el presente documento, preferentemente un anticuerpo que se describe en el presente documento, para su uso en el tratamiento, inhibición o profilaxis por administración a un sujeto. En un aspecto preferido, un anticuerpo o fragmento o variante del mismo está sustancialmente purificado (es decir, sustancialmente libre de sustancias que limiten su efecto o produzcan efectos secundarios no deseados). El sujeto es preferentemente un animal, incluyendo, pero sin limitación, animales tales como vacas, cerdos, caballos, polios, gatos, perros, etc., y es preferentemente un mamífero, y más preferentemente un ser humano.

Las formulaciones y procedimientos de administración que pueden emplearse cuando el compuesto comprende un ácido nucleico o una inmunoglobulina se han descrito anteriormente; pueden seleccionarse formulaciones y vías de administración apropiadas adicionales de entre las descritas a continuación en el presente documento.

Se conocen diversos sistemas de administración y pueden usarse para administrar un anticuerpo o fragmento o variante del mismo que se describe en el presente documento, por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, células recombinantes capaces de expresar el anticuerpo o fragmento de anticuerpo, endocitosis mediada por receptor (véase, por ejemplo Wu y Wu, J. Biol. Chem. 262: 4429-4432 (1987)), construcción de un ácido nucleico como parte de un vector retroviral o de otro tipo, etc. Los procedimientos de introducción incluyen, pero sin limitación, las vías intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural y oral. Las composiciones pueden administrarse por cualquier vía conveniente, por ejemplo por infusión o inyección en embolada, por absorción a través de revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.) y pueden administrarse junto con otros agentes biológicamente activos. La administración puede ser local o sistémica. Además, puede ser deseable introducir las

composiciones farmacéuticas de la presente invención en el sistema nervioso central por cualquier vía adecuada, incluyendo la inyección interventricular e intratecal; la inyección interventricular puede facilitarse mediante un catéter interventricular, por ejemplo, unido a un depósito, tal como un depósito Ommaya. También puede emplearse la administración pulmonar, por ejemplo, mediante el uso de un inhalador o nebulizador y la formulación con un agente aerosolizante.

En un aspecto específico, puede ser deseable usar las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento para su administración local en el área que necesite tratamiento; esto puede conseguirse mediante, por ejemplo, y no a modo de limitación, infusión local durante una cirugía, aplicación tópica, por ejemplo, junto con un vendaje de heridas después de una cirugía, mediante inyección, por medio de un catéter, por medio de un supositorio, o por medio de un implante, siendo dicho implante un material poroso, no poroso o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas de Silastic o fibras. Preferentemente, cuando se administra una proteína, incluyendo un anticuerpo de la presente invención, debe tenerse cuidado de usar materiales a los que no se absorba la proteína.

En otro aspecto, la composición puede administrarse en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer, Science 249: 1527- 1533 (1990); Treat y col., en Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez-Berestein y Fidler (eds-), Liss, Nueva York, págs. 353-365 (1989); Lopez-Berestein, ibidem., págs. 317-327; véase en general ibid).

En otro aspecto más, la composición se va administrar en un sistema de liberación controlada. En un aspecto, puede usarse una bomba (véase Langer, anteriormente; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14: 20 1 (1987); Buchwald y col., Surgery 88: 507 (1980); Saudek y col., N. Engl. J. Med. 321: 574 (1989)). En otro aspecto, pueden usarse materiales poliméricos (véase Medical Applications of Controlled Release, Langer y Wise (eds.), CRC Pres., Boca Ratón, Florida (1974); Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance, Smolen y Ball (eds.), Wiley, Nueva York (1984); Ranger y Peppas, J., Macromol. Sei. Rev. Macromol. Chem. 23: 61 (1983); véase también Levy et al., Science 228: 190 (1985); During y col., Ann. Neurol. 25: 351 (1989); Howard y col., J. Neurosurg. 7 1: 105 (1989)). En otra realización más, un sistema de liberación controlada puede ponerse en las cercanías de la diana terapéutica, es decir, el cerebro, requiriendo de este modo solo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, en Medical Applications of Controlled Release, anteriormente, vol. 2, págs. 115-138 (1984)).

Otros sistemas de liberación controlada se analizan en la revisión por Langer (Science 249: 1527-1533 (1990)).

En un aspecto específico en el que la composición que se describe en el presente documento es un ácido nucleico que codifica una proteína, el ácido nucleico puede ser para usarse en la administración *in vivo* para promover la expresión de su proteína codificada, por construcción del mismo como parte de un vector de expresión de ácido nucleico apropiado y administración del mismo de modo que se haga intracelular, por ejemplo, mediante el uso de un vector retroviral (véase la Patente de Estados Unidos N.º 4.980.286) o mediante inyección directa, o mediante el uso de bombardeo de micropartículas (por ejemplo, una pistola de genes; Biolistic, Dupont) o revestimiento con lípidos o receptores de superficie celular o agentes de transfección, o por administración del mismo en unión a un péptido tipo caja homeótica (*homeobox*) que se sabe que se introduce en el núcleo (véase, por ejemplo, Joliot y col., Proc. Natl. Acad. Sei. EE.UU. 88: 1864-1868 (1991)), etc. Alternativamente, un ácido nucleico puede introducirse intracelularmente e incorporarse dentro del ADN de la célula hospedadora para su expresión mediante recombinación homóloga.

La presente memoria descriptiva también describe composiciones farmacéuticas. Dichas composiciones comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo o fragmento del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto específico, la expresión "farmacéuticamente aceptable" significa autorizada por una agencia reguladora del Gobierno Federal o estatal, o enumerada en la Farmacopea de los Estados Unidos u otra farmacopea reconocida en general para su uso en animales, y más particularmente en seres humanos. El término "vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que se administra el producto terapéutico. Dichos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles tales como agua y aceites, incluyendo los de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El agua es un vehículo preferido cuando la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. También pueden emplearse soluciones salinas y soluciones acuosas de dextrosa y glicerol como vehículos líquidos, particularmente para soluciones inyectables. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato sódico, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche en polvo desnatada, glicerol, propileno, glicol, agua, etanol y similares. La composición, si se desea, también puede contener cantidades minoritarias de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tamponantes del pH. Estas composiciones pueden adoptar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida y similares. La composición puede formularse como un supositorio, con aglutinantes y vehículos tradicionales tales como triglicéridos. La formulación oral puede incluir vehículos convencionales tales como calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Se describen ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados en "Remington's Pharmaceutical Sciences" por E.W. Martin. Dichas composiciones contendrán una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo o

fragmento del mismo, preferentemente en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de vehículo para proporcionar la forma de administración apropiada al paciente. La formulación debería adaptarse al modo de administración.

5 En un aspecto preferido, la composición se formula de acuerdo con procedimientos de rutina como una composición farmacéutica adaptada para su administración intravenosa a seres humanos. Típicamente, las composiciones para administración intravenosa son soluciones en tampón acuoso isotónico estéril. Cuando es necesario, la composición también puede incluir un agente solubilizante y un anestésico local tal como lignocaína para paliar el dolor en el sitio de la inyección. Generalmente, los ingredientes se suministran por separado o mezclados juntos en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como un polvo seco liofilizado o un concentrado sin agua en un recipiente sellado herméticamente, tal como una ampolla o sobrecito que indique la cantidad de agente activo. Cuando la composición va a administrarse por infusión, puede dispensarse con un frasco de infusión que contiene solución salina o agua de calidad farmacéutica estéril. Cuando la composición se administra por inyección, puede proporcionarse una ampolla de agua estéril para inyección o solución salina de modo que los ingredientes puedan mezclarse antes de su administración.

15 Las composiciones que se describen en el presente documento pueden formularse como formas neutras o formas de sal. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas con aniones tales como los derivados de los ácidos clorhídrico, fosfórico, acético, oxálico, tartárico, etc. y las formadas con cationes tales como los derivados de sodio, potasio, amonio, calcio, hidróxidos férricos, isopropilamina, trietilamina, 2-etilamino etanol, histidina, procaina, etc.

20 La cantidad de la composición que se describe en el presente documento que será eficaz en el tratamiento, inhibición y prevención de una enfermedad o trastorno asociado con una expresión y/o actividad aberrante de un polipéptido de la presente invención puede determinarse mediante técnicas clínicas convencionales. Además, pueden emplearse opcionalmente ensayos *in vitro* para contribuir a identificar intervalos de dosificación óptimos. La dosis exacta a emplear en la formulación también dependerá de la vía de administración y de la gravedad de la enfermedad o trastorno, y debería decidirse de acuerdo con el juicio del médico y con las circunstancias de cada paciente. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de sistemas de ensayo de modelos animales o *in vitro*.

30 Para anticuerpos, la dosificación administrada a un paciente es típicamente de 0,1 mg/kg a 100 mg/kg del peso corporal del paciente. Preferentemente, la dosificación administrada a un paciente es de entre 0,1 mg/kg y 20 mg/kg del peso corporal del paciente, más preferentemente, de 1 mg/kg y 10 mg/kg del peso corporal del paciente. Generalmente, los anticuerpos humanos tienen una semivida más prolongada dentro del cuerpo humano que los anticuerpos de otras especies debido a la respuesta inmune contra los polipéptidos extraños. Por lo tanto, con frecuencia son posibles menores dosificaciones de anticuerpos humanos y una administración menos frecuente. Además, la dosificación y la frecuencia de administración de composiciones terapéuticas o farmacéuticas de la presente invención pueden reducirse aumentando la captación y penetración tisular (por ejemplo, en el cerebro) de los anticuerpos mediante modificaciones tales como, por ejemplo, lipidación.

40 Los anticuerpos y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento pueden ser para usarse en la administración en solitario o en combinación con otros adyuvantes. Los adyuvantes que pueden administrarse con el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo de la presente invención incluyen, pero sin limitación, alumbre, alumbre más desoxicolato (InmunoAg), MTP-PE (Biocine Corp.), QS21 (Genentech, Inc.), BCG y MPL. En un aspecto específico, los anticuerpos y composiciones de anticuerpos que se describen en el presente documento se administran en combinación con alumbre. En otro aspecto específico, los anticuerpos y composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento son para usarse en la administración en combinación con QS-21. Los adyuvantes adicionales que pueden ser para usarse en la administración con el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, monofosforil lípido inmunomodulador, AdjuVax 100a, QS-21, QS-18, CRL1005, sales de aluminio, MF-59 y tecnología adyuvante virosomal. Las vacunas que pueden ser para usarse en la administración con el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, vacunas dirigidas hacia la protección frente a MMR (sarampión, paperas, rubeola), polio, varicela, tétanos/difteria, hepatitis A, hepatitis B, *Haemophilus influenzae* B, tos ferina, neumonía, influenza, Enfermedad de Lyme, rotavirus, cólera, fiebre amarilla, encefalitis japonesa, poliomielitis, rabia, fiebre tifoidea y pertusis y/o PNEUMOVAX-23™. Las combinaciones pueden ser para usarse en la administración de forma concomitante, por ejemplo, como una mezcla, por separado pero simultáneamente o de forma concurrente; o de forma secuencial. Esto incluye presentaciones en las que los agentes combinados se administran juntos como una mezcla terapéutica y también procedimientos en los que los agentes combinados se administran por separado pero simultáneamente, por ejemplo, a través de vías intravenosas separadas en el mismo individuo. La administración "en combinación" incluye además la administración separada de uno de los compuestos o agentes administrado primero, seguida del segundo.

60 En otro aspecto específico, los anticuerpos y las composiciones de anticuerpos que se describen en el presente documento son para usarse en combinación con PNEUMOVAX-23™ para tratar, prevenir y/o diagnosticar una infección y/o cualquier enfermedad, trastorno y/o afección asociada con la misma. En un aspecto, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento son para usarse en combinación con

PNEUMOVAX-23™ para tratar, prevenir y/o diagnosticar cualquier infección bacteriana Gram positiva y/o cualquier enfermedad, trastorno y/o afección asociada con la misma. En otro aspecto, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento son para usarse en combinación con PNEUMOVAX-23™ para tratar, prevenir y/o diagnosticar una infección y/o cualquier enfermedad, trastorno y/o afección asociada con uno o más miembros del género *Enterococcus* y/o del género *Streptococcus*. En otro aspecto, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento son para usarse en cualquier combinación con PNEUMOVAX- 23™ para tratar, prevenir y/o diagnosticar una infección y/o cualquier enfermedad, trastorno y/o afección asociada con uno o más miembros de los estreptococos del Grupo B. En otro aspecto, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento son para usarse en combinación con PNEUMOVAX-23™ para tratar, prevenir y/o diagnosticar una infección y/o cualquier enfermedad, trastorno y/o afección asociada con *Streptococcus pneumoniae*.

El anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento pueden ser para usarse en la administración en solitario o en combinación con otros agentes terapéuticos incluyendo, pero sin limitación, agentes quimioterápicos, antibióticos, antivirales, antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos, agentes inmunoterápicos

convencionales y citocinas. Las combinaciones pueden ser para usarse en la administración de forma concomitante, por ejemplo, como una mezcla, por separado pero simultáneamente o de forma concurrente; o de forma secuencial. Esto incluye presentaciones en las que los agentes combinados se administran juntos como un mezcla terapéutica y también procedimientos en los que los agentes combinados son para usarse en la administración por separado pero simultáneamente, por ejemplo, a través de vías intravenosas separadas en el mismo individuo. La administración "en combinación" incluye además la administración separada de uno de los compuestos o agentes administrados en primer lugar, seguida del segundo.

En un aspecto, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento son para usarse en la administración en combinación con otros miembros de la familia de TNF. Moléculas de TNF, relacionadas con TNF o de tipo TNF que pueden administrarse con el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo de la presente invención incluyen, pero sin limitación, formas solubles de TNF-alfa, linfotoxina-alfa (LT-alfa, también conocido como TNF-beta), LT-beta (que se encuentra en el heterotrímero complejo LT-alfa2-beta). OPGL, FasL, CD27L, CD30L, CD40L, 4-1BBL, DcR3, OX40L, TNF-gamma (Publicación Internacional N.º WO 96/14328), TRAIL, AIM-II (Publicación Internacional N.º WO 97/34911), APRIL (J. Exp. Med. 188(6): 1185-1190 (1998)), endoquina-alfa (Publicación Internacional N.º WO 98/07880), Neutroquina- alfa (Publicación de Memoria descriptiva Internacional N.º WO 98/18921), OPG, OX40 y factor de crecimiento nervioso (NGF) y formas solubles de Fas, CD30, CD27, CD40 y 4-1BB, TR2 (Publicación Internacional N.º WO 96/34095), DR3 (Publicación Internacional N.º WO 97/33904), DR4 (Publicación Internacional N.º WO 98/32856), TR5 (Publicación Internacional N.º WO 98/30693), TR6 (Publicación Internacional N.º WO 98/30694), TR7 (Publicación Internacional N.º WO 98/41629), TRANK, TR9 (Publicación Internacional N.º WO 98/56892), 312C2 (Publicación Internacional N.º WO 98/06842) y TR12, y formas solubles de CD154, CD70 y CD153.

En un aspecto preferido, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo son para usarse en la administración en combinación con ligando de CD40 (CD40L), una forma soluble de CD40L (por ejemplo, AVREND™), fragmentos biológicamente activos, variantes o derivados de CD40L, anticuerpos anti-CD40L (por ejemplo, anticuerpos agonistas o antagonistas) y/o anticuerpos anti-CD40 (por ejemplo, anticuerpos agonistas o antagonistas).

En un aspecto adicional, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento son para usarse en la administración en solitario o en combinación con un agente o agentes antiangiogénicos. Los agentes antiangiogénicos que pueden administrarse con el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, Angiostatina (Entremed, Rockville, MD), Troponina-I (Boston Life Sciences, Boston, MA), anti-factor invasivo, ácido retinoico y derivados del mismo, paclitaxel (Taxol), Suramina, Inhibidor Tisular de Metaloproteinasa-1, Inhibidor Tisular de Metaloproteinasa-2, VEGI, Inhibidor del Activador de Plasminógeno-1, Inhibidor del Activador de Plasminógeno-2 y diversas formas de los metales de transición más ligeros de "grupo d".

Los metales de transición más ligeros de "grupo d" incluyen, por ejemplo, especies de vanadio, molibdeno, tungsteno, titanio, niobio y tántalo. Dichas especies de metales de transición pueden formar complejos de metales de transición. Dichos complejos de las especies de metales de transición mencionadas anteriormente incluyen complejos oxo de metales de transición.

Los ejemplos representativos de complejos de vanadio incluyen complejos de oxo vanadio tales como complejos de vanadato y vanadilo. Los complejos de vanadato adecuados incluyen complejos de metavanadato y ortovanadato tales como, por ejemplo, metavanadato de amonio, metavanadato sódico y ortovanadato sódico. Los complejos de vanadilo adecuados incluyen, por ejemplo, acetilacetato de vanadilo y sulfato de vanadilo, incluyendo hidratos de sulfato de vanadilo tales como sulfato de vanadilo mono- y trihidrato.

Los ejemplos representativos de complejos de tungsteno y molibdeno también incluyen complejos oxo. Los complejos de oxo tungsteno adecuados incluyen complejos de óxido de tungsteno y tungstato. Los complejos de

tungstato adecuados incluyen tungstato de amonio, tungstato de calcio, tungstato de sodio dihidrato y ácido tungstico. Los óxidos de tungsteno adecuados incluyen óxido de tungsteno (IV) y óxido de tungsteno (VI). Los complejos de oxo molibdeno adecuados incluyen molibdato, óxido de molibdeno y complejos de molibdenilo. Los complejos de molibdato adecuados incluyen molibdato de amonio y sus hidratos, molibdato sódico y sus hidratos y molibdato de potasio y sus hidratos. Los óxidos de molibdeno adecuados incluyen óxido de molibdeno (VI), óxido de molibdeno (VI) y ácido molibdico. Los complejos de molibdenilo adecuados incluyen, por ejemplo, acetilacetato de molibdenilo. Otros complejos de tungsteno y molibdeno adecuados incluyen derivados hidroxilo derivados de, por ejemplo, glicerol, ácido tartárico y azúcares.

Una amplia diversidad de otros factores antiangiogénicos pueden utilizarse también dentro del contexto de la presente memoria descriptiva. Los ejemplos representativos incluyen, pero sin limitación, factor plaquetario 4; sulfato de protamina; derivados de quitina sulfatada (preparada a partir de caparzones de cangrejo de las nieves), (Murata y col., *Cancer Res.* 51: 22-26, 1991); Complejo de Polisacárido Sulfatado-Peptidoglucano (SP-PG) (la función de este compuesto puede potenciarse en presencia de esteroides tales como estrógeno y citrato de tamoxifeno); estaurosporina; moduladores del metabolismo de la matriz, incluyendo, por ejemplo, análogos de prolina, cishidroxiprolina, d, L-3,4-deshidroprolina, Tiaprolina, alfa, alfa-dipiridilo, fumarato de aminopropionitrilo; 4-propil-5-(4-piridinil)-2(3H)-oxazolona; Metotrexato; Mitoxantrona; Heparina; Interferones; 2 Macroglobulina-sérica; ChIMP-3 (Pavloff y col., *J. Bio. Chem.* 267: 17321-17326, 1992); Quimostatina (Tomkinson y col., *Biochem J.* 286: 475-480, 1992); Tetradecasulfato de Ciclodextrina; Eponemicina; Camptotecina; Fumagilina (Ingber y col., *Nature* 348: 555-557, 1990); Tiomalato Sódico de Oro ("GST"); Matsubara y Ziff, *J. Clin. Invest.* 79: 1440-1446, 1987); anticollagenasa-sérica; alfa2-antiplasmina (Holmes y col., *J. Biol. Chem.* 262 (4): 1659-1664, 1987); Bisantreno (National Cancer Institute); Lobenzarit disódico (ácido N-(2)-carboxifenil-4- cloroantrónico disódico o "CCA"; (Takeuchi y col., *Agents Actions* 36: 312-316, 1992); e inhibidores de la metaloproteína tales como BB94.

Los factores antiangiogénicos adicionales que también pueden utilizarse dentro del contexto de la presente invención incluyen Talidomida (Celgene, Warren, NJ); esteroide angiostático; AGM-1470 (H. Brem y J. Folkman *J Pediatr. Surg.* 28: 445-51 (1993)); un antagonista de integrina alfa v beta 3 (C. Storgard y col., *J Clin. Invest.* 103: 47-54 (1999)); carboxinaminoimidazol; Carboxiamidotriazol (CAI) (National Cancer Institute, Bethesda, MD); Conbretastatina A-4 (CA4P) (OXIGENE, Boston, MA); Escualamina (Magainin Pharmaceuticals, Plymouth Meeting, PA); TNP-470, (Tap Pharmaceuticals, Deerfield, IL); ZD-OIOI AstraZeneca (Londres, UK); APRA (CT2584); Benefina, Birostatina-I (SC339555); CGP-41251 (PKC 412); CM101; Dextrazoxano (ICRF187); DMXAA; Endostatina; Flavopridiol; Genesteina; GTE; ImmTher; Iressa (ZD1839); Octreotida (Somatostatina); Panretina; Penacilamina; Photopoint; PI- 88; Prinomastat (AG-3340) Puryltin; Suradista (FCE26644); Tamoxifeno (Nolvadex); Tazaroteno; Tetratiomolibdato; Xeloda (Capecitabina); y 5- Fluorouracilo.

Los agentes antiangiogénicos que pueden ser para usarse en la administración en combinación con los compuestos que se describen en el presente documento pueden funcionar a través de una diversidad de mecanismos incluyendo, pero sin limitación, inhibiendo la proteólisis de la matriz extracelular, bloqueando la función de moléculas de adhesión de células endoteliales a la matriz extracelular, antagonizando la función de los inductores de la angiogénesis, tales como factores de crecimiento, e inhibiendo los receptores de integrina expresados en células endoteliales en proliferación. Los ejemplos de inhibidores antiangiogénicos que interfieren con la proteólisis de la matriz extracelular y que pueden ser para usarse en la administración en combinación con el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, AG- 3340 (Agouron, La Jolla, CA), BAY-12-9566 (Bayer, West Haven , CT), BMS- 275291 (Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ) , CGS-27032A (Novartis, East Hanover, NJ) , Marimastat (British Biotech, Oxford, Reino Unido) y Metastat (Aeterna, St-Foy, Quebec). Los ejemplos de inhibidores antiangiogénicos que actúan bloqueando la función de las moléculas de adhesión de células endoteliales a la matriz extracelular y que pueden ser para usarse en la administración en combinación con el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, EMD-121974 (Merck KcgaA Darmstadt, Alemania) y Vitaxina (Ixsys, La Jolla, CA/Medimmune, Gaithersburg, MD). Los ejemplos de agentes antiangiogénicos que actúan antagonizando o inhibiendo directamente los inductores de la angiogénesis y que pueden ser para usarse en la administración en combinación con el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, Angiozyme (Ribozyme, Boulder, GO), anticuerpo anti-VEGF (Genentech, S. San Francisco, CA), PTK-787/ZK-225846 (Novartis, Basel, Suiza), SU-101 (Sugen, S. San Francisco, CA), SU-5416 (Sugen/Pharmacia Upjohn, Bridgewater, NJ) y SU-6668 (Sugen). Otros agentes antiangiogénicos actúan inhibiendo directamente la angiogénesis. Los ejemplos de inhibidores directos de la angiogénesis que pueden ser para usarse en la administración en combinación con el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, IM-862 (Cytran, Kirkland, WA), Interferón-alfa, IL-12 (Roche, Nutley, NJ) y polisulfato de pentosán (Georgetown University, Washington, DC).

En aspectos particulares, el uso de un anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento en combinación con agentes antiangiogénicos se contempla para el tratamiento, prevención y/o mejoría de una enfermedad autoinmune, tal como, por ejemplo, una enfermedad autoinmune descrita en el presente documento.

En un aspecto particular, el uso de un anticuerpo y de las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento en combinación con agentes antiangiogénicos se contempla para el tratamiento, prevención y/o

mejoría de la artritis. En un aspecto más particular, el uso del anticuerpo y de las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento en combinación con agentes antiangiogénicos se contempla para el tratamiento, prevención y/o mejoría de la artritis reumatoide.

5 En otro aspecto, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento son para usarse en la administración en combinación con un anticoagulante. Los anticoagulantes que pueden ser para usarse en la administración con el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en la presente memoria incluyen, pero sin limitación, heparina, warfarina y aspirina. En un aspecto específico, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento son para usarse en la administración en combinación con heparina y/o warfarina. En otro aspecto específico, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento son para usarse en la administración en combinación con warfarina. En otro aspecto específico, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento son para usarse en la administración en combinación con warfarina y aspirina. En otro aspecto específico, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento son para usarse en la administración en combinación con heparina. En otro aspecto específico, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento son para usarse en la administración en combinación con heparina y aspirina.

En otra realización, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento son para usarse en la administración en combinación con un agente que suprima la producción de anticuerpos anti-cardiolipina. En aspectos específicos, los polinucleótidos que se describen en el presente documento son para usarse en la administración en combinación con un agente que bloquee y/o reduzca la capacidad de anticuerpos anti-cardiolipina para unirse a la proteína plasmática de unión a fosfolípidos beta 2-glicoproteína I (b2GPI).

En ciertos aspectos, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento son para usarse en la administración en combinación con agentes antirretrovirales, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa y/o inhibidores de proteasa. Los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa que pueden ser para usarse en la administración en combinación con el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, RETROVIR™ (zidowdina/AZT/), VIDEX™ (didanosina/ddI), HIVID™ (zalcitabina/ddC), ZERIT™ (stawdina/d4T), EPI- VIR™ (lamivudina/3TC) y COMBIVIR™ (zidovudina/lamivudina). Los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa que pueden ser para usarse en la administración en combinación con el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, VIRAMUNE™ (nevirapina), RESCRIPTOR™ (delavirdina) y SUSTIVA™ (efavirenz). Los inhibidores de proteasas que pueden ser para usarse en la administración en combinación con el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, CRIXIVAN™ (indinavir), NORVIR™ (ritonavir), INVIRASE™ (saquinavir) y VIRACEPT™ (nelfinavir). En un aspecto específico, los agentes antirretrovirales, inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa, inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa y/o inhibidores de proteasa pueden ser para usarse en cualquier combinación con un anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento para tratar, prevenir y/o diagnosticar el SIDA y/o para tratar, prevenir y/o diagnosticar una infección por VIH.

En otros aspectos, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento pueden ser para usarse en la administración en combinación con agentes anti-infecciones oportunistas. Los agentes anti-oportunistas que pueden ser para usarse en la administración en combinación con el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación TRIMETHOPRIM-SULFAMETHOXAZOLE™, DAPSONE™, PENTAMIDINE™, ATOVAQUONE™, ISONIAZID™, RIFAMPIN™, PYRAZINAMIDE™, ETHAMBUTOL™, RIFABUTIN™, CLARITHROMYCIN™, AZITHROMYCIN™, GANCICLOVIR™, FOSCARNET™, CIDOFOVIR™, FLUCONAZOLE™, ITRACONAZOLE™, KETOCONAZOLE™, ACYCLOVIR™, FAMCICOLVIR™, PYRIMETHAMINE™, LEUCOVORIN™, NEUPOGEN™ (filgrastim/G-CSF) y LEUKINE™ (sargramostim/GM-CSF). En un aspecto específico, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se usan en cualquier combinación con TRIMETHOPRIM-SULFAMETHOXAZOLE™, DAPSONE™, PENTAMIDINE™ y/o ATOVAQUONE™ para tratar profilácticamente, prevenir y/o diagnosticar una infección de neumonía oportunista por *Pneumocystis carinii*. En otro aspecto específico, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento son para usarse en cualquier combinación con ISONIAZID™, RIFAMPIN™, PYRAZINAMIDE™ y/o ETHAMBUTOL™ para tratar profilácticamente, prevenir y/o diagnosticar una infección oportunista por complejo de *Mycobacterium avium*. En otro aspecto específico, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento son para usarse en cualquier combinación con RIFABUTIN™, CLARITHROMYCIN™ y/o AZITHROMYCIN™ para tratar profilácticamente, prevenir y/o diagnosticar una infección oportunista por *Mycobacterium tuberculosis*. En otro aspecto específico, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento son para usarse en cualquier combinación con GANCICLOVIR™, FOSCARNET™ y/o CIDOFOVIR™ para tratar profilácticamente, prevenir y/o diagnosticar una infección oportunista por citomegalovirus. En otro aspecto específico, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento son para usarse en cualquier combinación con FLUCONAZOLE™, ITRACONAZOLE™ y/o KETOCONAZOLE™ para tratar profilácticamente, prevenir y/o diagnosticar una infección fúngica oportunista. En otro aspecto específico, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento

- son para usarse en cualquier combinación con ACYCLOVIR™ y/o FAMCICOLVIR™ para tratar profilácticamente, prevenir y/o diagnosticar una infección oportunista por virus herpes simple tipo I y/o tipo II. En otro aspecto específico, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en la presente memoria son para usarse en cualquier combinación con PYRIMETHAMINE™ y/o LEUCOVORIN™ para tratar profilácticamente,
- 5 prevenir y/o diagnosticar una infección oportunista por *Toxoplasma gondii*. En otro aspecto específico, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento son para usarse en cualquier combinación con LEUCOVORIN™ y/o NEUPOGEN™ para tratar profilácticamente, prevenir y/o diagnosticar una infección bacteriana oportunista.
- En un aspecto adicional, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar en combinación con un agente antiviral. Los agentes antivirales que pueden administrarse con el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, aciclovir, ribavirina, amantadina y remantidina.
- En un aspecto adicional, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar en combinación con un agente antibiótico. Los agentes antibióticos que pueden administrarse con el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, amoxicilina, aminoglucósidos, beta- lactámicos (glucopéptidos), beta-lactamasas, clindamicina, cloranfenicol, cefalosporinas, ciprofloxacina, ciprofloxacina, eritromicina, fluoroquinolonas, macrólidos, metronidazol, penicilinas, quinolonas, rifampina, estreptomycin, sulfonamida, tetraciclinas, trimetoprim, trimetoprim-sulfamtozazol y vancomicina.
- 15 Los agentes inmunosupresores inespecíficos convencionales que pueden administrarse en combinación con el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, esteroides, ciclosporina, análogos de ciclosporina, ciclofosfamida, ciclofosfamida IV, metilprednisolona, prednisolona, azatioprina, FK-506, 15-desoxiespergualina y otros agentes inmunosupresores que actúan suprimiendo la función de células T respondedoras.
- En aspectos específicos, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar en combinación con inmunosupresores. Las preparaciones de inmunosupresores que pueden administrarse con el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, ORTHOCLONE™ (OKT3), SANDIMMUNE™/NEORAL™/SANGDYA™ (ciclosporina), PROGRAF™ (tacrolimus), CELLCEPT™ (micofenolato), azatioprina, glucocorticosteroides y RAPAMUNE™ (sirolimus). En un aspecto específico, los inmunosupresores pueden ser para usarse en la
- 20 prevención del rechazo de órganos o trasplante de médula ósea.
- En un aspecto preferido, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar en combinación con terapia de esteroides. Los esteroides que pueden ser para usarse en la administración en combinación con el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, corticosteroides orales, prednisona y metilprednisolona (por ejemplo, metilprednisolona IV). En un aspecto específico, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar en combinación con prednisona. En un aspecto específico adicional, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar en combinación con prednisona y un agente inmunosupresor. Los agentes inmunosupresores que pueden ser para usarse en la administración con el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento y prednisona son los descritos en el presente documento e incluyen, pero sin limitación, azatioprina, ciclofosfamida y ciclofosfamida IV. En otro aspecto específico, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se administran en combinación con metilprednisolona. En un aspecto específico adicional, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar en combinación con metilprednisolona y un agente inmunosupresor. Los agentes inmunosupresores que pueden ser para usarse en la administración con el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento y metilprednisolona son los descritos en el presente documento e incluyen, pero sin limitación, azatioprina, ciclofosfamida y ciclofosfamida IV.
- 35 En un aspecto preferido, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar en combinación con un antimalárico. Los antimaláricos que pueden ser para usarse en la administración con el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, hidroxicloroquina, cloroquina y/o quinacrina.
- En un aspecto preferido, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar en combinación con un AINE.
- 55 En un aspecto no excluyente, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar en combinación con uno, dos, tres, cuatro, cinco, diez o más de los fármacos siguientes: NRD-101 (Hoechst Marion Roussel), diclofenaco (Dimethaid), oxaprozina potásica (Monsanto) , mecasermina (Chiron), T-614 (Toyama), pemetrexed disódico (Eli Lilly), atreleuton (Abbott), valdecocib (Monsanto), eltenaco (Byk Gulden), campath, AGM-1470 (Takeda), CDP-571 (Celltech Chiroscience), CM-IOI (CarboMed), ML-

3000 (Merckle), CB-2431 (KS Biomedix), CBF-BS2 (KS Biomedix), terapia génica con IL-IRa (Valentis), JTE-522 (Japan Tobacco), paclitaxel (Angiotech), DW-166HC (Dong Wha), mesilato de darbufelona (Warner-Lambert), receptor de TNF soluble I (synergen; Amgen), IPR-6001 (Institute for Pharmaceutical Research), trocade (Hoffman-La Roche), EF-5 (Scotia Pharmaceuticals), BIIL-284 (BoehringerIngelheim), BILF-1149 (Boehringer Ingelheim), LeukoVax (Inflammatics), MK-663 (Merck), ST-1482 (Sigma-Tau) y propionato de butixocort (WarnerLambert).

En un aspecto preferido, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar en combinación con uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de los fármacos siguientes: metotrexato, sulfasalazina, aurotiomalato sódico, auranofina, ciclosporina, penicilamina, azatioprina, un fármaco antimalárico (por ejemplo, que se describe en el presente documento), ciclofosfamida, clorambucilo, oro, ENBREL™ (Etanercept), anticuerpo anti-TNF, LJP 394 (La Jolla Pharmaceutical Company, San Diego, California) y prednisolona.

En un aspecto más preferido, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en la presente memoria se van a administrar en combinación con un antimalárico, metotrexato, anticuerpo anti-TNF, ENBREL™ y/o sulfasalazina. En un aspecto, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en la presente memoria se van a administrar en combinación con metotrexato. En otro aspecto, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en la presente memoria se van a administrar en combinación con un anticuerpo anti-TNF. En otro aspecto, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en la presente memoria se van a administrar en combinación con metotrexato y anticuerpo anti-TNF. En otro aspecto, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar en combinación con sulfasalazina. En otro aspecto específico, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar en combinación con metotrexato, anticuerpo anti-TNF y sulfasalazina. En otro aspecto, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar en combinación con ENBREL™. En otro aspecto, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar en combinación con ENBREL™ y metotrexato. En otro aspecto, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar en combinación con ENBREL™, metotrexato y sulfasalazina. En otro aspecto, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar en combinación con ENBREL™, metotrexato y sulfasalazina. En otro aspecto, uno o más antimaláricos se combinan con una de las combinaciones enumeradas anteriormente. En un aspecto específico, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar en combinación con un antimalárico (por ejemplo, hidroxiclороquina), ENBREL™, metotrexato y sulfasalazina. En otro aspecto específico, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar en combinación con un antimalárico (por ejemplo, hidroxiclороquina), sulfasalazina, anticuerpo anti-TNF y metotrexato.

En un aspecto adicional, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar en solitario o en combinación con una o más preparaciones de inmunoglobulina intravenosa. Las preparaciones de inmunoglobulina intravenosa que pueden ser para usarse en la administración con el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, GAMMAR™, IVEEGAM™, SANDOGLOBULIN™, GAMMAGARD S/ID™ y GAMIMUNE™. En un aspecto específico, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar en combinación con preparaciones de inmunoglobulina intravenosa en una terapia de trasplante (por ejemplo, trasplante de médula ósea).

El ligando de CD40 (CD40L), una forma soluble de CD40L (por ejemplo, AVREND™), o fragmentos biológicamente activos, variantes o derivados de CD40L, anticuerpos anti-CD40L (por ejemplo, anticuerpos agonistas o antagonistas) y/o anticuerpos anti-CD40 (por ejemplo, anticuerpos agonistas o antagonistas).

En un aspecto adicional, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar en solitario o en combinación con un agente antiinflamatorio. Los agentes antiinflamatorios que pueden administrarse con el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, glucocorticoides y los antiinflamatorios no esteroideos, derivados del ácido aminoarilcarboxílico, derivados del ácido arilacético, derivados del ácido arilbutírico, ácidos arilcarboxílicos, derivados del ácido arilpropiónico, pirazoles, pirazolonas, derivados del ácido salicílico, tiazinocarboxamidas, ácido e-acetamidocaproico, S-adenosilmetionina, ácido 3-amino-4-hidroxitúterico, amixetrina, bendazaco, bencidamina, bucolome, difenpiramida, ditazol, emorfazona, guaiazuleno, nabumetona, nimesulida, orgoteina, oxaceprol, paranilina, perisoxal, pifoxime, proquazona, proxazol y tenidap.

En otro aspecto, las composiciones que se describen en el presente documento se van a administrar en combinación con un agente quimioterapéutico. Los agentes quimioterápicos que pueden ser para usarse en la administración con el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, derivados de antibióticos (por ejemplo, doxorubicina, bleomicina, daunorubicina y dactinomicina); antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno); antimetabolitos (por ejemplo, fluorouracilo, 5-FU, metotrexato, floxuridina, interferón alfa-2b, ácido glutámico, plicamicina, mercaptopurina y 6-tioguanina); agentes citotóxicos (por ejemplo, carmustina, BCNU, lomustina, CCNU, arabinósido de citosina, ciclofosfamida, estramustina, hidroxiurea, procarbazona, mitomicina, busulfán, cisplatino y sulfato de vincristina); hormonas (por ejemplo,

medroxiprogesterona, fosfato sódico de estramustina, etinil estradiol, estradiol, acetato de megestrol, metiltestosterona, difosfato de dietilestilbestrol, clorotrianiseno y testolactona); derivados de mostaza nitrogenada (por ejemplo, mefaleno, clorambucilo, mecloretamina (mostaza nitrogenada) y tiotepa); esteroides y combinaciones (por ejemplo, fosfato sódico de betametasona); y otros (por ejemplo, dicarbazina, asparaginasa, mitotano, sulfato de vincristina, sulfato de vinblastina y etopósido).

En un aspecto específico, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar en combinación con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) o cualquier combinación de los componentes de CHOP. En otro aspecto, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar en combinación con rituximab. En un aspecto adicional, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar con rituximab y CHOP, o rituximab y cualquier combinación de los componentes de CHOP.

En un aspecto adicional, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar en combinación con citocinas. Las citocinas que pueden ser para usarse en la administración con el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, GM-CSF, G-CSF, IL2, IL3, IL4, IL5, IL6, IL7, IL10, IL12, IL13, IL15, anti-CD40, CD40L, IFN-alfa, IFN-beta, IFN-gamma, TNF- alfa y TNF-beta. En aspectos preferidos, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar con BLYS (por ejemplo, los aminoácidos 134-285 de la SEQ ID NO: 3228). En otro aspecto, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento pueden ser para usarse en la administración con cualquier interleucina incluyendo, pero sin limitación, IL-1alfa, IL-1beta, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-21 e IL-22. En aspectos preferidos, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar en combinación con IL4 e IL10.

En un aspecto, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar en combinación con una o más quimiocinas. En aspectos específicos, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar en combinación con una quimiocina (CxC) seleccionada del grupo que consiste en proteína inducible de interferón gamma 10 (γIP-10), interleucina 8 (IL-8), factor plaquetario 4 (PF4), proteína activadora de neutrófilos (NAP-2), GRO-OC, GRO-β, ΘEOY, péptido activador de neutrófilos (ENA-78), proteína quimioatrayente de granulocitos 2 (GCP-2) y factor derivado de células estromales 1 (SDF-1, o factor estimulador de células pre-B (PBSF)); y/o una

quimiocina β(CC) seleccionada del grupo que consiste en: RANTES (expresado y secretado por linfocitos T normales y regulado por activación), proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa (MIP-1α), proteína inflamatoria de macrófagos 1 beta (MIP-1β), proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), proteína quimiotáctica de monocitos 2 (MCP-2), proteína quimiotáctica de monocitos 3 (MCP-3), proteína quimiotáctica de monocitos 4 (MCP-4) proteína inflamatoria de macrófagos 1 gamma (MIP-1γ), proteína inflamatoria de macrófagos 3 alfa (MIP-3α), proteína inflamatoria de macrófagos 3 beta (MIP-3β), proteína inflamatoria de macrófagos 4 (MIP-4/DC-CK-1/PARC), eotaxina, Exodus y 1-309; y/o la quimiocina J(C) linfotactina.

En otro aspecto, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar con quimiocina beta 8, quimiocina beta 1 y/o proteína inflamatoria de macrófagos 4. En un aspecto preferido, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar con quimiocina beta 8.

En un aspecto adicional, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar en combinación con un antagonista de IL-4. Los antagonistas de IL-4 que pueden ser para usarse en la administración con el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación: polipéptidos de receptor de IL-4 soluble, formas multiméricas de polipéptidos de receptor de IL-4 soluble; anticuerpos anti-receptor de IL-4 que se unen al receptor de IL-4 sin transducir la señal biológica generada por IL-4, anticuerpos anti-IL4 que bloquean la unión de IL-4 a uno o más receptores de IL-4 y muteínas de IL-4 que se unen a receptores de IL-4 pero no transducen la señal biológica generada por IL-4. Preferentemente, los anticuerpos empleados de acuerdo con este procedimiento son anticuerpos monoclonales (incluyendo fragmentos de anticuerpo tales como, por ejemplo, los descritos en el presente documento).

La memoria descriptiva también describe combinar los polinucleótidos y/o polipéptidos que se describen en el presente documento (y/o agonistas o antagonistas de los mismos) con otras terapias hematopoyéticas propuestas o convencionales. Por lo tanto, por ejemplo, los polinucleótidos y/o polipéptidos que se describen en el presente documento (y/o agonistas o antagonistas de los mismos) pueden combinarse con compuestos que muestran por separado efectos estimulantes eritropoyéticos, tales como eritropoyetina, testosterona, estimuladores de células progenitoras, factor de crecimiento tipo insulina, prostaglandinas, serotonina, AMP cíclico, prolactina y triyodotizonina. También se describen combinaciones del anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento con compuestos que generalmente se van a usar para tratar la anemia aplásica, tales como, por ejemplo, metenoleno, estanozolol y nandrolona; para tratar la anemia por deficiencia de

hierro tales como, por ejemplo, preparaciones de hierro; para tratar la anemia maligna, tales como, por ejemplo, vitamina B₁₂ y/o ácido fólico; y para tratar la anemia hemolítica, tales como, por ejemplo, esteroides adrenocorticales, por ejemplo, corticoides. Véanse, por ejemplo, Resegotti y col., *Panminerva Medica*, 23: 243-248 (1981); Kurtz, *FEBS Letters*, 14a: 105-108 (1982); McGonigle y col., *Kidney Int.*, 25: 437-444 (1984); y Pavlovic-Kanter, *Expt. Hematol.*, 8 (sup. 8) 283-291 (1980).

Los compuestos que potencian los efectos de o muestran sinergia con la eritropoyetina también son útiles como adyuvantes en el presente documento e incluyen, pero sin limitación, agonistas adrenérgicos, hormonas tiroideas, andrógenos, factores eritropoyéticos hepáticos, eritropinas y eritrogeninas, véanse, por ejemplo, Dunn, "Current Concepts in Erythropoiesis", John Wiley and Sons (Chichester, England, 1983); Kalmani, *Kidney Int.*, 22: 383-391 (1982); Shahidi, *New Eng. J. Med.*, 289: 72-80 (1973); Urabe y col., *J. Exp. Med.*, 149: 1314- 1325 (1979); Billat y col., *Expt. Hematol.*, 10: 133-140 (1982); Naughton y col., *Acta Haemat.*, 69: 171-179 (1983); Cognote y col. en el resumen 364, *Proceedings 7th Intl. Cong. of Endocrinology* (Quebec City, Quebec, 1-7 de julio de 1984); y Rothman y col., 1982, *J. Surg. Oncol.*, 20: 105-108(1982). Los procedimientos para estimular la hematopoyesis comprenden administrar una cantidad hematopoyéticamente eficaz (es decir una cantidad que logre la formación de células sanguíneas) de una composición farmacéutica que contiene polinucleótidos y/o polipéptidos que se describen en el presente documento (y/o agonistas o antagonistas de los mismos) a un paciente. Los polinucleótidos y/o polipéptidos que se describen en el presente documento y/o agonistas o antagonistas de los mismos se van a administrar al paciente por cualquier técnica adecuada, incluyendo, pero sin limitación, técnicas parenteral, sublingual, tópica, intrapulmonar e intranasal y aquellas técnicas analizadas adicionalmente en el presente documento. La composición farmacéutica contiene opcionalmente uno o más miembros del grupo que consiste en eritropoyetina, testosterona, estimuladores de células progenitoras, factor de crecimiento tipo insulina, prostaglandinas, serotonina, AMP cíclico, prolactina, triyodotizonina, metenoleno, estanozolol y nandrolona, preparaciones de hierro, vitamina B₁₂, ácido fólico y/o esteroides adrenocorticales.

En aspecto adicional, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar en combinación con factores de crecimiento hematopoyéticos. Los factores de crecimiento hematopoyéticos que pueden ser para usarse en la administración con el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo de la presente invención incluyen, pero sin limitación, LEUKINE™ (SARGRAMOS-TIM™) y NEUPOGEN™ (FILGRASTIM™).

En un aspecto adicional, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento se van a administrar en combinación con factores de crecimiento de fibroblastos. Los factores de crecimiento de fibroblastos que pueden ser para usarse en la administración con el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento incluyen, pero sin limitación, FGF-I, FGF-2, FGF-3, FGF-4, FGF-5, FGF- 6, FGF-7, FGF-8, FGF-9, FGF-10, FGF-II, FGF-12, FGF-13, FGF-14 y FGF- 15.

Además, el anticuerpo y las composiciones de anticuerpo que se describen en el presente documento pueden ser para usarse en la administración en solitario o en combinación con otros regímenes terapéuticos, incluyendo, pero sin limitación, terapia de radiación. Dicha terapia combinatoria puede administrarse secuencialmente y/o de forma concomitante.

Kits

La memoria descriptiva también describe un paquete farmacéutico o kit que comprende uno o más recipientes rellenos con uno o más de los ingredientes de las composiciones farmacéuticas que se describen en el presente documento. Opcionalmente asociado con dicho recipiente o recipientes puede haber un aviso en la forma prescrita por una agencia gubernamental que regula la fabricación, uso o venta de productos farmacéuticos o biológicos, reflejando dicho aviso la autorización por la agencia de fabricación, uso o venta para su administración a seres humanos.

La presente memoria descriptiva describe kits que pueden usarse en los procedimientos y usos anteriores. En un aspecto, un kit comprende un anticuerpo que se describe en el presente documento, preferentemente un anticuerpo purificado en uno o más recipientes. En un aspecto alternativo, un kit comprende un fragmento de anticuerpo que se une inmunoespecíficamente a BLYS. En un aspecto específico, los kits que se describen en el presente documento contienen un polipéptido de BLYS sustancialmente aislado como control. Preferentemente, los kits que se describen en el presente documento comprenden además un anticuerpo de control que no reacciona con BLYS. En otro aspecto específico, los kits que se describen en el presente documento contienen un medio para detectar la unión de un anticuerpo a BLYS (por ejemplo, el anticuerpo puede conjugarse con un sustrato detectable tal como un compuesto fluorescente, un sustrato enzimático, un compuesto radiactivo o un compuesto luminiscente, o un segundo anticuerpo que reconoce el primer anticuerpo puede conjugarse con un sustrato detectable). En aspectos específicos, el kit puede incluir un BLYS producido de forma recombinante o sintetizado químicamente. El BLYS proporcionado en el kit también puede estar unido a un soporte sólido. En un aspecto más específico, el medio de detección del kit descrito anteriormente incluye un soporte sólido al que está unido BLYS. Dicho kit también puede incluir un anticuerpo anti-humano marcado con indicador no unido. En este aspecto, la unión del anticuerpo a BLYS puede detectarse por unión de dicho anticuerpo marcado con indicador.

- 5 En un aspecto adicional, la memoria descriptiva describe un kit de diagnóstico para su uso en la exploración de suero que contiene antígenos del polipéptido que se describe en el presente documento. El kit de diagnóstico incluye un anticuerpo sustancialmente aislado específicamente inmunorreactivo con BLYS y medios para detectar la unión de BLYS al anticuerpo. En un aspecto, el anticuerpo se une a un soporte sólido. En un aspecto específico, el anticuerpo puede ser un anticuerpo monoclonal. Los medios de detección del kit pueden incluir un segundo anticuerpo monoclonal marcado. Alternativamente, o además, los medios de detección pueden incluir un antígeno de competición marcado.
- 10 En una configuración de diagnóstico, el suero de ensayo se hace reaccionar con un reactivo en fase sólida que tiene un BLYS unido a superficie obtenido por los procedimientos de la presente invención. Después de que BLYS se una a un anticuerpo específico, los componentes del suero no unidos se eliminan por lavado, se añade anticuerpo anti-humano marcado con indicador, se elimina el anticuerpo anti-humano no unido por lavado y se hace reaccionar un reactivo con anticuerpo anti-humano marcado con indicador para unir el indicador al reactivo en proporción a la cantidad de anticuerpo anti-BLYS unido en el soporte sólido. Típicamente, el indicador es una enzima que se detecta por incubación de la fase sólida en presencia de un sustrato fluorométrico, luminiscente o colorimétrico adecuado.
- 15 El reactivo de superficie sólida en el ensayo anterior se prepara por técnicas conocidas para unir un material proteico a un material de soporte sólido, tal como perlas poliméricas, varillas, placas de 96 pocillos o material de filtro. Estos procedimientos de unión incluyen generalmente la adsorción inespecífica de la proteína al soporte o la unión covalente de la proteína, típicamente a través de un grupo amino libre, a un grupo químicamente reactivo en el soporte sólido, tal como un grupo carboxilo, hidroxilo o aldehído activado. Alternativamente, las placas revestidas con estreptavidina pueden usarse junto con un antígeno o antígenos biotinilados.
- 20 Por lo tanto, la memoria descriptiva describe un sistema de ensayo o kit para llevar a cabo este procedimiento de diagnóstico. El kit generalmente incluye un soporte con BLYS recombinante unido a superficie y un anticuerpo anti-humano marcado con indicador para detectar el anticuerpo anti-BLYS unido a superficie.
- 25 En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe un Fv de cadena sencilla (scFv) que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128.
- En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe un Fv de cadena sencilla (scFv) que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 46, 321 a 329, 1563 a 1595 y 1881 a 1908.
- En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe un Fv de cadena sencilla (scFv) que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1563 a 1880.
- 30 En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe un Fv de cadena sencilla (scFv) que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1881 a 2128.
- En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe un Fv de cadena sencilla (scFv) que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: la 1562.
- 35 En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende un dominio VH de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128, en la que dicho anticuerpo o fragmento del mismo se unen inmuno-específicamente a BLYS.
- En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende un dominio VH de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 46, 321 a 329, 1563 a 1595 y 1881 a 1908.
- 40 En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende un dominio VH de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1881 a 2128, en la que dicho anticuerpo o fragmento del mismo se une inmuno-específicamente a la forma unida a membrana de BLYS.
- 45 En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende un dominio VH de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1563 a 1880, y en la que dicho anticuerpo o fragmento del mismo se une inmuno-específicamente a la forma soluble de BLYS.
- 50 En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende un dominio VL de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128, en la que dicho anticuerpo o fragmento del mismo se une inmuno-específicamente a BLYS.
- En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende un dominio VL de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 46, 321 a 329, 1563 a 1595 y 1881 a 1908.
- En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe un anticuerpo o fragmento del mismo que

comprende un dominio VL de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1881 a 2128, y en la que dicho anticuerpo o fragmento del mismo se une inmuno-específicamente a la forma unida de membrana de BLYS.

5 En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende un dominio VL de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1563 a 1880, y en la que dicho anticuerpo o fragmento del mismo se une inmuno-específicamente a la forma soluble de BLYS.

10 En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende un dominio VL de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128, en la que dicho anticuerpo o fragmento del mismo se une inmuno-específicamente a BLYS y que también comprende un dominio VH de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128.

15 En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende un dominio VL de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128, en la que dicho anticuerpo o fragmento del mismo se une inmuno-específicamente a BLYS y, que también comprende un dominio VH de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128, y en la que dicho dominio VL y dicho dominio VH proceden del mismo scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: : 1 a 2128.

20 En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 2129 a 3227, en la que dicho anticuerpo o fragmento del mismo se une inmuno-específicamente a BLYS.

En aspectos específicos, el anticuerpo o fragmento del mismo que se describe en el presente documento es una molécula de inmunoglobulina completa.

En aspectos específicos, el anticuerpo o fragmento del mismo que se describe en el presente documento es un fragmento Fab.

25 En aspectos específicos, el anticuerpo o fragmento del mismo que se describe en el presente documento es un fragmento Fv.

En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe una proteína quimérica que comprende el anticuerpo o fragmento del mismo de la presente invención unido covalentemente a un polipéptido heterólogo.

30 En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe una composición que comprende dos o más tipos de anticuerpos o fragmentos o variantes de los mismos, uniéndose cada uno de dichos tipos inmuno-específicamente a BLYS, y comprendiendo cada uno de dichos tipos de anticuerpo o fragmento del mismo un dominio VH de un scFv diferente que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128.

35 En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe una composición que comprende dos o más tipos de anticuerpos o fragmentos o variantes de los mismos, uniéndose cada uno de dichos tipos inmuno-específicamente a BLYS y comprendiendo cada uno de dichos tipos de anticuerpo o fragmento del mismo un dominio VL de un scFv diferente que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128.

40 En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe una composición que comprende dos o más tipos de anticuerpos o fragmentos o variantes de los mismos, uniéndose cada uno de dichos tipos inmuno-específicamente a BLYS y comprendiendo cada uno de dichos tipos de anticuerpo o fragmento del mismo un dominio VL de un scFv diferente que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128, y en la que cada tipo de anticuerpo o fragmento del mismo comprende además un dominio VH de un scFv diferente que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128.

45 En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe una composición que comprende dos o más tipos de anticuerpos o fragmentos o variantes de los mismos, uniéndose cada uno de dichos tipos inmuno-específicamente a BLYS y comprendiendo cada uno de dichos tipos de anticuerpo o fragmento del mismo una CDR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 3129 a 3227.

50 En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe un panel de dos o más tipos de anticuerpos o fragmentos o variantes de los mismos, uniéndose cada uno de dichos tipos inmuno-específicamente a BLYS, y comprendiendo cada uno de dichos tipos de anticuerpo o fragmento del mismo un dominio VH de un scFv diferente que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128.

En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe un panel de dos o más tipos de anticuerpos o fragmentos o variantes de los mismos, uniéndose cada uno de dichos tipos inmuno-específicamente a BLYS, y comprendiendo cada uno de dichos tipos de anticuerpo o fragmento del mismo un dominio VL de un scFv diferente que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128.

5 En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe un panel de dos o más tipos de anticuerpos o fragmentos o variantes de los mismos, uniéndose cada uno de dichos tipos inmunoespecíficamente a BLyS, y comprendiendo cada uno de dichos tipos de anticuerpo o fragmento del mismo un dominio VL de un scFv diferente que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128, y en la que cada tipo de anticuerpo o fragmento comprende además un dominio VH de un scFv diferente que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128.

10 En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe un panel de dos o más anticuerpos o fragmentos o variantes de los mismos, uniéndose cada uno de dichos tipos inmunoespecíficamente a BLyS y comprendiendo cada uno de dichos tipos de anticuerpo o fragmento del mismo una CDR3 de VH de un scFv diferente que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 2129 a 3227.

En aspectos específicos, los anticuerpos o fragmentos de los mismos del panel de anticuerpos que se describe en el presente documento están cada uno en un pocillo de una placa de 96 pocillos.

15 En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo o fragmento del mismo, que comprende un dominio VH de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128, en la que dicho anticuerpo o fragmento del mismo se une inmunoespecíficamente a BLyS.

20 En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo o fragmento del mismo, que comprende un dominio VH de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: la 46, 321 a 329, 1563 a 1595 y 1881 a 1908, en la que dicho anticuerpo o fragmento del mismo se une inmunoespecíficamente a BLyS.

En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende un dominio VH de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1881 a 1908, en la que el anticuerpo o fragmento del mismo se une inmunoespecíficamente a la forma unida a membrana de BLyS.

25 En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende un dominio VH de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1563 a 1569, en la que dicho anticuerpo o fragmento del mismo se une inmunoespecíficamente a la forma soluble de BLyS. La presente memoria descriptiva también describe vectores que comprenden la molécula de ácido nucleico aislada descrita anteriormente, incluyendo vectores que comprenden una secuencia de nucleótidos que regula la expresión del anticuerpo o fragmento del mismo codificado por la molécula de ácido nucleico descrita anteriormente. Además, la presente memoria descriptiva también describe células hospedadoras, incluyendo células hospedadoras de mamífero, que comprenden la molécula de ácido nucleico descrita anteriormente que está unida operativamente a un promotor heterólogo, así como células hospedadoras, incluyendo células hospedadoras de mamífero, que comprenden los vectores descritos anteriormente. Además, la presente memoria descriptiva también describe un procedimiento para producir un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende cultivar las células hospedadoras descritas anteriormente en condiciones en las que se exprese la molécula de ácido nucleico.

40 En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende un dominio VL de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128, en la que dicho anticuerpo o fragmento del mismo se une inmunoespecíficamente a BLyS. La presente memoria descriptiva también describe vectores que comprenden la molécula de ácido nucleico aislada descrita anteriormente, incluyendo vectores que comprenden una secuencia de nucleótidos que regula la expresión del anticuerpo o fragmento del mismo codificado por la molécula de ácido nucleico descrita anteriormente. Además, la presente memoria descriptiva también describe células hospedadoras, incluyendo células hospedadoras de mamífero, que comprenden la molécula de ácido nucleico descrita anteriormente que está unida operativamente a un promotor heterólogo, así como células hospedadoras, incluyendo células hospedadoras de mamífero, que comprenden los vectores descritos anteriormente. Además, la presente memoria descriptiva también describe un procedimiento para producir un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende cultivar las células hospedadoras descritas anteriormente en condiciones en las que se exprese la molécula de ácido nucleico.

45 En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo o fragmento del mismo, que comprende un dominio VL de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 46, 321 a 329, 1563 a 1595 y 1881 a 1908, en la que dicho anticuerpo o fragmento del mismo se une inmunoespecíficamente a BLyS. La presente memoria descriptiva también describe vectores que comprenden la molécula de ácido nucleico aislada descrita anteriormente, incluyendo vectores que comprenden una secuencia de nucleótidos que regula la expresión del anticuerpo o fragmento del mismo codificado por la molécula de ácido nucleico descrita anteriormente. Además, la presente memoria descriptiva también describe células hospedadoras, incluyendo células hospedadoras de mamífero, que comprenden la molécula de ácido nucleico descrita anteriormente que está unida operativamente a

un promotor heterólogo, así como células hospedadoras, incluyendo células hospedadoras de mamífero, que comprenden los vectores descritos anteriormente. Además, la presente memoria descriptiva también describe un procedimiento para producir un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende cultivar las células hospedadoras descritas anteriormente en condiciones en las que se exprese la molécula de ácido nucleico.

5 En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo o fragmento del mismo, que comprende un dominio VL de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1881 a 2128, en la que el anticuerpo o fragmento del mismo se une inmunoespecíficamente a la forma unida a membrana de BLYS. La presente memoria descriptiva también describe vectores que comprenden la molécula de ácido nucleico aislada descrita anteriormente, incluyendo vectores que comprenden una secuencia de nucleótidos que regula la expresión del anticuerpo o fragmento del mismo codificado por la molécula de ácido nucleico descrita anteriormente. Además, la presente memoria descriptiva también describe células hospedadoras, incluyendo células hospedadoras de mamífero, que comprenden la molécula de ácido nucleico descrita anteriormente que está unida operativamente a un promotor heterólogo, así como células hospedadoras, incluyendo células hospedadoras de mamífero, que comprenden los vectores descritos anteriormente. Además, la presente memoria descriptiva también describe un procedimiento para producir un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende cultivar las células hospedadoras descritas anteriormente en condiciones en las que se exprese la molécula de ácido nucleico.

20 En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende un dominio VL de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1563 a 1880, en la que dicho anticuerpo o fragmento del mismo se une inmunoespecíficamente a la forma soluble de BLYS. La presente memoria descriptiva también describe vectores que comprenden la molécula de ácido nucleico aislada descrita anteriormente, incluyendo vectores que comprenden una secuencia de nucleótidos que regule la expresión del anticuerpo o fragmento del mismo codificado por la molécula de ácido nucleico descrita anteriormente. Además, la presente memoria descriptiva también describe células hospedadoras, incluyendo células hospedadoras de mamífero, que comprenden la molécula de ácido nucleico descrita anteriormente, que está unida operativamente a un promotor heterólogo, así como células hospedadoras, incluyendo células hospedadoras de mamífero, que comprenden los vectores descritos anteriormente. Además, la presente memoria descriptiva también describe un procedimiento para producir un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende cultivar las células hospedadoras descritas anteriormente en condiciones en las que se exprese la molécula de ácido nucleico.

35 En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende un dominio VL de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128, en la que dicho anticuerpo o fragmento del mismo se une inmunoespecíficamente a BLYS, y que también comprende un dominio VH de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128. La presente memoria descriptiva también describe vectores que comprenden la molécula de ácido nucleico aislada descrita anteriormente, incluyendo vectores que comprenden una secuencia de nucleótidos que regule la expresión del anticuerpo o fragmento del mismo codificado por la molécula de ácido nucleico descrita anteriormente. Además, la presente memoria descriptiva también describe células hospedadoras, incluyendo células hospedadoras de mamífero, que comprenden la molécula de ácido nucleico descrita anteriormente que está unida operativamente a un promotor heterólogo, así como hospedadores incluyendo células hospedadoras de mamífero, que comprenden los vectores descritos anteriormente. Además, la presente memoria descriptiva también describe un procedimiento para producir un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende cultivar las células hospedadoras descritas anteriormente en condiciones en las que se exprese la molécula de ácido nucleico.

45 En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo o fragmento del mismo, que comprende un dominio VL de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128, en la que dicho anticuerpo o fragmento del mismo se une inmunoespecíficamente a BLYS, y que también comprende un dominio VH de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128 y en la que dicho dominio VL y dicho dominio VH proceden del mismo scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128. La presente memoria descriptiva también describe vectores que comprenden la molécula de ácido nucleico aislada descrita anteriormente, incluyendo vectores que comprenden una secuencia de nucleótidos que regula la expresión del anticuerpo o fragmento del mismo codificado por la molécula de ácido nucleico descrita anteriormente. Además, la presente memoria descriptiva también describe células hospedadoras, incluyendo células hospedadoras de mamífero, que comprenden la molécula de ácido nucleico descrita anteriormente que está unida operativamente a un promotor heterólogo, así como células hospedadoras, incluyendo células hospedadoras de mamífero que comprenden los vectores descritos anteriormente. Además, la presente memoria descriptiva también describe un procedimiento para producir un anticuerpo o fragmento del mismo, que comprende cultivar las células hospedadoras descritas anteriormente en condiciones en las que se exprese la molécula de ácido nucleico.

En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe una molécula de ácido nucleico aislada que comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo o fragmento del mismo, que comprende una

CDR3 de VH de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 2129 a 3227, en la que dicho anticuerpo o fragmento del mismo se une inmunoespecíficamente a BlyS. La presente memoria descriptiva también describe vectores que comprenden la molécula de ácido nucleico aislada descrita anteriormente, incluyendo vectores que comprenden una secuencia de nucleótidos que regula la expresión del anticuerpo o fragmento del mismo codificado por la molécula de ácido nucleico descrita anteriormente. Además, la presente memoria descriptiva también describe células hospedadoras, incluyendo células hospedadoras de mamífero, que comprenden la molécula de ácido nucleico descrita anteriormente que está unida operativamente a un promotor heterólogo, así como células hospedadoras, incluyendo células hospedadoras de mamífero, que comprenden los vectores descritos anteriormente. Además, la presente memoria descriptiva también describe un procedimiento para producir un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende cultivar las células hospedadoras descritas anteriormente en condiciones en las que se exprese la molécula de ácido nucleico.

En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe un anticuerpo o fragmento del mismo que se une inmunoespecíficamente a BlyS, comprendiendo dicho anticuerpo o fragmento del mismo una secuencia de aminoácidos de un dominio VH codificado por una secuencia de nucleótidos que híbrida en condiciones rigurosas con una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio VH de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128.

En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe un anticuerpo o fragmento del mismo que se une inmunoespecíficamente a BlyS, comprendiendo dicho anticuerpo o fragmento del mismo una secuencia de aminoácidos de un dominio VL codificado por una secuencia de nucleótidos que híbrida en condiciones rigurosas con una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio VL de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128.

En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe un anticuerpo o fragmento del mismo que se une inmunoespecíficamente a BlyS, comprendiendo dicho anticuerpo o fragmento del mismo una secuencia de aminoácidos de un dominio VH codificado por una secuencia de nucleótidos que híbrida en condiciones altamente rigurosas con una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio VH de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128.

En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe un anticuerpo o fragmento del mismo que se une inmunoespecíficamente a BlyS, comprendiendo dicho anticuerpo o fragmento del mismo una secuencia de aminoácidos de un dominio VL codificado por una secuencia de nucleótidos que híbrida en condiciones altamente rigurosas con una secuencia de nucleótidos que codifica un dominio VL de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128.

En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe un anticuerpo o fragmento del mismo que se une inmunoespecíficamente a BlyS, comprendiendo dicho anticuerpo o fragmento del mismo una secuencia de aminoácidos de una CDR codificada por una secuencia de nucleótidos que híbrida en condiciones rigurosas con una secuencia de nucleótidos que codifica una CDR de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128.

En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe un anticuerpo o fragmento del mismo que se une inmunoespecíficamente a BlyS, comprendiendo dicho anticuerpo o fragmento del mismo una secuencia de aminoácidos de una CDR codificada por una secuencia de nucleótidos que híbrida en condiciones altamente rigurosas con una secuencia de nucleótidos que codifica una CDR de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128.

En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe un anticuerpo o fragmento del mismo que se une inmunoespecíficamente a BlyS, comprendiendo dicho anticuerpo o fragmento del mismo una secuencia de aminoácidos de una CDR3 de VH codificada por una secuencia de nucleótidos que híbrida en condiciones rigurosas con una secuencia de nucleótidos que codifica una CDR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 2129 a 3227.

En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe un anticuerpo o fragmento del mismo que se une inmunoespecíficamente a BlyS, comprendiendo dicho anticuerpo o fragmento del mismo una secuencia de aminoácidos de una CDR3 de VH codificada por una secuencia de nucleótidos que híbrida en condiciones altamente rigurosas con una secuencia de nucleótidos que codifica una CDR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 2129 a 3227.

En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe un procedimiento para la detección de una expresión aberrante de BlyS, que comprende:

ensayar el nivel de expresión de BlyS en células o una muestra tisular de un individuo usando uno o más anticuerpos, o fragmentos o variantes de los mismos, que se unen inmunoespecíficamente a BlyS; y comparar el nivel de BlyS ensayado en las células o una muestra tisular con un nivel patrón de BlyS o un nivel de BlyS en células o una muestra tisular de un individuo sin una expresión aberrante de BlyS, en el que un aumento o disminución en el nivel ensayado de BlyS o nivel en células o una muestra tisular de un individuo sin expresión

aberrante de BLYS en comparación con el nivel patrón de BLYS es indicativo de una expresión aberrante.

En aspectos específicos, la presente memoria descriptiva describe un anticuerpo marcado o fragmento del mismo que se une inmunoespecíficamente a BLYS para su uso en un procedimiento para diagnosticar una enfermedad o trastorno asociado con una expresión o actividad aberrante de BLYS, que comprende:

- 5 administrar a un sujeto una cantidad eficaz de un anticuerpo marcado o fragmento del mismo que se une inmunoespecíficamente a BLYS; esperar durante un intervalo de tiempo después de la administración para permitir que el anticuerpo marcado o fragmento del mismo se concentre preferentemente en sitios en el sujeto en los que se exprese BLYS; determinar el nivel de fondo; y detectar el anticuerpo marcado o fragmento del mismo en el sujeto, de modo que la detección de anticuerpo marcado o fragmento del mismo por encima del nivel de fondo indica que el sujeto tiene una enfermedad o trastorno particular asociado con una expresión aberrante de BLYS.

En aspectos específicos, el anticuerpo o fragmento del mismo utilizado en los dos procedimientos descritos inmediatamente antes comprende un dominio VH de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128.

- 15 En aspectos específicos, el anticuerpo o fragmento del mismo utilizado en los dos procedimientos descritos inmediatamente antes comprende un dominio VL de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128.

- 20 En aspectos específicos, el anticuerpo o fragmento del mismo utilizado en los dos procedimientos descritos inmediatamente antes comprende una CDR3 de VH que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 2129 a 3227.

En aspectos específicos, el anticuerpo o fragmento del mismo utilizado en los dos procedimientos descritos inmediatamente antes se conjuga con un agente de diagnóstico.

- 25 En aspectos específicos, el anticuerpo o fragmento del mismo utilizado en los dos procedimientos descritos inmediatamente antes se conjuga con un agente de diagnóstico en el que el agente de diagnóstico es peroxidasa de rábano picante, fosfatasa alcalina, beta-galactosidasa o acetilcolinesterasa.

En aspectos específicos, el anticuerpo o fragmento del mismo utilizado en los dos procedimientos descritos inmediatamente antes se conjuga con un agente de diagnóstico en el que el agente de diagnóstico es fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, fluoresceína de diclorotriazinilamina, cloruro de dansilo o ficoeritrina.

- 30 En aspectos específicos, el anticuerpo o fragmento del mismo utilizado en los dos procedimientos descritos inmediatamente antes se conjuga con un agente de diagnóstico, en el que el agente de diagnóstico es ^{125}I , ^{131}I , ^{111}In , ^{90}Y o ^{212}Tl .

En aspectos específicos, el anticuerpo o fragmento del mismo utilizado en los dos procedimientos descritos inmediatamente antes se conjuga con un agente de diagnóstico, en el que el agente de diagnóstico es luciferasa, luciferina o aequorina. La presente memoria descriptiva también describe lo siguiente:

- 35 Una composición farmacéutica que comprende al menos un anticuerpo o fragmento del mismo, que comprende un dominio VH de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128, en el que dicho anticuerpo o fragmento del mismo se une inmunoespecíficamente a BLYS y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 40 Una composición farmacéutica que comprende al menos un anticuerpo o fragmento del mismo, que comprende un dominio VL de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128, en la que dicho anticuerpo o fragmento del mismo se une inmunoespecíficamente a BLYS y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 45 Una composición farmacéutica que comprende al menos un anticuerpo o fragmento del mismo, que comprende un dominio VL de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128, en la que dicho anticuerpo o fragmento del mismo se une inmunoespecíficamente a BLYS, y que también comprende un dominio VH de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 50 Una composición farmacéutica que comprende al menos un anticuerpo o fragmento del mismo, que comprende una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 2129 a 3227, en la que dicho anticuerpo o fragmento del mismo se une inmunoespecíficamente a BLYS y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Una composición farmacéutica que comprende al menos un anticuerpo o fragmento del mismo, que comprende un dominio VL de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128, en la que dicho anticuerpo o fragmento del mismo se une inmunoespecíficamente a BLYS, y que también comprende un dominio VH de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128 y un vehículo

farmacéuticamente aceptable, en una cantidad eficaz para tratar, prevenir o mejorar la enfermedad o trastorno para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención o mejoría de una enfermedad o trastorno asociado con una expresión o actividad aberrante de BLYS, siendo dicha composición para administrarse a un animal que lo necesite. Este procedimiento puede usarse para tratar un trastorno infeccioso, cáncer y/o enfermedad autoinmune tal como lupus o nefritis glomerular.

Una composición farmacéutica que comprende al menos un anticuerpo o fragmento del mismo, que comprende un dominio VL de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128, en la que dicho anticuerpo o fragmento del mismo se une inmunoespecíficamente a BLYS y un vehículo farmacéuticamente aceptable en una cantidad eficaz para tratar, prevenir o mejorar la enfermedad o trastorno para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención o mejoría de una enfermedad o trastorno asociado con una expresión o actividad aberrante de BLYS, siendo dicha composición para administrarse a un animal que lo necesite. Esta composición puede ser para usarse en el tratamiento de un trastorno infeccioso, cáncer y/o enfermedad autoinmune tal como lupus o nefritis glomerular.

Una composición farmacéutica que comprende al menos un anticuerpo o fragmento del mismo, que comprende un dominio VL de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128, en la que dicho anticuerpo o fragmento del mismo se une inmunoespecíficamente a BLYS, y que también comprende un dominio VH de un scFv que tiene una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 1 a 2128 y un vehículo farmacéuticamente aceptable en una cantidad eficaz para tratar, prevenir o mejorar la enfermedad o trastorno para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención o mejoría de una enfermedad o trastorno asociado con una expresión o actividad aberrante de BLYS, siendo dicha composición para administrarse a un animal que lo necesite. Esta composición puede ser para usarse en el tratamiento de un trastorno infeccioso, cáncer y/o enfermedad autoinmune tal como lupus o nefritis glomerular.

Una composición farmacéutica que comprende al menos un anticuerpo o fragmento del mismo, que comprende una secuencia de aminoácidos de una de las SEQ ID NO: 2129 a 3227, en la que dicho anticuerpo o fragmento del mismo se une inmunoespecíficamente a BLYS y un vehículo farmacéuticamente aceptable en una cantidad eficaz para tratar, prevenir o mejorar la enfermedad o trastorno para su uso en un procedimiento de tratamiento, prevención o mejoría de una enfermedad o trastorno asociado con una expresión o actividad aberrante de BLYS, siendo dicha composición para administrarse a un animal que lo necesite. Esta composición puede ser para usarse en el tratamiento de un trastorno infeccioso, cáncer y/o una enfermedad autoinmune, tal como lupus o nefritis glomerular.

Esta composición puede ser para usarse en el tratamiento de un trastorno infeccioso, cáncer y/o enfermedad autoinmune tal como lupus o nefritis glomerular.

Ejemplos

Abreviaturas

- 35 Tris-HCl 0,2 M, EDTA 0,5 mM, sacarosa 0,5 M (TES)
- Clorhidrato de 1-etil-3-[3-dimetiliminopropil]carbodiimida (EDC) 2TY complementado con ampicilina 100 µg/ml y glucosa 2% (2TYAG) 2TY complementado con ampicilina 100 µg/ml y kanamicina 50 µg/ml (2TYAK)
- 3,3',5,5'-Tetrametil Bencidina (TMB)
- Concentración inhibitoria de 50% (CI₅₀)
- 40 PBS 6x que contiene solución de bloqueo Marvel 18% (MPBS 6x) Absorbancia (A)
- Albúmina de suero bovino (BSA)
- Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA)
- Suero fetal de ternera (FCS)
- Variable de cadena pesada (V_H)
- 45 Solución salina tamponada con Hepes (HBS)
- Peroxidasa de rábano picante (HRP)
- Cromatografía de Afinidad de Metal Inmovilizado (IMAC)
- Isopropil β-D-tiogalactopiranosido (IPTG)
- Variable de cadena ligera (V_L)
- 50 Multiplicidad de infección (MOI)
- Ácido N-[2-hidroxietil]piperazin-N'-[2-etanosulfónico] (Hepes) Nanomolar (nM)
- N-Hidroxisuccinimida (NHS)
- PBS que contiene Marvel 3% (MPBS)
- Solución Salina Tamponada con Fosfato (PBS)
- 55 Solución Salina Tamponada con Fosfato + Tween 20 0,1% (v/v)
- (PBST)
- Picomolar (pM)
- Fragmento variable de cadena sencilla (scFv)
- Factor de Necrosis Tumoral-alfa (TNF-α)
- 60 Factor de Necrosis Tumoral-beta (TNF-β)

Ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF (TRAIL)

Definiciones:

5 En la sección siguiente, la expresión "BLYS inmovilizado" se refiere a una forma soluble de BLYS o a BLYS biotinilado revestido en una placa de ensayo de plástico (por ejemplo, una placa de 96 pocillos), pero no se refiere a BLYS marcado con histidina revestido en una placa de ensayo de plástico; el "BLYS biotinilado" es una forma soluble de BLYS excepto cuando se usa para revestir una placa de ELISA, en cuyo caso sería "BLYS inmovilizado". Las formas unidas a membrana de BLYS incluyen, pero sin limitación, membranas plasmáticas de U937 y P388.

Ejemplo 1: Los Anticuerpos se Unen Inmunoespecíficamente a BLYS Soluble y Unido a Membrana

10 Se exploró una biblioteca de fago en un ensayo para identificar aquellos fagos que presentan scFv que se unen inmunoespecíficamente a las formas soluble y unida a membrana de BLYS. Los fagos que presentan scFv que se unen a BLYS inmovilizado se identificaron después de selección sobre BLYS inmovilizado y evaluación mediante ELISA para determinar su unión a BLYS inmovilizado. El BLYS que se inmovilizó en placas para estos ensayos se purificó a partir de sobrenadantes de células Sf9 infectadas con una construcción de expresión de baculovirus que se describe en Moore y col., Science 285: 260-263.

15 Cada uno de los scFv identificados se secuenció después. Se aislaron ciertas secuencias múltiples veces, de modo que se generó un panel (panel 1) que contenía un miembro de cada secuencia única, y se caracterizaron adicionalmente para determinar su capacidad para unirse inmunoespecíficamente a las formas soluble y unida a membrana de BLYS.

20 Las secuencias de aminoácidos derivadas de estos scFv se muestran en la Tabla 1 anterior. Los segmentos V_h y V_l individuales de los scFv se alinearon con las secuencias de línea germinal humana conocidas en V-BASE (Tomlinson y col, www.mrc-cpe.cam.ac.uk) y se identificó la línea germinal más próxima.

Ejemplo 2: Especificidad de scFv por BLYS y BLYS Unido a Membrana

25 La especificidad de cada uno de los scFv tanto por BLYS como por BLYS unido a membrana se determinó mediante ELISA de fago. El BLYS se inmovilizó sobre plástico como una forma soluble purificada de la proteína o como una forma unida a membrana presente en preparaciones de membrana plasmática de la línea celular tipo macrófago humano U937.

Mantenimiento de Células U937

30 Las células U937 son una línea celular de linfoma histiocítico tipo monocito humano que se sabe que expresa BLYS en sus membranas plasmáticas. Se mantuvieron en RPMI-1640 complementado con L-glutamina 4 mM, FCS 10 %, penicilina 10 U, estreptomycin 100 g/ml (todos los reactivos de Sigma). Después las células se congelaron a partir de reservas congeladas y se usaron para la preparación de membrana plasmática o se dividieron 1:5, después de 2 días en cultivo cuando la densidad celular alcanza 1×10^6 /ml.

Preparación de Membranas Plasmáticas de U937

35 Para preparar membranas plasmáticas, se recogieron 1×10^6 células U937 a partir de su medio de cultivo por centrifugación a 1000 rpm a 4 °C durante 5 minutos en una centrifuga de sobremesa. Las células se resuspendieron en 40 ml de Tris 12 mM, pH 7,5, sacarosa 250 mM y se pusieron en hielo. Después, las células se lisaron usando un homogeneizador eléctrico manual (Labortechnik IKA Ultra-Turrax) durante cuatro ráfagas de un minuto. Para comprobar que se había producido la lisis celular, se añadieron 10 µl de lisado celular a 10 µl de azul Tripán y el lisado celular se examinó bajo un microscopio. Después de confirmar la lisis, el homogeneizado se centrifugó a 270 x g durante 10 minutos a 4°C para sedimentar la fracción nuclear y se conservó el sobrenadante. El sobrenadante se centrifugó a 8000 x g, 10 min, 4°C para sedimentar las fracciones mitocondrial y lisosómica y se conservó el sobrenadante. Después, el sobrenadante se centrifugó a 100000 X g 60 min, 4°C para sedimentar la fracción enriquecida en membrana plasmática. El sobrenadante se desechó y el sedimento de membrana plasmática se resuspendió en 1 ml de PBS y se almacenó a - 70°C. La concentración de proteína de la fracción de membrana plasmática se determinó usando un kit de cuantificación de proteína (Biorad). Los rendimientos típicos estaban entre 45 5 y 10 mg de membranas plasmáticas.

ELISA de fago

50 Para determinar la especificidad de cada uno de los scFv únicos, se realizó un ELISA de fago para cada scFv frente a BLYS humano, membranas plasmáticas de U937, TNFa (R&D Systems, Minneapolis, MN), BSA y pocillo no revestido. Se inocularon colonias de *E. coli* individuales que contenían un fagémido que representaba uno de los scFv únicos del panel 1 en placas de 96 pocillos que contenían 100 µl de medio 2TYAG por pocillo. Las placas se incubaron a 37°C durante 4 horas en agitación. Se añadió el fago auxiliar M13K07 a cada pocillo a una MOI de 10 y las placas se incubaron durante 1 hora adicional a 37 °C. Las placas se centrifugaron en una centrifuga de sobremesa a 2000 rpm durante 10 minutos. El sobrenadante se retiró y los sedimentos celulares se resuspendieron en 100 µl de 2TYAK y se incubaron a 30°C durante una noche en agitación. Al día siguiente, las placas se 55

centrifugaron a 2000 rpm durante 10 min y los 100 µl del sobrenadante que contenía fago de cada pocillo se transfirieron cuidadosamente a una placa de 96 pocillos recién preparada. Se añadieron veinte µl de MPBS 6x a cada pocillo y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora para prebloquear el fago antes del ELISA.

5 Se revistieron placas flexibles de 96 pocillos (Falcon) durante una noche a 4°C con BLYS humano (1 µg/ml) en PBS, membranas plasmáticas de U937 (10 µg/ml) en PBS, TNFa (1 µg/ml) en PBS, BSA (1 µg/ml) en PBS o PBS. Después del revestimiento, las soluciones se eliminaron de los pocillos y las placas se bloquearon durante 1 hora a temperatura ambiente en MPBS. Las placas se lavaron 3 veces con PBS y después se añadieron 50 µl de fago prebloqueado a cada pocillo. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora y después se lavaron con 3 cambios de PBST, seguidos de 3 cambios de PBS. A cada pocillo, se añadieron 50 µl de un conjugado anti-
10 gen VIII-HRP (Pharmacia) a una dilución de 1 a 5000 en MPBS y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Cada placa se lavó tres veces con PBST, seguidas de tres veces con PBS. Después se añadieron 50 µl de un polímero anti-ratón marcado con HRP (DAKO EnVision) diluido 1/50 en MPBS 3% y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Cada placa se lavó después tres veces con PBST, seguidas de tres veces con PBS. Después se añadieron cincuenta µl de sustrato TMB a cada pocillo y se incubaron a temperatura ambiente
15 durante 30 minutos o hasta el desarrollo del color. La reacción se interrumpió por adición de 25 µl de H₂SO₄ 0,5 M. La señal generada se midió por lectura de la absorbancia a 450 nm (A₄₅₀) usando un lector de placas de microtitulación (Bio-Rad 3550).

Los resultados para 3 clones (I006E07, 1008D05 y I016F04) se muestran en la Figura I. Los 3 scFv reconocen BLYS inmovilizado y membranas plasmáticas de U937 pero no reconocen TNFa, BSA ni pocillos sin revestir (solamente PBS). Estos resultados indican que estos scFv reconocen específicamente BLYS inmovilizado y BLYS unido a membrana.
20

Ejemplo 3: Inhibición en un Ensayo de Unión a Receptor *In Vitro* Mediante ScFv de Fago

Todos los scFv de fago únicos en el panel 1 se evaluaron para determinar su capacidad para inhibir la unión de BLYS soluble a su receptor afin en células IM9.

25 Biotinilación de BLYS

Se dializaron cien µg de BLYS humano o de ratón durante una noche a 4°C contra bicarbonato sódico (carbonato de hidrógeno sódico) 50 nM pH 8,5 usando un casete Slide-OC-Lyzer (Pierce). Al día siguiente, se disolvió NHS-biotina (Pierce) en DMSO a 13,3 mg/ml. Después, esto se añadió al BLYS a una proporción molar de biotina:BLYS de 20:1, se mezcló y se incubó en hielo durante 2 horas. El BLYS biotinilado se dializó después de nuevo en PBS estéril (Sigma) usando un casete Slide-A-Lyzer durante una noche a 4°C. La actividad biológica del BLYS biotinilado se confirmó usando el ensayo de inhibición de la unión a receptor (véase a continuación).
30

Mantenimiento de células IM9

Las células IM9 son una línea celular de linfocitos B humanos. Se mantuvieron en RPMI-1640 complementado con L-glutamina 4 mM, FCS 10%, penicilina 10 U, estreptomina 100 g/ml (todos los reactivos de Sigma). Las células se descongelan a partir de una reserva congelada y pueden usarse en ensayos después de 5 días en cultivo cuando alcanzan una densidad de 4-8 x 10⁵/ml.
35

Ensayo de inhibición de la unión a receptor

Se inocularon colonias de *E. coli* individuales que contenían un fagémido que representaba uno de los scFv únicos del panel 1 en placas de 96 pocillos que contenían 100 µl de medio 2TYAG por pocillo. Las placas se incubaron a 37°C durante 4 horas en agitación. Se añadió fago auxiliar M13K07 a cada pocillo a una MOI de 10 y las placas se incubaron durante 1 hora adicional a 37°C. Las placas se centrifugaron en una centrifuga de sobremesa a 2000 rpm durante 10 minutos. El sobrenadante se retiró y los sedimentos celulares se resuspendieron en 100 µl de 2TYAK y se incubaron a 30°C durante una noche en agitación. Al día siguiente, las placas se centrifugaron a 2000 rpm durante 10 min y los 100 µl del sobrenadante que contenía fago de cada pocillo se transfirieron cuidadosamente a una placa de 96 pocillos recién preparada. El fago se diluyó 1 en 2 en MPBS antes del uso.
40
45

Se revistieron placas de 96 pocillos de fondo plano (Costar) con 100 µl por pocillo de una dilución 1:10 de poli-L-lisina (Sigma) en PBS durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, las placas se lavaron dos veces con agua, se dejaron secar al aire y se pusieron a 4°C durante una noche. Después se añadieron a cada pocillo cien µl de células IM9 (a 10⁶/ml en medio de cultivo RPMI-1640). Después, las placas se centrifugaron a 3200 rpm durante 5 min para sedimentar las células. Los medios se aspiraron cuidadosamente y se añadieron 200 µl de MPBS a cada pocillo. Después, las placas se dejaron en bloqueo durante 1 hora a temperatura ambiente.
50

A una placa de 96 pocillos separada se añadieron 10 µl de BLYS biotinilado (a 162,5 ng/ml) en MPBS a cada pocillo para dar una concentración final de 25 ng/ml. Se añadieron cincuenta y cinco µl de cada sobrenadante de fago apropiado a cada pocillo y el volumen final en cada pocillo era de 65 µl. Después, las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos.
55

Las placas revestidas con IM9 se lavaron dos veces en PBS, se secaron golpeándolas suavemente y se añadieron 50 µl de estreptavidina-Delfia (Wallac) a cada pocillo a una dilución 1:1000 en el tampón de ensayo del fabricante. Después, las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora y se lavaron seis veces en solución de lavado Delfia (Wallac). Después de secar las placas golpeándolas suavemente, se añadieron 100 µl por pocillo de solución de potenciación Delfia (Wallac). Las placas se golpearon suavemente para fomentar la formación de micelas, se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos y se leyó la fluorescencia en una estación de trabajo Wallac 1420 a 6520 nM.

Los resultados para 3 scFv de fago (I001C09, I018D07 y I016H07) que inhibían la unión de BLYS biotinilado se muestran en la Figura 2. También se muestra la unión máxima de BLYS biotinilado a su receptor (bio-BLYS solamente), la señal de fondo en ausencia de BLYS biotinilado (no bio-BLYS) y los resultados con un anticuerpo de fago irrelevante (es decir, que no reconoce el BLYS). Los 3 scFv de fago inhibían la unión de BLYS biotinilado a su receptor en células IM9, identificando estos scFv como scFv que se unen a la forma soluble de BLYS. Estos scFv también se unen a membranas de U937, por lo tanto, también se unen a la forma unida a membrana de BLYS.

Se seleccionaron para un estudio adicional cuarenta y ocho de los scFv del panel 1 que demostraron la mayor inhibición como partículas de fago en este ensayo. Estos 48 scFv se enumeran en la Tabla 3.

Tabla 3. ScFv que Inhiben la Unión de BLYS Biotinilado a su Receptor

Anticuerpo	Anticuerpo	Anticuerpo	Anticuerpo	Anticuerpo
I008C02	I029D07	I008C03	I008C12	I028A06
I022E02	I061E07	I007H08	I061H01	I031C03
I018C02	I006D07	I008A11	I006D08	I031F02
I008B01	I017DI0	I061D02	I026E03	I031F09
I016F04	I007B03	I008A09	I027A07	I031G11
I016E05	I018C10	I007F11	I016H07	I050A07
I018H08	I001C09	I037E07	I021B05	I050A12
I018H09	I018D07	I037E12	I031G10	I050B11
	I029F11	I016F02	I031G08	I051C04
	I022D01		I031C07	I003F12
			I012A06	

Ejemplo 4: Especificidad de Anticuerpos Anti-BLYS

La especificidad de los 48 scFv enumerados en la Tabla 3 por BLYS humano y murino se determinó usando ELISA de fago.

ELISA de Fago

Para determinar la especificidad de los 48 scFv, se realizó un ELISA de fago contra BLYS humano y de ratón y un panel de antígenos humanos relacionados y no relacionados: ligando Fas, TRAIL, TNF α , TNF β y PBS. Los antígenos ligando Fas, TRAIL, TNF α y TNF β se obtuvieron en R&D Systems, Minneapolis, MN. Se inocularon colonias de *E. coli* individuales que contenían fagémido en 5 ml de 2YTAG y se incubaron a 37°C durante 4 horas en agitación. Se añadió fago auxiliar M13K07 (Pharmacia) a cada tubo a una MOI de 10 y se incubó durante 30 minutos a 37°C durante 1 hora, los primeros 30 minutos estático y los últimos 30 minutos con agitación suave. Las células se sedimentaron por centrifugación a 3.500 rpm durante 10 minutos y se desechó el sobrenadante. Los sedimentos celulares se resuspendieron en 5 ml de 2TYAK y se incubaron a 30°C durante una noche con agitación. Al día siguiente, las células se sedimentaron por centrifugación a 3.500 rpm durante 10 minutos. El sobrenadante que contenía fago (5 ml) se transfirió cuidadosamente a un tubo recién preparado, se añadió 1 ml de 6MPBS y el tubo se inoculó a temperatura ambiente durante 1 hora para prebloquear el fago antes del ELISA.

Todos los antígenos se revistieron a 1 µg/ml. Se realizó ELISA esencialmente como se describe en el Ejemplo 2. Siendo la única excepción a esto la detección de anticuerpo de fago que se une a BLYS de ratón, en la que se omitió la etapa que implicaba la incubación con el polímero anti-ratón marcado con HRP. La unión a BLYS de ratón se detectó con TMB como en el Ejemplo de Sección 2.

Los 48 scFv son específicos para BLYS humano inmovilizado y 43 de los 48 scFv muestran reactividad cruzada con BLYS de ratón inmovilizado pero no con cualquier otro antígeno relacionado o no relacionado ensayado. I008C03, I007F11, I037E07, I037E12 y I016H07 no se unían a BLYS murino. Los resultados para dos scFv, I022D01 y

I031F02, se muestran en la Figura 3. Estos dos scFv reconocen específicamente a BLYS humano y de ratón pero no a ningún otro antígeno relacionado o no relacionado ensayado.

Ejemplo 5: Especificidad por la Forma Unida a Membrana de BLYS

5 La especificidad de 48 scFv por BLYS unido a membrana se determinó mediante el ELISA de fago descrito en el Ejemplo 2. BLYS se inmovilizó sobre plástico como una forma unida a membrana presente en preparaciones de membranas plasmáticas de la línea celular tipo macrófago humano U937. Se sabe que esta línea celular expresa la forma unida a membrana de BLYS humano.

10 Para demostrar que esta unión es específica para BLYS unido a membrana, se desarrolló un ELISA de competición para determinar si podía competir con la señal de ELISA para un anticuerpo individual en U937 por preincubación con BLYS o TNFa. Se esperaba que un anticuerpo anti-BLYS que también reconoce el BLYS unido a membrana demostrase una reducción de señal con BLYS libre pero no con TNFa libre.

ELISA de Competición

15 Se inocularon colonias de *E. coli* individuales que contenían fagémido para cada uno de los 48 scFv enumerados en la Tabla 3 en 5 ml de 2YTAG y se incubaron a 37°C durante 4 horas en agitación. Se añadió fago auxiliar M13K07 (Pharmacia) a cada tubo a una MOI de 10 y se incubó durante 30 minutos a 37°C durante 1 hora, los primeros 30 minutos estáticos y los últimos 30 minutos con agitación suave. Las células se sedimentaron por centrifugación a 3.500 rpm durante 10 minutos y se desechó el sobrenadante. Se resuspendieron los sedimentos celulares en 5 ml de 2TYAK y se incubaron a 30°C durante una noche con agitación. Al día siguiente, las células se sedimentaron por centrifugación a 3.500 rpm durante 10 minutos. Los sobrenadantes que contenían fago (5 ml) se transfirieron cuidadosamente a un tubo recién preparado.

25 Para cada uno de los 48 scFv enumerados en la Tabla 3, se pipetearon dos alícuotas de 20 µl de MPBS 6x en pocillos separados de una placa de 96 pocillos (Greiner). La primera alícuota se complementó con BLYS a una concentración final de 0,5 µg/ml. La segunda alícuota se complementó con TNF-OC a una concentración final de 0,5 µg/ml. Cada experimento se realizó por triplicado. Después se añadieron 100 µl de cada sobrenadante de fago a cada alícuota y se mezclaron pipeteando hacia arriba y hacia abajo. Los fagos se incubaron (± antígeno de competición) a temperatura ambiente durante 1 hora.

30 Se revistieron placas flexibles de 96 pocillos (Falcon) durante una noche a 4°C con 50 µl de membranas plasmáticas de U937 10 µg/ml. Después del revestimiento, las placas se lavaron 3 veces con PBS y se bloquearon durante 1 hora a temperatura ambiente con 200 µl de MPBS. Las placas se lavaron 3 veces con PBS y se añadieron 50 µl de fago (± antígeno de competición) a cada pocillo apropiado. Las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora y después se lavaron con 3 cambios de PBST, seguidos de 3 cambios de PBS. A cada pocillo se añadieron 50 µl de un conjugado de ratón anti-gen VIII-HRP (Pharmacia) a una dilución 1:5000 en MPBS y las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Cada placa se lavó tres veces con PBST, seguidas de tres veces con PBS. Después, se añadieron 50 µl de un polímero anti-ratón marcado con HRP (DAKO EnVision) diluido 1:50 en MPBS 3% y se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, cada placa se lavó tres veces con PBST, seguidas de tres veces con PBS. Después se añadieron cincuenta µl de sustrato TMB a cada pocillo y se incubaron a temperatura ambiente durante de 30 a 60 minutos o hasta el desarrollo del color. La reacción se interrumpió por adición de 25 µl de H₂SO₄ 0,5 M. La señal generada se midió por lectura de la absorbancia a 450 nm (A450) usando un lector de placas de microtitulación (Bio-Rad 3550).

40 Los 48 ScFv se unen a preparaciones de membrana plasmática de U937. Podía competir con esta señal por preincubación del anticuerpo de fago con BLYS, pero no por preincubación con TNF-OC. Esto indica que los 48 scFv reconocen específicamente el BLYS unido a membrana, así como el BLYS soluble. Los resultados típicos se ejemplifican mediante los scFv I031F09, I050A12 y I051C04 y se muestra en la Figura 4. Los 3 scFv demuestran unión a membranas plasmáticas de U937. Se competía específicamente con esta unión con BLYS, pero no se competía con TNF-OC, demostrando un reconocimiento específico del BLYS unido a membrana.

Ejemplo 6: Determinaciones de la Velocidad de Disociación de scFv

Todas las determinaciones de velocidad de disociación se realizaron en máquinas BIAcore 2000, usando el Software de Control BIAcore 2000 y se evaluaron usando el software BIAevaluation 3.0.

Preparación de una Superficie de BLYS de Baja Densidad

50 Se preparó una superficie de 500 UR para estudios cinéticos con scFv purificados. Se preparó una superficie de BLYS de baja densidad (500 UR de BLYS acoplado) en una celda de flujo 2 por acoplamiento con amina a una microplaca CM5. Se insertó una nueva microplaca CM5 en el BIAcore y se inició un sensograma con tampón HBS a una caudal de 5 µl/min. Las soluciones de acoplamiento NHS y EDC (BIAcore) se mezclaron de acuerdo con las instrucciones del fabricante y se inyectaron 30 µl sobre la superficie de CM5. Después, se inyectaron cincuenta µl de BLYS a 1 µg/ml en tampón acetato sódico 10 mM, pH4, seguidos de 30 µl de solución de etanolamina-HCl (BIAcore). Después el caudal se ajustó a 20 µl/min y se inyectaron 10 µl de clorhidrato de guanidina 4 M en HBS sobre la

superficie. Esto separa el BLYS no unido covalentemente de la superficie.

Medición de la cinética de la velocidad de disociación de scFv en las superficies de baja densidad

5 La microplaca que contenía la superficie de BLYS de baja densidad se insertó en el BIAcore. Se prepararon una serie de diluciones de scFv purificados en HBS, típicamente de 50 µg/ml duplicando las diluciones hasta 1,5 µg/ml. La serie de diluciones se inyectó después secuencialmente sobre la superficie de BLYS de baja densidad (y el control en blanco) usando el programa siguiente:

PRINCIPAL

CELDA DE FLUJO 1,2,3,4

APROG	genab	rld1	abl
APROG	genab	rld2	ab2
APROG	genab	rld3	ab3
APROG	genab	rld4	ab4
APROG	genab	rld5	ab5
APROG	genab	rld6	ab 6

ADJUNTAR CONTINUO

10 FIN

DEFINIR APROG	genab
PARAM %	Abpos % Abld
FLUJO	20
KINYECTAR	% Abpos 200 80
15 INYECTAR	ric6 IOletapa de regeneración de clorhidrato de guanidina

EXTRALIMPIO

FIN

20 Se eliminaron los scFv unidos por inyección de 10 µl de GuHCl 4 M en HBS sobre la superficie entre muestras de scFv.

Las curvas de unión para scFv individuales se analizaron usando el software BIAevaluation para determinar las velocidades de disociación de anticuerpo. El análisis cinético para un anticuerpo scFv típico, I003C02, se muestra en la Figura 5. El I003C02 tiene una $K_{off} = 6 \times 10^{-3} s^{-1}$.

Ejemplo 7: Inhibición en un Ensayo de Unión a Receptor *In Vitro* por Anticuerpos scFv

25 Los 48 scFv enumerados en la Tabla 3 se purificaron y se evaluaron para determinar su capacidad para inhibir la unión de BLYS a su receptor en células IM9.

Purificación de scFv

30 Para determinar la potencia inhibitoria de scFv anti-BLYS, los scFv se prepararon primero por IMAC. Se inoculo 2TYAG (5 ml) con una sola colonia y se cultivó durante una noche a 30°C en agitación. Este cultivo de una noche se usó después para inocular 500 ml de 2TY que contenía ampicilina 100 µg/ml y glucosa 0,1 %, y se cultivó a 30 °C en agitación hasta que se obtuvo una A_{600} de 1,0. Se añadió IPTG a 1 mM y el cultivo se dejó crecer durante 3,5 horas adicionales a 30 °C.

35 Las células se recogieron por centrifugación a 5.000 rpm y se resuspendieron en 10 ml de TES. Se añadieron 15 ml adicionales de una dilución 1:5 (en agua) de TES y la suspensión celular se incubo en una rueda giratoria a 4°C durante 30 minutos. Esto causa choque osmótico y produce un extracto periplásmico que contiene el scFv. Las células residuales y los residuos se sedimentaron por centrifugación a 9.000 rpm durante 20 minutos a 4°C. El sobrenadante se transfirió a un nuevo tubo y se añadieron 50 µl de $MgCl_2$ 1 M. Después, se añadieron dos ml de una Ni-NTA agarosa (Qiagen), prelavada con tampón (fosfato sódico 50 mM, pH 8, NaCl 300 mM) junto con un comprimido inhibidor de proteasas (Boehringer Mannheim) al extracto periplásmico. La preparación se incubo, haciéndola girar durante una noche a 4°C. El Ni-NTA se sedimentó por centrifugación a 2.000 rpm durante 5 minutos y se aspiró el sobrenadante. Las perlas de agarosa se lavaron 3 veces con 50 ml de tampón de lavado, centrifugando para recoger la agarosa entre cada lavado. Se añadieron diez ml de tampón de lavado después del lavado final y la suspensión se cargó en una columna Polyprep (BioRad). Se añadieron dos ml de tampón de elución (NaPi (fosfato sódico) 50 mM, pH 8, NaCl 300 mM, imidazol 250 mM) a la agarosa drenada y se recogió el eluido. Se

cambió el tampón del scFv purificado por IMAC a PBS mediante el uso de una columna Nap 5 (Pharmacia) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se leyó la A_{280} y se determinó la concentración de proteína usando un coeficiente de extinción molar de proteína $1 \text{ mg/ml} = A_{280} \cdot 1/4$. El scFv purificado se almacenó en alícuotas de 500 μl a -70°C .

5 Ensayo de Inhibición de la Unión a Receptor

Se revistieron placas de 96 pocillos de fondo plano (Costar) con 100 μl por pocillo de una dilución 1:10 de poli-L-lisina (Sigma) en PBS durante 1 hora a temperatura ambiente. Después, las placas se lavaron dos veces con agua, se dejaron secar al aire y se pusieron a 4°C durante una noche. Después, se añadieron a cada pocillo cien μl de células IM9 (a 10^6 vml en RPMI-1640). Después, las placas se centrifugaron a 3200 rpm durante 5 min para sedimentar las células. Los medios se aspiraron cuidadosamente y se añadieron 200 μl de MPBS a cada pocillo. Después las placas se dejaron en bloqueo durante 1 hora a temperatura ambiente.

15 A una placa de 96 pocillos separada, se añadieron scFv de ensayo de titulación en MPBS por triplicado en un intervalo de concentración de 10 $\mu\text{g/ml}$ a 0,001 $\mu\text{g/ml}$. El volumen final de scFv de ensayo en cada pocillo era de 55 μl . La competición con BLyS no marcado también se incluyó en cada ensayo como control. El BLyS no marcado, en MPBS, se tituló típicamente por triplicado sobre un intervalo de concentración de 1 $\mu\text{g/ml}$ a 0,001 $\mu\text{g/ml}$. Se añadieron 10 μl de BLyS biotinilado (a 162,5 ng/ml) en MPBS a cada pocillo para dar una concentración final de 25 ng/ml. Después, las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos.

20 Las placas revestidas con IM9 se lavaron dos veces en PBS, se secaron golpeándolas suavemente y se añadieron inmediatamente 50 μl de la mezcla de scFv/BLyS biotinilado y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Las placas se lavaron tres veces en PBST y tres veces en PBS, se secaron golpeándolas suavemente y se añadieron 50 μl por pocillo de estreptavidina-Delfia (Wallac) a una dilución 1:1000 en el tampón de ensayo del fabricante. Después las placas se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora y se lavaron seis veces en solución de lavado Delfia (Wallac). Después de secar las placas golpeándolas suavemente, se añadieron 100 μl por pocillo de solución de potenciación Delfia (Wallac). Las placas se golpearon suavemente para fomentar la formación de Micelas, se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos y se leyó la fluorescencia en una estación de trabajo Wallac 1420 a 6520 nM.

25 Las curvas de titulación típicas para dos anticuerpos scFv, 1007F11 y 1050A07, se muestran en la Figura 6. El BLyS no marcado competía por la unión a su receptor con un valor de CI_{50} de 0,8 nM. Los valores de CI_{50} para 1007F11 y 1050A07 eran de 7,9 nM y 17,1 nM, respectivamente. El ensayo se realizó por triplicado y se muestran las barras del error típico. Los 9 scFv que demostraron la mayor inhibición como scFv se enumeran en la Tabla 4. Estos datos también confirman que estos 9 scFv reconocen la forma soluble de BLyS.

Tabla 4: 9 ScFv que demostraron la mayor potencia en el ensayo de inhibición de la unión a receptor de BLyS

Anticuerpo ScFv
I017D10
I022D01
I008A11
I006D08
I031F02
I050A12
I050B11
I051C04
I003F12S

Ejemplo 8: Anticuerpos que reconocen una forma soluble de BLyS

35 Se exploró una biblioteca de fago en un ensayo para identificar aquellos fagos que presentaban scFv que se unen inmuno-específicamente a la forma soluble pero no a la forma unida a membrana de BLyS.

Se exploró una biblioteca de fago para determinar la capacidad para unirse a BLyS biotinilado. Los fagos se expusieron a BLyS biotinilado, y se permitió un intervalo de tiempo para unirse al BLyS biotinilado. Después, se aislaron los fagos que se unían a bio-BLyS por captura sobre perlas magnéticas revestidas con estreptavidina.

40 Los fagos identificados en la exploración anterior (captura de Bio-BLyS a partir de la solución) se exploraron después mediante ELISA para determinar su capacidad para unirse a BLyS inmovilizado. Después, el scFv expresado por fago que se unía a BLyS inmovilizado se clonó y se secuenció. De nuevo, se identificaron varias secuencias múltiples veces, de modo que después se caracterizó adicionalmente un panel (panel 2) que consistía

en un ejemplo de cada fago que expresaba un scFv único.

Las secuencias de aminoácidos derivadas de estos scFv se muestran en la Tabla 1 anterior. Los segmentos V_h y V_l individuales de los scFv se alinearon con las secuencias de línea germinal humana conocidas en V-BASE (Tomlinson y col., www.mrc-cpe.cam.ac.uk) y se identificó la línea germinal más próxima.

5 **Ejemplo 9: Especificidad por BLYS Soluble**

Los scFv se aislaron a partir de una biblioteca de fagos basándose en su capacidad para unirse a una forma soluble de BLYS. En resumen, se preincubaron fagos con BLYS biotinilado en solución. Los fagos que se unían a este BLYS biotinilado se aislaron después usando perlas magnéticas revestidas con estreptavidina.

10 La especificidad de cada uno de los scFv únicos por BLYS y por la forma unida a membrana de BLYS se determinó mediante ELISA de fago. El BLYS se inmovilizó sobre plástico como una forma soluble purificada de la proteína o como una forma unida a membrana presente en preparaciones de membrana plasmática de la línea celular tipo macrófago humano U937. El mantenimiento de células U937 y las preparaciones de membrana plasmática se realizaron como se detalla en el Ejemplo 2.

ELISA de Fago

15 Para determinar la especificidad de cada uno de los scFv, se realizó un ELISA de fago para cada anticuerpo contra BLYS humano, membranas plasmáticas de U937, TNFa, BSA y pocillo no revestido. Las condiciones del revestimiento de antígeno eran las descritas en el Ejemplo 2, aparte del BLYS humano. El BLYS se biotiniló primero (como se describe en el Ejemplo 3) y se revistió a 1 µg/ml sobre placas revestidas con estreptavidina (Reacti-Bind, Pierce) durante 30 min a temperatura ambiente. Después las placas se lavaron, se bloquearon y se realizó el ELISA de fago como se detalla en el Ejemplo 2.

20 Los resultados para 3 clones (I074B12, I075F12 y I075A02) que se unen a la forma soluble pero no a la forma unida a membrana de BLYS se muestran en la Figura 7. Como control se muestra también en la Figura 7 un anticuerpo de fago que reconoce el TNFa. Hay una pequeña señal de fondo inespecífica en las membranas plasmáticas de U937 que es evidente tanto con los scFv anti-BLYS como con el control anti-TNFa. Los 3 scFv anti-BLYS reconocen el BLYS pero no membranas plasmáticas de U937, TNFa, BSA o un pocillo no revestido (solamente PBS). Esto indica que los scFv no se unen a la forma unida a membrana de BLYS. Además, el hecho de que estos scFv se aislaron basándose en su capacidad para unirse a BLYS biotinilado soluble indica que se unen a la forma soluble de BLYS. Se proporciona una confirmación adicional de la especificidad de estos scFv por BLYS en el Ejemplo 10.

Ejemplo 10: Inhibición de un ensayo de unión a receptor *in vitro* por scFv de fago

30 Todos los scFv de fago únicos del panel 2 se evaluaron para determinar su capacidad para inhibir la unión de BLYS a su receptor afín en células IM9. La biotinilización de BLYS, el mantenimiento de células IM9 y el ensayo de inhibición de la unión a receptor se realizaron como se describe en el Ejemplo 3.

35 Los resultados para dos scFv de fago, I0025B09 y I026C04 se muestran en la Figura 8. También se muestra la unión máxima de BLYS biotinilado a su receptor (bio-BLYS solamente), la señal de fondo en ausencia de BLYS biotinilado (sin bio-BLYS) y los resultados con un anticuerpo de fago irrelevante (es decir, que no reconoce el BLYS). Ambos scFv de fago inhibían la unión de BLYS biotinilado a su receptor en células IM9. Se identificaron 33 de los scFv únicos del panel 2 para un estudio adicional. Estos 33 scFv demostraron la mayor inhibición como partículas de fago en este ensayo y se enumeran en la Tabla 5.

40 **Tabla 5: Identificación de 33 scFv de fago contra BLYS libre que demuestran la inhibición más significativa de la unión de BLYS biotinilado a su receptor**

Anticuerpo	Anticuerpo	Anticuerpo	Anticuerpo
I026C04	I074B12	I073F04	I065D04
I003C06	I075A02	I078D08	I068C08
I025B09	I068B08	I078D02	I068F03
I027B12	I068B04	I075G01	I069B07
I025B06	I068C06	I071B03	
I030AIO	I075F12	I072B09	
Anticuerpo	Anticuerpo	Anticuerpo	Anticuerpo
I002A01R	I065D08	I078H08	
I002A01K	I065F08	I064C04	
I026C04R	I067B10	I064C07	
I026C04K	I067F05		

Ejemplo 11: Especificidad de scFv anti-BLyS

La especificidad de los 33 scFv (enumerados en la Tabla 5) por BLyS murino y humano inmovilizado se determinó usando ELISA de fago.

ELISA de fago

5 Para determinar la especificidad de los 33 scFv se realizó una ELISA de fago como se describe en el Ejemplo 4 contra BLyS humano y de ratón y un panel de antígenos humanos relacionados: TRAIL, LIGHT, TNF α , TNF β y pocillo no revestido (solamente PBS).

10 Los resultados típicos para dos scFv, I067F05 y I078D02 se muestran en la Figura 9. También se muestra un anticuerpo de control que reconoce específicamente el TNF α . Ambos scFv anti-BLyS reconocen específicamente BLyS de ratón y humano inmovilizado pero no cualquier otro antígeno ensayado.

Los 33 scFv son específicos para BLyS humano. 14/33 muestran reactividad cruzada con BLyS de ratón pero no con ningún otro antígeno relacionado o no relacionado ensayado.

Ejemplo 12: Determinaciones de la velocidad de disociación de scFv

15 Las determinaciones de la velocidad de disociación, la preparación de una superficie de BLyS de baja densidad y las mediciones cinéticas fueron como se detalla en el Ejemplo 6.

Las curvas de unión para scFv individuales se analizaron usando el software BIAevaluation para determinar las velocidades de disociación de anticuerpo. El análisis cinético para un anticuerpo scFv típico, I002A01, se muestra en la Figura 10. El I002A01 tiene una $K_{off} = 9 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$.

Ejemplo 13: Inhibición en un ensayo de unión a receptor *in vitro* por anticuerpos scFv

20 Los 33 scFv identificados en la Tabla 5 se prepararon como scFv purificados y se evaluaron para determinar su capacidad para inhibir la unión de BLyS a su receptor en células IM9. Los scFv se purificaron y se analizaron en el ensayo de inhibición de la unión a receptor como se describe en el Ejemplo 6.1.8.

25 Las curvas de titulación típicas para dos scFv, I0068C06 y I074B12, se muestran en la Figura 11. El BLyS no marcado competía por la unión a su receptor con un valor de constante inhibitoria 50 (CI_{50}) de 0,66 nM. Los valores de CI_{50} para I0068C06 e I074B12 son de 61 nM y 13 nM, respectivamente. El ensayo se realizó por triplicado y se muestran las barras del error típico. Los 7 scFv que demostraron la mayor inhibición como scFv se enumeran en la Tabla 6.

Tabla 6: Identificación de 7 scFv contra BLyS libre que demuestran la mayor inhibición significativa de la unión de BLyS biotinilado a su receptor como scFv purificados

Anticuerpo
I002A01-R
I002A01-K
I026C04-R
I026C04-K
I068C06
I075F12
I067B10

30

Ejemplo 14: ScFv que reconocen el BLyS unido a membrana

Se exploró una biblioteca de fago en un ensayo para identificar aquellos fagos que presentaban scFv que se unen inmuno-específicamente a la forma unida a membrana pero no a la forma soluble de BLyS.

35 Como punto de partida, una biblioteca de fagos que expresaban anticuerpos scFv se seleccionó sobre BLyS marcado con HIS inmovilizado. Los fagos aislados por selección se exploraron después para determinar la capacidad para unirse a BLyS marcado con HIS. El BLyS marcado con HIS se obtuvo por expresión de los aminoácidos 71-285 de la SEQ ID NO: 3228 usando el vector pQE9 (Qiagen Inc., Valencia, CA) en *E. coli* y purificando la proteína expresada. Estos clones de fago identificados mediante esta exploración se secuenciaron después. Después de la secuenciación, se generó un panel (panel 3) de fagos que expresaban cada uno un scFv

40 único que se unía a BLyS marcado con HIS y se caracterizaron adicionalmente.

Las secuencias de aminoácidos derivadas de los scFv únicos del panel 3 se muestran en la Tabla 1 anterior. Los

segmentos V_h y V_l individuales de los scFv se alinearon con las secuencias de línea germinal humana conocidas en V-BASE (Tomlinson y col, www.mrc-cpe.cam.ac.uk) y se identificó la línea germinal más próxima.

Ejemplo 15: Reconocimiento de BLYS unido a membrana

5 La especificidad de cada uno de los scFv únicos por tanto la forma unida a de membrana de BLYS como por la forma soluble de BLYS se determinó mediante ELISA de fago.

10 El BLYS se inmovilizó sobre plástico directamente como una forma soluble purificada de la proteína, o se biotiniló y revistió sobre una placa con estreptavidina como en el Ejemplo 9. La unión a BLYS marcado con HIS se usó como exploración primaria para scFv que se unirían a la forma unida a membrana de BLYS (véase a continuación). La forma unida a membrana de BLYS se presentó como preparaciones de membrana plasmática de la línea celular tipo macrófago humano U937 o la línea celular murina P388.

15 Se han generado anticuerpos monoclonales de ratón contra BLYS marcado con His de acuerdo con procedimientos convencionales. La caracterización de estos anticuerpos monoclonales de ratón puso de manifiesto que reconocían específicamente tanto el BLYS marcado con His como la forma unida a membrana de BLYS en células U937, pero no el BLYS soluble. Por lo tanto, el reconocimiento específico de BLYS marcado con HIS se usó con prueba de confirmación para el reconocimiento de la forma unida a membrana de BLYS por anticuerpos scFv y de fago.

ELISA de Fago

20 Para determinar la especificidad de cada uno de los scFv, se realizó un ELISA de fago para cada anticuerpo contra BLYS humano marcado con His, membranas plasmáticas de U937, TNFa, BSA y un pocillo no revestido. Las condiciones del revestimiento de antígeno eran las descritas en 2, aparte del BLYS humano. El BLYS se biotiniló primero (como se describe en el Ejemplo 3) y se revistió a 1 $\mu\text{g/ml}$ sobre placas revestidas con estreptavidina (Reacti-Bind, Pierce) durante 30 min a temperatura ambiente. Después, las placas se lavaron, se bloquearon y se realizó el ELISA de fago como se detalla en el Ejemplo 2.

25 Los resultados para 3 clones, I079C01, I081C10 y I082A02, y un anticuerpo de fago de control que reconoce el TNFa se muestran en la Figura 12. Los 3 scFv reconocen membranas plasmáticas de U937 (U937) y BLYS marcado con His (HIS-BLYS) pero no BLYS biotinilado (bio-BLYS) ni un pocillo no revestido (PBS). Esto indica que los scFv reconocen la forma unida a membrana de BLYS.

Ejemplo 16: Especificidad por BLYS unido a membrana

30 La especificidad de los scFv por solo la forma unida a membrana de BLYS, y no por la forma soluble, se confirmó usando un ELISA de competición. Este ensayo evalúa la capacidad de scFv de fago de ensayo para unirse a la forma unida a membrana de BLYS en membranas plasmáticas de U937 en presencia de diferentes formas de BLYS de competición. El BLYS de competición era la forma marcada con His de BLYS o la forma soluble de BLYS. Se esperaba que se compitiese con los scFv específicos por el BLYS unido a membrana por preincubación con BLYS marcado con His pero no por preincubación con BLYS soluble.

35 El mantenimiento de células U397 y las preparaciones de membrana plasmática se realizaron como se detalla en el Ejemplo 2.

ELISA de competición

Se revistieron membranas plasmáticas de U937 (50 μl por pocillo) a 10 $\mu\text{g/ml}$ en PBS sobre placas de 96 pocillos Falcon durante una noche a 4 °C.

40 Se inocularon colonias de *E. coli* individuales que contenían un fagémido que representaba uno de los scFv únicos del panel 3 en tubos de 50 ml (Falcon) que contenían 5 ml de medio 2TYAG. Los tubos se incubaron a 37°C durante 4 horas en agitación. Se añadió fago auxiliar M13K07 a cada tubo a una MOI de 10 y los tubos se incubaron durante 1 hora adicional a 37°C. Los tubos se centrifugaron en una centrifuga de sobremesa a 3500 rpm durante 10 minutos. El sobrenadante se retiró y los sedimentos celulares se resuspendieron en 5 ml de 2TYAK y se incubaron a 30°C durante una noche en agitación. Al día siguiente, los tubos se centrifugaron a 3500 rpm durante 10 min y el sobrenadante que contenía fago se transfirió cuidadosamente a un tubo recién preparado.

45 Para cada anticuerpo de fago de ensayo, se transfirieron 3 alícuotas de 20 μl de marvel 18%/PBS 6x a pocillos separados de una placa de 96 pocillos. La primera alícuota se complementó con BLYS marcado con His a una concentración final de 60 $\mu\text{g/ml}$. La segunda alícuota se complementó con BLYS soluble a una concentración final de 60 $\mu\text{g/ml}$. La tercera alícuota no se complementó con ningún antígeno de competición. Después, se añadieron cien μl de sobrenadante de fago a cada alícuota y se dejaron en bloqueo a temperatura ambiente durante 1 hora.

Las placas revestidas con antígeno se lavaron una vez con PBS antes de la adición de 200 μl /pocillo de marvel 3%/PBS. Estas placas se dejaron en bloqueo a 37°C durante 1 hora y después se lavaron una vez con PBS. Se añadieron muestras por duplicado de 50 μl de fago prebloqueado (anteriormente) a las placas revestidas con antígeno y se dejaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Las placas se lavaron 3x con PBS/Tween 20 0, 1%,

después 3x con PBS. Se añadieron cincuenta μl /pocillo de anticuerpo de ratón anti-M13-HRP (Pharmacia) a 1/5000 en Marvel 3%/PBS y se dejaron 1 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavaron 3 veces con PBS/Tween 20 0, 1%, después 3 veces con PBS. Se añadieron cincuenta μl /pocillo de polímero Envision anti-ratón marcado con HRP (DAKO) a 1/50 en marvel 3%/PBS y se dejaron 1 hora a temperatura ambiente. Las placas se lavaron 3 veces con PBS/Tween 20 0,1%, después 3 veces con PBS. A continuación, se añadieron 50 μl /pocillo de TMB (Sigma) y se dejó que las placas se desarrollaran durante 30 a 60 minutos. Cuando se había desarrollado suficiente color, se añadieron 25 μl /pocillo de H_2SO_4 0,5 M para interrumpir la reacción. Las placas se leyeron a 450 nm en un lector de placas de microtitulación (Bio-Rad 3550).

Los resultados para 3 clones, I079B04, I079F08 y I080B01, y un anticuerpo de fago de control que reconoce TNFa se muestran en la Figura 13. Los 3 scFv reconocen membranas plasmáticas de U937 (U937).

Se competía con esta unión hasta los niveles de fondo (es decir, comparable a la señal observada con el anticuerpo de fago anti-TNFa) en presencia de BLYS marcado con His (HIS-BLYS) pero no BLYS biotilado (bio-BLYS). Esto confirma que los scFv reconocen específicamente la forma unida a membrana pero no la forma soluble de BLYS.

Ejemplo 17: Exploración de BIAcore de alto rendimiento para identificar scFv de alta afinidad

Esta es una exploración de 96 pocillos en la que las muestras de ensayo (scFv) proceden de 1 ml de extractos periplásmicos de clones que expresan anticuerpos individuales. Después, los scFv potencialmente de mayor afinidad se identifican principalmente como aquellos que proporcionan un gran número de UR totales unidas a una superficie de HIS-BLYS en BIAcore. Este procedimiento de clasificación asume rendimientos aproximadamente equivalentes de scFv a partir de caracterización. Puesto que éste no siempre es el caso, también pueden identificarse algunos scFv que simplemente expresen mayores niveles de scFv. Estos pueden discriminarse de los de mayor afinidad mediante una caracterización adicional de los scFv (véase el Ejemplo 18).

Preparación de ScFv a partir de Cultivos de *E. coli* de 1 ml

Se inocularon colonias de *E. coli* individuales que contenían un fagémido que representaba uno de los scFv únicos del panel 3 en placas de 96 pocillos que contenían 100 μl de medio 2TYAG por pocillo. Se reservaron ocho pocillos en cada placa para muestras de control positivo y negativo. La placa se cultivó durante una noche a 30°C con agitación a 120 rpm.

Al día siguiente, se añadió 1 ml de 2TYAG + sacarosa 345 mM a cada pocillo de una placa de 96 pocillos profundos autoclavada (Beckman). Se resuspendieron veinte μl de cada cultivo de una noche y se transfirieron al pocillo apropiado de la placa de pocillos profundos. La placa se cultivó durante aproximadamente 3,5 horas a 30°C con agitación a 250 rpm (o hasta la $\text{D}_{0,600} = 0,6$). Se añadieron 50 μl de IPTG 1 M a 5 ml de 2TY y se añadió 10 μl de esto a cada pocillo. La placa se cultivó durante una noche a 30°C con agitación a 250 rpm.

Las placas se mantuvieron a 4 °C durante el resto del procedimiento. La placa de una noche (anterior) se centrifugó a 3500 rpm durante 10 minutos a 4°C para sedimentar las células. El sobrenadante se decantó y cada sedimento se resuspendió en 100 μl de TES (Tris HCl 0,2 M pH 8,0, EDTA 0,5 mM, sacarosa 0,5 M) y se transfirió a una placa de 96 pocillos recién preparada. Esta placa se incubó en hielo durante 30 minutos y después se centrifugó durante 10 minutos a 3500 rpm a 4°C para sedimentar el residuo celular. Durante la centrifugación, se añadieron 15 μl de cóctel de inhibidores de proteasas recién preparado (Roche, 1 comprimido disuelto en 1,5 ml de agua) a cada pocillo de una placa de 96 pocillos recién preparada. Los sobrenadantes de la placa centrifugada se transfirieron después a la placa que contenía los inhibidores de proteasas. La placa se centrifugó a 3500 rpm durante 10 minutos a 4 °C y el sobrenadante se transfirió a una placa de 96 pocillos adicional. Esta etapa se repitió al menos una vez más o hasta que no había indicios de residuos celulares después de la centrifugación. Por último, la placa se cubrió con papel de aluminio para evitar la evaporación de las muestras durante el procesamiento en BIAcore.

Generación de una superficie de HIS-BLYS de alta densidad

Todos los análisis de Biacore se realizaron en máquinas Biacore 2000 usando el software de control Biacore 2000 y se evaluaron usando el software BIAevaluation 3.0. Se preparó una superficie de BLYS marcado con His de alta densidad (>1000 UR de HIS-BLYS acoplado) en una celda de flujo 2 por acoplamiento con amina a una microplaca CM5. Se insertó una nueva microplaca CM5 en el BIAcore y se inició un sensograma sobre la celda de flujo 2 con tampón HBS a un caudal de 5 $\mu\text{l}/\text{min}$. La solución de NHS y EDC se mezcló 1:1 antes de inyectar 30 μl sobre la superficie de CM5. Se inyectaron cincuenta μl de HIS-BLYS (a 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ en tampón acetato sódico, pH 4) y se dejó que se acoplaran a la superficie. Después se inyectaron treinta μl de solución de etanolamina-HCl para bloquear los ésteres de NHS libres. Antes de usar la microplaca, se inyectaron 10 μl de clorhidrato de guanidina 4 M en HBS sobre la superficie para separar el BLYS no unido covalentemente de la superficie. También se preparó una superficie en blanco (sin HIS-BLYS) sobre la celda de flujo 1 de modo que pueden restarse los efectos de la unión inespecífica de las curvas de unión a HIS-BLYS.

Típicamente, se generó de esta forma una superficie de BLYS marcado con His de 5000 UR y se usó para un análisis de 96 pocillos de scFv aislados del periplasma de *E. coli*.

Análisis de BIAcore

La placa de 96 pocillos que contenía scFv periplásmicos se fijó en el interior del BIAcore. Se pusieron 2 ml de clorhidrato de guanidina 4 M en HBS en una gradilla en el interior del BIAcore para la regeneración de la superficie de HIS-BLyS entre muestras. El sensograma se procesó sobre las celdas de flujo 1 y 2 a un caudal de 20 µl/minuto. Se procesó el procedimiento siguiente:

- 5
 - 10
 - 15
 - 20
 - 25
- ```

PRINCIPAL
CELDA DE FLUJO 1, 2, 3, 4
ETAPA de ciclo de BUCLE
APROG iny %pos
BUCLE FINAL
ADJUNTAR CONTINUAR
FIN
DEFINIR ciclo de BUCLE LPARAM %pos
R1a1
r1b1
r1c1
r1d1
r1e1
r1f1 etc. (todos los pocillos enumerados hasta r1h12)
FIN
DEFINIR APROG iny
PARAM %pos
FLUJO 20
KINYECTAR %pos 35 30 !inyección
de scfv INYECCIÓN RÁPIDA r2f3 10 !regeneración
EXTRALIMPIO
FIN

```

30 Cuando el procesamiento había terminado, se restaron los datos del sensograma para la celda de flujo 1 de los datos para la celda de flujo 2 para cada muestra usando el software BIAevaluation. Los clones se compararon entre si principalmente por el cambio de UR global a medida que el scFv se disocia de la superficie. Además se identificaron unos pocos scFv que tenían velocidades de disociación potencialmente más lentas. Un ejemplo de la sección de disociación de un sensograma típico para 8 scFv se muestra en la Figura 14. Un anticuerpo anti-TNFOC que no reconoce el BLyS se incluyó como control. De los 8 scFv ejemplificados, el 1079F06 se identificó para un estudio adicional debido a las cantidades relativamente elevadas de UR unidas a la superficie.

35 Los scFv se identificaron principalmente si demostraban un cambio de UR de más de 1200, también se identificaron unos pocos que tenían velocidades de disociación potencialmente más lentas que las típicas. Se seleccionaron un total de 28 clones basándose en estos criterios y se enumeran en la Tabla 7.

**Tabla 7: Identificación de 28 anticuerpos contra BLyS unido a membrana que demuestran los cambios de UR más significativos mediante BIAcore**

|            |            |
|------------|------------|
| Anticuerpo | Anticuerpo |
| I079C01    | I084C04    |
| I082H08    | I080E05    |
| I079E02    | I083B12    |
| I079B05    | I082G01    |
| I079F06    | I082G02    |
| I079F08    | I082C03    |
| I079F11    | I082A05    |
| I079B12    | I082D07    |
| I080B01    | I082B08    |
| I080G09    | I084A01    |
| I099D03    | I084B02    |
| Anticuerpo | Anticuerpo |
| I080D03    | I080A08    |
| I080A03    | I084C11    |
| I083G03    |            |
| I080G07    |            |

40

**Ejemplo 18: Determinaciones de la Afinidad de scFv**

Se determinó la afinidad ( $K_d$ ) de los 28 scFv usando el BIAcore.

Superficie de HIS-BLyS de Baja Densidad para Estudios Cinéticos

5 Se usaron superficies con 500 UR para estudios cinéticos de la unión de scFv purificado a HIS-BLyS. El procedimiento para preparar estas superficies era idéntico al procedimiento descrito en el Ejemplo 17, solo que se inyectaron volúmenes más pequeños de HIS-BLyS.

Medición de la cinética de unión de scFv

10 La microplaca que contenía la superficie de HIS-BLyS de baja densidad se insertó en el BIAcore. Una serie de diluciones para cada uno de los 28 scFv purificados (preparados como en el Ejemplo 6) se diluyeron en HBS (comenzando típicamente con 50 µg/ml de scFv y duplicando la dilución hasta 1,5 µg/ml). La serie de diluciones se inyectó después secuencialmente sobre el control en blanco (celda de flujo 1) y la superficie de HIS-BLyS de baja densidad (celda de flujo 2) usando el programa siguiente:

PRINCIPAL

15 CELDA DE FLUJO 1, 2, 3, 4

```

APROG genab rld1 abl
APROG genab rld2 ab2
APROG genab rld3 ab3
APROG genab rld4 ab4
APROG genab rld5 ab5
APROG genab rld6 ab6

```

ADJUNTAR CONTINUAR  
FIN

```

DEFINIR APROG genab
PARAM %Abpos %Abld
FLUJO 20
K-INYECTAR % Abpos 200 80
INYECTAR r2f310

```

20 EXTRALIMPIO  
FIN

Se eliminaron los scFv unidos por inyección de 10 µl de clorhidrato de guanidina 4 M en HBS (localización r2f3 en el programa anterior) sobre la superficie entre muestras. Las curvas de unión para scFv individuales se analizaron usando el software BIAevaluation para determinar las velocidades de asociación y disociación de anticuerpos.

25 Un ejemplo típico de las curvas de unión generadas para el anticuerpo scFv I082C03 se muestra en la Figura 15. La velocidad de disociación para este clon se calculó como  $2 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ . La afinidad de I082C03 se calculó como 20 nM asumiendo una actividad de 100% del scFv. Los 5 scFv con las mayores afinidades como scFv se proporcionan en la Tabla 8.

**Tabla 8: Identificación de 5 anticuerpos contra BLyS unido a membrana que tienen las mayores afinidades como scFv**

| Anticuerpo | Afinidad ( $K_d$ ) |
|------------|--------------------|
| I079F11    | 5 nM               |
| I079E02    | 10 nM              |
| I082G02    | 6 nM               |
| I082H08    | 1 nM               |
| I099D03    | 4 nM               |

30

**Ejemplo 19: Reconocimiento de BLyS unido a membrana de ratón**

La capacidad de los 5 scFv enumerados en la Tabla 8 para reconocer también el BLyS unido a membrana murino se determinó usando un ELISA de competición. Este ensayo evalúa la capacidad de scFv de fago de ensayo para

unirse a la forma unida a membrana de BLYS en las membranas plasmáticas de la línea celular murina P388, en presencia de diferentes formas de BLYS humano de competición. El BLYS de competición se presentaba como la forma marcada con His de BLYS o BLYS soluble. Los scFv que reconocen el BLYS unido a membrana de ratón darían una señal de ELISA en las membranas plasmáticas de P388 con la que se competiría por preincubación con BLYS marcado con HIS pero no por preincubación con BLYS soluble.

#### Mantenimiento de células P388.D1 y preparación de membranas plasmáticas

Las células P388.D1 son una línea celular de tipo monocito- macrófago de ratón. Se cultivaron en medio L-15 complementado con L- glutamina 2 mM, CS 10%, penicilina 10 U, estreptomycin 100 g/ml (todos los reactivos de Sigma). Las células se dividieron 1:4 cada 3-4 días para mantener una densidad celular de  $2-8 \times 10^5$  por ml. Se descongeló una alícuota fresca de células del nitrógeno líquido cada 6 semanas. Se prepararon fracciones de membrana plasmática como se describe en el Ejemplo 2.

#### ELISA de Competición

Se revistieron membranas plasmáticas de P388 (50  $\mu$ l por pocillo) a 10  $\mu$ g/ml en PBS sobre placas de 96 pocillos Falcon durante una noche a 4°C. El procedimiento es esencialmente por lo demás como se describe en el Ejemplo 16.

Los resultados para 3 clones, I079E02, I082H08 y I099D03, se muestran en la Figura 16. Los 3 scFv reconocen membranas plasmáticas de P388. Se competía con esta unión en presencia de BLYS marcado con HIS (HIS-BLYS) pero no en presencia de BLYS biotinilado (bio-BLYS). Esto confirma que estos scFv también reconocen la forma unida a membrana pero no la forma soluble de BLYS de ratón.

#### **Ejemplo 20: Conversión de scFv a formato de IgG1**

El dominio VH y los dominios VL de scFv que los inventores deseaban convertir en moléculas de IgG se clonaron en vectores que contenían las secuencias de nucleótidos de las regiones constantes de cadena pesada (IgG1 humana) o cadena ligera (kappa humana o lambda humana) apropiadas, de modo que pudiera expresarse una molécula de cadena pesada o ligera completa a partir de estos vectores cuando se usasen para transfectar una célula hospedadora apropiada. Además, cuando ambas cadenas pesada y ligera clonadas se expresan en una línea celular (a partir de uno cualquiera o de los dos vectores), pueden ensamblarse en una molécula de anticuerpo funcional completa que se secreta al medio de cultivo celular. Se conocen bien en la técnica procedimientos para convertir scFv en moléculas de anticuerpo convencionales.

#### Generación de líneas celulares NSO que expresan anticuerpos anti-BLYS (IgG1)

Los plásmidos que contenían las cadenas pesadas y ligeras se linealizaron por separado usando la enzima de restricción Pvu I. Los ADN linealizados se purificaron por extracción con fenolcloroformo seguida de precipitación con etanol y después se resuspendieron en H<sub>2</sub>O. Las células NSO ( $10^7$ ) de un cultivo en crecimiento se sometieron a electroporación (0,25 kV y 975  $\mu$ F) en PBS con 12,5  $\mu$ g de ADN plasmídico de cadena pesada linealizado y 37,5  $\mu$ g de ADN de cadena ligera linealizado. Las células se lavaron en 20 ml de medio no selectivo (FCS 10% en DMEM complementado con glutamina 6 mM, aminoácidos y penicilina/estreptomycin) y después se transfirieron a 12,5 ml de medio en un matraz T75 cm<sup>2</sup> y se incubaron durante una noche a 37°C, CO<sub>2</sub> 5%/aire. El día después de la transfección, las células se resuspendieron en medio selectivo que contenía geneticina 1 mg/ml y se dispensaron en 5 x placas de 96 pocillos a 200  $\mu$ l/pocillo. Después de 18 días a 37°C (CO<sub>2</sub> 5%/aire) los sobrenadantes de colonias se exploraron mediante un ELISA que detecta la IgG humana ensamblada para identificar las colonias que expresan IgG. Aproximadamente veinte colonias positivas se expandieron y se adaptaron al cultivo en medio selectivo sin suero. Se prepararon matraces T25 cm<sup>2</sup> por duplicado. Las células de un matraz se congelaron como reserva y las células en el segundo matraz se cultivaron hasta la saturación. La productividad de las células saturadas se evaluó mediante ELISA. Las líneas celulares de mayor producción se seleccionaron después para la producción de anticuerpo a gran escala.

El procedimiento anterior se ejemplifica para las construcciones de anticuerpo anti-BLYS I006D08. Después de la electroporación y de la selección de células NSO, se exploraron los sobrenadantes de noventa y tres pocillos que contenían cada uno una sola colonia mediante ELISA para detectar el anticuerpo IgG1 ensamblado. Se identificó que veintisiete de los sobrenadantes contenían IgG. Las colonias de 24 de los pocillos positivos se transfirieron a 1 ml de medio selectivo en una placa de 24 pocillos y se dejaron crecer durante 2 días. Los cultivos de células de 1 ml se añadieron después a 4 ml de medio selectivo que contenía suero reducido (FCS 0,5%) en un matraz T25 cm<sup>2</sup>. Cuando los cultivos alcanzaron la confluencia, se diluyó 1 ml de células en 4 ml de medio selectivo sin suero en un matraz T25 cm<sup>2</sup>. Al alcanzarse la confluencia, este régimen de subcultivo se repitió de nuevo. Por último, 1 ml de células del cultivo que contenía FCS 0,1% se diluyó con 9 ml de medio selectivo sin suero y se dividió en 2 x T25 cm<sup>2</sup> para formar los cultivos saturado y de reserva. Los cultivos de reserva se congelaron y se almacenaron en nitrógeno líquido una vez que los cultivos eran confluentes. El cultivo de saturación se dejó crecer hasta que la viabilidad del cultivo era <10%. Veintitrés de las 24 colonias originariamente expandidas se adaptaron con éxito al crecimiento en medio sin suero. La productividad de estas líneas celulares adaptadas sin suero variaba de 0,3 a 17  $\mu$ g/ml por cuantificación mediante ELISA de los cultivos sin suero de 5 ml saturados. La línea celular 1006D08-32

producía 17 µg/ml.

#### Producción de IgG a gran escala

5 Las líneas celulares de mayor producción se revivieron a partir de reservas congeladas y después se expandieron hasta 400 ml en medio selectivo sin suero en frascos rotatorios de 2 litros. Las células se cultivaron a 37°C y se hicieron girar a 4 rpm, reequilibrándose el espacio de cabeza con CO<sub>2</sub> 5%/aire cada 2-3 días. Por último, el cultivo se expandió hasta un volumen de 4 litros por adición de medio sin suero sin selección (400 ml por frasco rotatorio de 2 litros). Después los cultivos se dejaron crecer hasta la saturación.

10 Este procedimiento se ejemplifica por la producción de anticuerpo I006D08 a partir de la línea celular I006D08-32. La reserva congelada de I006D08-32 se revivió en un T25 cm<sup>2</sup> que contenía 5 ml de medio sin suero que contenía geneticina 1 mg/ml y se cultivó a 37°C en una incubadora de CO<sub>2</sub> 5%/aire. Después de dos días de crecimiento, el cultivo se diluyó con 7,5 ml de medio recién preparado y se transfirió a un matraz T75 cm<sup>2</sup>. Después de tres días adicionales en la incubadora, las células se transfirieron a 130 ml de medio selectivo y se transfirieron a un frasco rotatorio de 2 litros. Después de tres días de crecimiento, las células se diluyeron con 500 ml de medio selectivo y se dividieron en 2x frascos rotatorios de 2 litros. Después de otros 2 días, se añadieron 100 ml de medio selectivo recién preparado a cada frasco rotatorio. Por último, al día siguiente, el cultivo se expandió hasta un volumen total de 4 litros con medio no selectivo y se dividió en 10x frascos rotatorios de 2 litros. Después de tres días, el medio se complementó con glutamina 6 mM. Las células se cultivaron durante 17 días a partir del subcultivo final en un volumen de 4 litros. Las células crecieron hasta 3 x 10<sup>6</sup> células/ml antes de que la viabilidad disminuyera hasta <0,2 x 10<sup>6</sup> células/ml. A esta baja viabilidad, se recogieron los sobrenadantes de cultivo. El análisis de ELISA indicaba que el sobrenadante de cultivo contenía 33 µg/ml de IgG. Por lo tanto, el cultivo de 4 litros contenía 132 mg de IgG.

#### Purificación de IgG

25 La purificación de la IgG a partir del caldo de fermentación se realiza usando una combinación de técnicas convencionales comúnmente usadas para la producción de anticuerpos. Típicamente, el cultivo recogido se aclara para eliminar las células y los residuos celulares antes de comenzar con el programa de purificación. Esto se conseguiría normalmente usando centrifugación o filtración de lo recogido. Después del aclarado, el anticuerpo típicamente se capturaría y se purificaría significativamente usando cromatografía de afinidad en Proteína A Sepharose. El anticuerpo se une a Proteína A Sepharose a pH básico y, después del lavado de la matriz, se eluye por reducción del pH. Después se consigue una purificación adicional del anticuerpo por filtración en gel. Además de eliminar los componentes con pesos moleculares diferentes a los del anticuerpo, esta etapa también puede usarse para cambiar el tampón al tampón de formulación final deseado.

#### Purificación de IgG1 de I006D08

35 El cultivo recogido se aclaró por filtración secuencial a través de filtros de 0,5 µm y 0,22 µm. El cultivo recogido aclarado se aplicó después a una columna de Proteína A recombinante Sepharose equilibrada a pH 8,0 y se lavó con el tampón de equilibrado. El anticuerpo I006D08 se eluyó de la Proteína A Sepharose por aplicación de un tampón a pH 3,5. El eluido que contenía anticuerpo recogido se neutralizó después a pH 7,4 por adición de tampón a pH 8,0. El eluido neutralizado se concentró por ultrafiltración usando una membrana de punto de corte de 30 KDa. El material concentrado se purificó después mediante filtración en gel Sephacryl S300HR usando solución salina tamponada con fosfato como fase móvil. La fracción de IgG1 monomérica final de la columna de filtración en gel se concentró después a la concentración de formulación deseada por ultrafiltración usando una membrana de punto de corte de 30 KDa. El producto final se filtró a través de un filtro de 0,22 µm.

#### **Ejemplo 21: Neutralización por anticuerpo de la proliferación de esplenocitos murinos según se mide por incorporación de 3HdT**

45 Para determinar si un anticuerpo inhibía la proliferación de linfocitos B mediada por BLyS se realizó un ensayo de proliferación de esplenocitos. En resumen, se aislaron esplenocitos murinos lavando abundantemente el bazo con medio completo usando una aguja de 25 g y 10 ml de medio completo (RPMI 1640 con FBS 10% que contenía penicilina 100 U/ml, estreptomina 100 µg/ml, glutamina 4 mM, β-mercaptoetanol 5 X 10<sup>-5</sup> M). Las células se pasaron a través de un filtro de nylon de 100 micrómetros para eliminar los agregados de células. La suspensión celular se trató después con Ficol a 400 x g durante 25 minutos a temperatura ambiente (un tubo cónico de 15 ml/bazo; 3 ml de Ficol, 10 ml de suspensión celular/bazo; Ficol 1083 de Sigma). Las células recuperadas se lavaron 50 3 veces en medio completo y se contaron. Después, las células recuperadas se diluyeron a una concentración de 3 X 10<sup>6</sup>/ml en medio completo que contenía una concentración 3X de SAC (3X = dilución 1:33.333 de solución madre) (*Staph. aureus* cepa Cowan; Calbiochem).

55 Para cada anticuerpo, 50 microlitros de diluciones de anticuerpo a concentraciones de 30 µg/ml, 3,0 µg/ml y 0,3 µg/ml se dividieron en alícuotas en pocillos individuales de una placa de 96 pocillos por triplicado. También se usaron controles positivos adecuados, tales como, por ejemplo, anticuerpo monoclonal 15C10. Se usó medio que no contenía anticuerpo (y controles de isotipo humano (adquiridos en el mercado) cuando era necesario) como controles negativos.



- La proteína BLyS se diluyó en medio completo a concentraciones de 300 ng/ml, 90 ng/ml y 30 ng/ml. Después, se añadieron 50 microlitros de cada una de las diluciones de BLyS a la serie de diluciones de anticuerpo en las placas. La placa que contenía el anticuerpo y las diluciones de BLyS se incubó después durante 30 minutos a 37°C, CO<sub>2</sub> 5%, después de lo cual se añadieron 50 microlitros de la suspensión celular de esplenocitos que contenía SAC a todos los pocillos. Las placas se incubaron después durante 72 horas (37°C, CO<sub>2</sub> 5%).
- Después de 72 horas, cada pocillo se complementó con 50 µl de medio completo que contenía 0,5 µl de 3H-timidina (6,7 Ci/mM; Amersham) y las células se incubaron durante 20-24 horas adicionales a (37°C, CO<sub>2</sub> 5%). Después de la incubación, las células se recogieron usando un Recolector de Células Tomtec y los filtros se contaron en un contador de centelleo TopCount (Packard).
- 10 Ejemplo 22: Ensayo de proliferación de linfocitos B humanas para exploración *in vitro* de moléculas antagonistas de BLyS**
- El bioensayo para evaluar los efectos de supuestos antagonistas de BLyS se realizó por triplicado en un formato de 96 pocillos mezclando volúmenes equivalentes de BLyS, células respondedoras y supuesto antagonista, cada uno de los cuales se prepara como solución madre de reactivo 3X.
- 15 Se purificaron linfocitos B a partir de amígdala humana por MACS (reducción anti-CD3), se lavaron y se resuspendieron en medio completo (CM) (RPMI 1640 con FBS 10% que contenía penicilina 100 U/ml, estreptomina 100 U/ml, glutamina 4 mM, beta-mercaptoetanol 5 x 10<sup>-5</sup> M) a una concentración de 3 x 10<sup>6</sup> células/ml. Se añadió *Staphylococcus aureus*, Cowan I (SAC, CalBiochem) a las células a una concentración 3X (3X = dilución 1:33.333 de solución madre).
- 20 Mientras tanto, se prepararon ocho diluciones en serie (3 veces) de antagonista potencial en CM de modo que los antagonistas diluidos estaban a 3X las concentraciones finales a ensayar en el ensayo. Los anticuerpos se ensayaron de forma rutinaria partiendo de una concentración final de 10 µg/ml y disminuyendo hasta aproximadamente 1,5 ng/ml.
- 25 Se preparó rBLyS humano en CM a una concentración 3X (3X = 300 ng/ml, 30 ng/ml y 3 ng/ml) en CM. Los inhibidores potenciales se ensayaron de forma rutinaria a varias concentraciones de BLyS para evitar falsos negativos debidos a una inesperadamente baja afinidad o concentración de antagonista.
- Se añadieron cincuenta microlitros de antagonista diluido y 50 µl de BLyS diluido a la serie de diluciones del supuesto antagonista.
- 30 Después, las células se incubaron durante 72 horas (37 °C, CO<sub>2</sub> 5%) en una cámara totalmente humidificada. Después de 72 h, las células se complementaron con 0,5 µCi/pocillo de 3H-timidina (6,7 Ci/mmol) y se incubaron durante 24 horas adicionales. Las placas se recogieron usando un Recolector de Células Tomtec y los filtros se contaron en un contador de centelleo TopCount (Packard).

Tabla 1: scFv que se unen inmunoespecíficamente a BlyS

| ID Clon    | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)           |
|------------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------------------------------------|
| I003F12S   | 1                 | 138-248       | 189-195       | 228-237       | 26-35         | 50-66         | 99-111        | HDDVLTGYFFES(SEQ ID NO: 2130)              |
| I006D08    | 2                 | 141-249       | 189-195       | 228-238       | 26-35         | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHYGMDV (SEQ ID NO: 2133)            |
| I008A11    | 3                 | 144-254       | 195-201       | 234-243       | 26-37         | 52-69         | 102-117       | DRYDILTGYYGYGMDV(SEQ ID NO: 2129)          |
| I017D10    | 4                 | 147-255       | 195-201       | 234-244       | 26-35         | 50-66         | 99-121        | VQMDSEYDILLTGIN/GPYFF DY (SEQ ID NO: 2132) |
| I022D01    | 5                 | 141-249       | 189-195       | 228-238       | 26-35         | 50-66         | 99-115        | DGYDILTGYSYYGMDV (SEQ ID NO: 2135)         |
| I031F02    | 6                 | 138-251       | 189-195       | 228-240       | 26-35         | 50-66         | 99-110        | GYDSSAFRAFDI (SEQ ID NO: 2136)             |
| I050A12    | 7                 | 142-250       | 190-196       | 229-239       | 26-35         | 50-66         | 99-113        | APYDLLTHYHFYDY (SEQ ID NO: 2134)           |
| I051C04    | 8                 | 146-256       | 197-203       | 236-245       | 26-35         | 50-66         | 99-118        | AATTSQKHINKYAYFYGMDV (SEQ ID NO: 2131)     |
| I050B11    | 9                 | 143-251       | 193-199       | 232-240       | 26-35         | 50-66         | 99-114        | PFYDILTYSYVFQYFDH(SEQ ID NO: 2137)         |
| I050B11-01 | 10                | 143-251       | 193-199       | 232-240       | 26-35         | 50-66         | 99-114        | PFYDILTYSYVFQVWVA (SEQ ID NO: 2143)        |
| I050B11-02 | 11                | 143-251       | 193-199       | 232-240       | 26-35         | 50-66         | 99-114        | PFYDILTYSYVFQVWVA (SEQ ID NO: 2143)        |
| I050B11-03 | 12                | 143-251       | 193-199       | 232-240       | 26-35         | 50-66         | 99-114        | PFYDILTTRYVFQYFDH(SEQ ID NO: 2144)         |
| I050B11-04 | 13                | 143-251       | 193-199       | 232-240       | 26-35         | 50-66         | 99-114        | PFYDILTGYVFQYFDH(SEQ ID NO: 2141)          |
| I050B11-05 | 14                | 143-251       | 193-199       | 232-240       | 26-35         | 50-66         | 99-114        | PFYDILTTRYVFQVWVA (SEQ ID NO: 2142)        |
| I050B11-06 | 15                | 143-251       | 193-199       | 232-240       | 26-35         | 50-66         | 99-114        | PFYDILTGYVFQVWVA (SEQ ID NO: 2140)         |
| I050B11-07 | 16                | 143-251       | 193-199       | 232-240       | 26-35         | 50-66         | 99-114        | PFYDILTTRYVFQYFDH(SEQ ID NO: 2144)         |
| I050B11-08 | 17                | 143-251       | 193-199       | 232-240       | 26-35         | 50-66         | 99-114        | PFYDILTGYVFQYFDH(SEQ ID NO: 2141)          |

(continuación)

| ID Clon    | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1  | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)    |
|------------|-------------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------------------------------|
| I050B11-09 | 18                | 143-177<br>251 | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDTLTRYV FQVWVA (SEQ ID NO: 2142) |
| I050B11-10 | 19                | 143-177<br>251 | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDTLTRYV FQVWVA (SEQ ID NO: 2142) |
| I050B11-11 | 20                | 143-177<br>251 | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDTLTRYV FQVWVA (SEQ ID NO: 2140) |
| I050B11-12 | 21                | 143-177<br>251 | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDTLTRYV FQVWVA (SEQ ID NO: 2140) |
| I050B11-13 | 22                | 143-177<br>251 | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDTLTRYV FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I050B11-14 | 23                | 143-177<br>251 | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDTLTRYV FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I050B11-15 | 24                | 143-177<br>251 | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDTLTRYV FQVWVA (SEQ ID NO: 2143) |
| I050B11-16 | 25                | 143-177<br>251 | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDTLTRYV FQVWVA (SEQ ID NO: 2143) |
| I050B11-17 | 26                | 143-177<br>251 | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDTLTRYV FQYFDH (SEQ ID NO: 2144) |
| I050B11-18 | 27                | 143-177<br>251 | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDTLTRYV FQYFDH (SEQ ID NO: 2144) |
| I050B11-19 | 28                | 143-177<br>251 | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYV FQYFDH (SEQ ID NO: 2139) |
| I050B11-20 | 29                | 143-177<br>251 | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYV FQYFDH (SEQ ID NO: 2139) |
| I050B11-21 | 30                | 143-177<br>251 | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTRYV FQYFDH (SEQ ID NO: 2138) |
| I050B11-22 | 31                | 143-177<br>251 | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTRYV FQYFDH (SEQ ID NO: 2138) |
| I050B11-23 | 32                | 143-177<br>251 | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTRYV FQYFDH (SEQ ID NO: 2138) |
| I050B11-24 | 33                | 143-177<br>251 | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYV FQYFDH (SEQ ID NO: 2139) |
| I050B11-25 | 34                | 143-177<br>251 | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDTLTRYV FQYFDH (SEQ ID NO: 2144) |

(continuación)

| ID Clon    | SEQ ID NO de scFv | AA de VL | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)    |
|------------|-------------------|----------|---------------|---------------|---------------|----------|---------------|---------------|---------------|-------------------------------------|
| I050B11-26 | 35                | 143-251  | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125    | 26-35         | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVFQYFDH (SEQ ID NO: 2139)  |
| I050B11-27 | 36                | 143-251  | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125    | 26-35         | 50-66         | 99-114        | PFYDILTRYVFQYFDH (SEQ ID NO: 2138)  |
| I050B11-28 | 37                | 143-251  | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125    | 26-35         | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVFQYFDH (SEQ ID NO: 2137)  |
| I093D03    | 38                | 143-251  | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125    | 26-35         | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVGLGYLS (SEQ ID NO: 2145)  |
| I093D09    | 39                | 143-251  | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125    | 26-35         | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVFQYFDH (SEQ ID NO: 2137)  |
| I093G08    | 40                | 143-251  | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125    | 26-35         | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVFQV WVA (SEQ ID NO: 2143) |
| I097D11    | 41                | 143-251  | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125    | 26-35         | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVFQYFDH (SEQ ID NO: 2139)  |
| I101A04    | 42                | 143-251  | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125    | 26-35         | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVFQYFDH (SEQ ID NO: 2137)  |
| I101B01    | 43                | 143-251  | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125    | 26-35         | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVFQYFDH (SEQ ID NO: 2137)  |
| I102A02    | 44                | 143-251  | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125    | 26-35         | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVFQYFDH (SEQ ID NO: 2137)  |
| I102E01    | 45                | 143-251  | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125    | 26-35         | 50-66         | 99-114        | PFYDILTRYVFQYFDH (SEQ ID NO: 2144)  |
| I102G06    | 46                | 143-251  | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125    | 26-35         | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVFQYFDH (SEQ ID NO: 2141)  |
| I087A07    | 47                | 143-251  | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125    | 26-35         | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVLP RVP (SEQ ID NO: 2227)  |
| I087A08    | 48                | 142-250  | 166-176       | 192-198       | 231-239       | 1-124    | 26-35         | 50-66         | 99-113        | PFYDILTSYVCRPHF (SEQ ID NO: 2238)   |
| I087A09    | 49                | 142-250  | 166-176       | 192-198       | 231-239       | 1-124    | 26-35         | 50-66         | 99-113        | PFYDILTSYVRCPYV (SEQ ID NO: 2272)   |
| I087B02    | 50                | 142-250  | 166-176       | 192-198       | 231-239       | 1-124    | 26-35         | 50-66         | 99-113        | PFYDILTSYVFRPDL (SEQ ID NO: 2281)   |
| I087B03    | 51                | 142-250  | 166-176       | 192-198       | 231-239       | 1-124    | 26-35         | 50-66         | 99-113        | PFYDILTSYVKSMP (SEQ ID NO: 2305)    |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)   |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------------------------------|
| 1087B04 | 52                | 142-176       | 192-198       | 231-239       | 1-26-35       | 50-66         | 99-113        | PFYDTLTSYWPFLYC (SEQ ID NO: 2292)  |
| 1087B05 | 53                | 142-176       | 192-198       | 231-239       | 1-26-35       | 50-66         | 99-113        | PFYDTLTSYWPVPST (SEQ ID NO: 2270)  |
| 1087B06 | 54                | 142-176       | 192-198       | 231-239       | 1-26-35       | 50-66         | 99-113        | PFYDTLTSYVGIHGL (SEQ ID NO: 2282)  |
| 1087B08 | 55                | 143-177       | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDTLTSYVPCSPPR (SEQ ID NO: 2261) |
| 1087B09 | 56                | 142-176       | 192-198       | 231-239       | 1-26-35       | 50-66         | 99-113        | PFYDTLTSYVYPPA (SEQ ID NO: 2240)   |
| 1087C02 | 57                | 142-176       | 192-198       | 231-239       | 1-26-35       | 50-66         | 99-113        | PFYDTLTSYVLPPLS (SEQ ID NO: 2224)  |
| 1087C05 | 58                | 142-176       | 192-198       | 231-239       | 1-26-35       | 50-66         | 99-113        | PFYDTLTSYVALYRL (SEQ ID NO: 2234)  |
| 1087C06 | 59                | 142-176       | 192-198       | 231-239       | 1-26-35       | 50-66         | 99-113        | PFYDTLTSYVRASFS (SEQ ID NO: 2271)  |
| 1087C07 | 60                | 142-176       | 192-198       | 231-239       | 1-26-35       | 50-66         | 99-113        | PFYDTLTSYVCTPVP (SEQ ID NO: 2319)  |
| 1087C08 | 61                | 143-177       | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDTLTSYVWPSFFS (SEQ ID NO: 2277) |
| 1087D01 | 62                | 142-176       | 192-198       | 231-239       | 1-26-35       | 50-66         | 99-113        | PFYDTLTSYVTPRGY (SEQ ID NO: 2275)  |
| 1087D02 | 63                | 142-176       | 192-198       | 231-239       | 1-26-35       | 50-66         | 99-113        | PFYDTLTSYVSSLLS (SEQ ID NO: 2213)  |
| 1087D03 | 64                | 143-177       | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDTLTSYVPLPLC (SEQ ID NO: 2263)  |
| 1087D05 | 65                | 143-177       | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDTLTSYVPPPSFL (SEQ ID NO: 2266) |
| 1087D07 | 66                | 142-176       | 192-198       | 231-239       | 1-26-35       | 50-66         | 99-113        | PFYDTLTSYVPTSTT (SEQ ID NO: 2269)  |
| 1087D09 | 67                | 143-177       | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDTLTSYVISCWA (SEQ ID NO: 2299)  |
| 1087E04 | 68                | 143-177       | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDTLTSYVSALPPP (SEQ ID NO: 2274) |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)   |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------------------------------|
| I087E05 | 69                | 142-176       | 192-198       | 231-239       | 1-26-35       | 50-66         | 99-113        | PFYDILTSYVCRHLF (SEQ ID NO: 2236)  |
| I087E10 | 70                | 143-251       | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVVSFSL (SEQ ID NO: 2307)  |
| I087F02 | 71                | 143-251       | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVMGVTPS (SEQ ID NO: 2322) |
| I087F04 | 72                | 143-251       | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVLRFPVL (SEQ ID NO: 2326) |
| I087F05 | 73                | 142-250       | 192-198       | 231-239       | 1-26-35       | 50-66         | 99-113        | PFYDILTSYVPSVGG (SEQ ID NO: 2267)  |
| I087F07 | 74                | 142-250       | 192-198       | 231-239       | 1-26-35       | 50-66         | 99-113        | PFYDILTSYVPPTRH (SEQ ID NO: 2286)  |
| I087F08 | 75                | 142-250       | 192-198       | 231-239       | 1-26-35       | 50-66         | 99-113        | PFYDILTSYVLRSD (SEQ ID NO: 2243)   |
| I087F09 | 76                | 142-250       | 192-198       | 231-239       | 1-26-35       | 50-66         | 99-113        | PFYDILTSYVPLLP (SEQ ID NO: 2310)   |
| I087G05 | 77                | 142-250       | 192-198       | 231-239       | 1-26-35       | 50-66         | 99-113        | PFYDILTSYVLRCL (SEQ ID NO: 2239)   |
| I087G06 | 78                | 142-250       | 192-198       | 231-239       | 1-26-35       | 50-66         | 99-113        | PFYDILTSYVHPSRS (SEQ ID NO: 2285)  |
| I087G07 | 79                | 143-251       | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVLRPLPQ (SEQ ID NO: 2241) |
| I087G09 | 80                | 142-250       | 192-198       | 231-239       | 1-26-35       | 50-66         | 99-113        | PFYDILTSYVGPYGT (SEQ ID NO: 2284)  |
| I087G10 | 81                | 142-250       | 192-198       | 231-239       | 1-26-35       | 50-66         | 99-113        | PFYDILTSYVTPCT (SEQ ID NO: 2276)   |
| I087H02 | 82                | 137-244       | 186-192       | 225-233       | 1-26-35       | 50-66         | 99-110        | ASYLSTSSSLDN (SEQ ID NO: 2265)     |
| I088A01 | 83                | 143-251       | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVFOYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I088A03 | 84                | 143-251       | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVIPFLPL (SEQ ID NO: 2290) |
| I088A04 | 85                | 143-251       | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVLHIYPH (SEQ ID NO: 2335) |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)    |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------------------------------|
| I088A08 | 86                | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PFYDILTNYVFEYAS (SEQ ID NO: 2323)   |
| I088A09 | 87                | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PFYDILTSYVILYLYLH (SEQ ID NO: 2295) |
| I088A10 | 88                | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PFYDILTSYVFAQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I088A11 | 89                | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PFYDILTSYVLMYFPH (SEQ ID NO: 2220)  |
| I088A12 | 90                | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PFYDILTSYVLIFFYPL (SEQ ID NO: 2325) |
| I088B01 | 91                | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PFYDILTSYVFAQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I088B02 | 92                | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PFYDILTSYVFDYAS (SEQ ID NO: 2244)   |
| I088B03 | 93                | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PFYDILTSYVIPFLPL (SEQ ID NO: 2290)  |
| I088B05 | 94                | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PFYDILTSYVFAQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I088B06 | 95                | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PFYDILTSYVFEYSL (SEQ ID NO: 2324)   |
| I088B07 | 96                | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PFYDILTSYVFAQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I088B08 | 97                | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PFYDILTSYVFAQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I088B09 | 98                | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PFYDILTSYVLEFYLL (SEQ ID NO: 2303)  |
| I088B10 | 99                | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PFYDILTSYVFAQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I088B12 | 100               | 142 - 165 - 176 | 192 - 198     | 231 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | PFYDILTSYVLPDLS (SEQ ID NO: 2223)   |
| I088C01 | 101               | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PFYDILTSYVLYFYPS (SEQ ID NO: 2317)  |
| I088C03 | 102               | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PFYDILTSYVFAQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |          |                                    |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|----------|------------------------------------|
| I088C09 | 103               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I088C12 | 104               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I088D01 | 105               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I088D03 | 106               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I088D04 | 107               | 142 - 250     | 166 - 176     | 192 - 198     | 231 - 239     | 1 - 124       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 113 | PFYDILTSYV/LPPSV(SEQ ID NO: 2225)  |
| I088D07 | 108               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I088D08 | 109               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I088D11 | 110               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I088E01 | 111               | 140 - 248     | 163 - 174     | 190 - 196     | 229 - 237     | 1 - 122       | 23 - 32       | 47 - 63                          | 96 - 111 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I088E02 | 112               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/LHYLY(SEQ ID NO: 2216)  |
| I088E03 | 113               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I088E04 | 114               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I088E08 | 115               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I088E10 | 116               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I088E11 | 117               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I088F07 | 118               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I088G02 | 119               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |



(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |          |                                     |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|----------|-------------------------------------|
| I088G03 | 120               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |
| I088G07 | 121               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FHYYP(L SEQ ID NO: 2260) |
| I088G09 | 122               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FPVY(L SEQ ID NO: 2264)  |
| I088G10 | 123               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/LHFIDH(SEQ ID NO: 2301)  |
| I088H05 | 124               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |
| I088H07 | 125               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |
| I092A03 | 126               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |
| I092A05 | 127               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FHYVDV(SEQ ID NO: 2258)  |
| I092A06 | 128               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |
| I092A08 | 129               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/HEFFSL(SEQ ID NO: 2283)  |
| I092A10 | 130               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |
| I092A11 | 131               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |
| I092B01 | 132               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |
| I092B02 | 133               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |
| I092B04 | 134               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |
| I092B05 | 135               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |
| I092B10 | 136               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)    |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------------------------------|
| I092B12 | 137               | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I092C01 | 138               | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I092C02 | 139               | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I092C07 | 140               | 142 - 165 - 176 | 192 - 198     | 231 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | PFYDILTSYV/LALDL (SEQ ID NO: 2328)  |
| I092C08 | 141               | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PFYDILTSYV/FGYYSL (SEQ ID NO: 2254) |
| I092C12 | 142               | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I092D01 | 143               | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PFYDILTSYV/LKYYTD (SEQ ID NO: 2226) |
| I092D07 | 144               | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I092D09 | 145               | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PFYDILTSYV/MHAYPL (SEQ ID NO: 2255) |
| I092D10 | 146               | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PFYDILTSYV/FHYPV (SEQ ID NO: 2256)  |
| I092D11 | 147               | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I092E01 | 148               | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I092E03 | 149               | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2230) |
| I092E04 | 150               | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PFYDILTSYV/FEYFSV (SEQ ID NO: 2248) |
| I092E07 | 151               | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I092E10 | 152               | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PFYDILTSYV/LFYYPV (SEQ ID NO: 2327) |
| I092E11 | 153               | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |          |                                     |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|----------|-------------------------------------|
| I092F01 | 154               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I092F02 | 155               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I092F05 | 156               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I092F07 | 157               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I092F08 | 158               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I092F11 | 159               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I092F12 | 160               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I092G01 | 161               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2306) |
| I092G05 | 162               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I092G10 | 163               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I092H01 | 164               | 137 - 244     | 160 - 170     | 186 - 192     | 225 - 233     | 1 - 121       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 110 | ASYLSTSSSLDN (SEQ ID NO: 2265)      |
| I093A06 | 165               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/LPVYDH (SEQ ID NO: 2334) |
| I093A09 | 166               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFAH (SEQ ID NO: 2268) |
| I093A11 | 167               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I093A12 | 168               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I093B02 | 169               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I093B05 | 170               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/IFYPT (SEQ ID NO: 2289)  |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |        |                                    |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|--------|------------------------------------|
| I093B06 | 171               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I093B09 | 172               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/LEVYHP(SEQ ID NO: 2318) |
| I093B12 | 173               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/FAPLVT(SEQ ID NO: 2242) |
| I093C02 | 174               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/LHAYAF(SEQ ID NO: 2332) |
| I093C03 | 175               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I093C05 | 176               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/ILYLYH(SEQ ID NO: 2295) |
| I093D05 | 177               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/FERLPL(SEQ ID NO: 2245) |
| I093D08 | 178               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/RPFYAH(SEQ ID NO: 2273) |
| I093D10 | 179               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I093D12 | 180               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/LHFYRV(SEQ ID NO: 2302) |
| I093E01 | 181               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I093E02 | 182               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/IQYFDH(SEQ ID NO: 2297) |
| I093E05 | 183               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/HEFFSL(SEQ ID NO: 2283) |
| I093E08 | 184               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/MQFFPT(SEQ ID NO: 2321) |
| I093E10 | 185               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/LSFPV(SEQ ID NO: 2246)  |
| I093F01 | 186               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/LYYYAF(SEQ ID NO: 2251) |
| I093F03 | 187               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |          |                                     |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|----------|-------------------------------------|
| I093F05 | 188               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |
| I093F08 | 189               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I093F11 | 190               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/LHFYPL (SEQ ID NO: 2333) |
| I093G07 | 191               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/LQYML (SEQ ID NO: 2237)  |
| I093G11 | 192               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |
| I093G12 | 193               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |
| I093H06 | 194               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |
| I094A08 | 195               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDY(SEQ ID NO: 2280)  |
| I094B07 | 196               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/LPWVS(SEQ ID NO: 2228)   |
| I094B08 | 197               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |
| I094B12 | 198               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |
| I094C11 | 199               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |
| I094C12 | 200               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |
| I094D06 | 201               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/IEYYPV(SEQ ID NO: 2288)  |
| I094D07 | 202               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |
| I094D08 | 203               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/LHYLPL (SEQ ID NO: 2314) |
| I094D09 | 204               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)     |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------------------------------|
| I094D10 | 205               | 143-177       | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137)  |
| I094D11 | 206               | 143-177       | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYV/FHFYFPV (SEQ ID NO: 2218) |
| I094E04 | 207               | 143-177       | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137)  |
| I094E08 | 208               | 143-177       | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYV/LEAFSL (SEQ ID NO: 2311)  |
| I094F04 | 209               | 143-177       | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYV/FGFYFPF (SEQ ID NO: 2252) |
| I094F05 | 210               | 143-177       | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137)  |
| I094F10 | 211               | 143-177       | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PIYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2278)  |
| I094F11 | 212               | 143-177       | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYV/LWYQD (SEQ ID NO: 2249)   |
| I094F12 | 213               | 143-177       | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYV/IPFYPL (SEQ ID NO: 2296)  |
| I094G06 | 214               | 143-177       | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137)  |
| I094G10 | 215               | 143-177       | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137)  |
| I095A04 | 216               | 143-177       | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137)  |
| I095A12 | 217               | 143-177       | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYV/LEFFPA (SEQ ID NO: 2320)  |
| I095B04 | 218               | 143-177       | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYV/LEFFPA (SEQ ID NO: 2312)  |
| I095B09 | 219               | 143-177       | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYV/IEYLP (SEQ ID NO: 2287)   |
| I095B10 | 220               | 143-177       | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYV/LHYSA (SEQ ID NO: 2217)   |
| I095C02 | 221               | 143-177       | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYV/LFYTA (SEQ ID NO: 2331)   |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |          |                                    |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|----------|------------------------------------|
| I095C05 | 222               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDRLTSYWLHLYLPV(SEQ ID NO: 2337) |
| I095C07 | 223               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDRLTSYVFAQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I095C08 | 224               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDRLTSYVFAQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I095C09 | 225               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDRLTSYVMHYPT(SEQ ID NO: 2259)   |
| I095D01 | 226               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDRLTSYVFAQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I095D02 | 227               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDRLTSYVFAQYFDH(SEQ ID NO: 2235) |
| I095D03 | 228               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDRLTSYVFAQYFDH(SEQ ID NO: 2233) |
| I095D05 | 229               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDRLTSYVFAQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I095D09 | 230               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDRLTSYVFAQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I095E01 | 231               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDRLTSYVFAQYFDH(SEQ ID NO: 2309) |
| I095E05 | 232               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDRLTSYVFAQYFDH(SEQ ID NO: 2221) |
| I095E12 | 233               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDRLTSYVFAQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I095F06 | 234               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDRLTSYVFAQYFDH(SEQ ID NO: 2262) |
| I095F09 | 235               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDRLTSYVFAQYFDH(SEQ ID NO: 2291) |
| I095G06 | 236               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDRLTSYVFAQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I095G09 | 237               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDRLTSYVFAQYFDH(SEQ ID NO: 2253) |
| I095G11 | 238               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDRLTSYVFAQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |        |                                     |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|--------|-------------------------------------|
| I096A01 | 239               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I096A10 | 240               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/LPFYAL (SEQ ID NO: 2222) |
| I096B01 | 241               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I096B03 | 242               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I096C01 | 243               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I096C06 | 244               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/LPYLTH (SEQ ID NO: 2229) |
| I096C09 | 245               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I096D01 | 246               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I096D02 | 247               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I096D05 | 248               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I096D06 | 249               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I096D09 | 250               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I096E02 | 251               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/LGFYPV (SEQ ID NO: 2329) |
| I096E06 | 252               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/LHYHTH (SEQ ID NO: 2336) |
| I096E11 | 253               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I096F02 | 254               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/IHFLPL (SEQ ID NO: 2330) |
| I096G01 | 255               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/IPFLPL (SEQ ID NO: 2290) |



(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |        |                                     |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|--------|-------------------------------------|
| I096G02 | 256               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDRLTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I096G05 | 257               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDRLTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I096G07 | 258               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDRLTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I096G09 | 259               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDRLTSYV/MHYPV (SEQ ID NO: 2257)  |
| I096G12 | 260               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDRLTSYV/LEFFSH (SEQ ID NO: 2315) |
| I096H01 | 261               | 137-244       | 160-170       | 186-192       | 225-233       | 1-121         | 26-35         | 50-66                            | 99-110 | ASYLSTSSSLDN (SEQ ID NO: 2265)      |
| I097A04 | 262               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDRLTSYV/IHVLVT (SEQ ID NO: 2294) |
| I097A06 | 263               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDRLTSYV/LPYTYL (SEQ ID NO: 2231) |
| I097A09 | 264               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDRLTSYV/LHYPI (SEQ ID NO: 2298)  |
| I097B02 | 265               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDRLTSYV/LWFYPL (SEQ ID NO: 2247) |
| I097B09 | 266               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDRLTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I097B10 | 267               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDRLTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I097B11 | 268               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDRLTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I097C05 | 269               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDRLTSYV/LHYTH (SEQ ID NO: 2219)  |
| I097C09 | 270               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDRLTSYV/LHYAY (SEQ ID NO: 2316)  |
| I097C11 | 271               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDRLTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I097D05 | 272               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDRLTSYV/IHFYSL (SEQ ID NO: 2293) |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)   |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------------------------------|
| I097D06 | 273               | 143-166-177   | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVFGFFPH(SEQ ID NO: 2300)  |
| I097E01 | 274               | 143-166-177   | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVFAQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I097E04 | 275               | 143-166-177   | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVFAQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I097E08 | 276               | 143-166-177   | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVFAQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I097E09 | 277               | 143-166-177   | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVFAQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I097F09 | 278               | 143-166-177   | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVFAQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I097G10 | 279               | 143-166-177   | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVFAQYFAH(SEQ ID NO: 2268) |
| I097H02 | 280               | 137-160-170   | 186-192       | 225-233       | 1-26-35       | 50-66         | 99-110        | ASYLSTSSSLDN(SEQ ID NO: 2265)      |
| I098A04 | 281               | 143-166-177   | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVFAQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I098A05 | 282               | 143-166-177   | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVFAQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I098B08 | 283               | 143-166-177   | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVLDYFYSV(SEQ ID NO: 2308) |
| I098C01 | 284               | 143-166-177   | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PIYDILTSYVFAQYFDH(SEQ ID NO: 2278) |
| I098C04 | 285               | 143-166-177   | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVLYYAF(SEQ ID NO: 2251)   |
| I098F11 | 286               | 143-166-177   | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVFAQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I098F12 | 287               | 143-166-177   | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVFFFPF(SEQ ID NO: 2250)   |
| I098G02 | 288               | 143-166-177   | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVFAQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |
| I098G12 | 289               | 143-166-177   | 193-199       | 232-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | PFYDILTSYVFAQYFDH(SEQ ID NO: 2137) |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |        |                                     |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|--------|-------------------------------------|
| I098H05 | 290               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |
| I101A01 | 291               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |
| I101B04 | 292               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |
| I101B06 | 293               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/IPFLTH (SEQ ID NO: 2304) |
| I101D04 | 294               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/LEFFPD (SEQ ID NO: 2313) |
| I101D07 | 295               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |
| I101E09 | 296               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/FQYFDR(SEQ ID NO: 2279)  |
| I101E12 | 297               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |
| I101G02 | 298               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |
| I101G11 | 299               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |
| I102C03 | 300               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |
| I102E09 | 301               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |
| I102F02 | 302               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |
| I102G08 | 303               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |
| I102G09 | 304               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/LHYAH(SEQ ID NO: 2214)   |
| I106A09 | 305               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |
| I106B02 | 306               | 143-251       | 166-177       | 193-199       | 232-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDILTSYV/FQYFDH(SEQ ID NO: 2137)  |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |          |                                     |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|----------|-------------------------------------|
| I106B06 | 307               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I106C07 | 308               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I106E05 | 309               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I106E12 | 310               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I106G01 | 311               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I106G03 | 312               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I109B06 | 313               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I109D12 | 314               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I109E12 | 315               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I109G06 | 316               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I109H04 | 317               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I110B03 | 318               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I112D09 | 319               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2232) |
| I112F10 | 320               | 143 - 251     | 166 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | PFYDILTSYV/FQYFDH (SEQ ID NO: 2137) |
| I089F12 | 321               | 141 - 249     | 163 - 173     | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 123       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 112 | SRDLLLFPHHGLDS (SEQ ID NO: 2146)    |
| I105E12 | 322               | 141 - 249     | 163 - 173     | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 123       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 112 | SRDLLLFPHHSFDL (SEQ ID NO: 2147)    |
| I108D08 | 323               | 141 - 249     | 163 - 173     | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 123       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 112 | SRDLLLFPPLAPLYP (SEQ ID NO: 2148)   |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|
| I108E06 | 324               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHGLDV (SEQ ID NO: 2151)  |
| I113E07 | 325               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHSLDL (SEQ ID NO: 2152)  |
| I114G05 | 326               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHSFDL (SEQ ID NO: 2147)  |
| I116A01 | 327               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHALSP (SEQ ID NO: 2149)  |
| I116A09 | 328               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHSFDL (SEQ ID NO: 2150)  |
| I116C11 | 329               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHSFDL (SEQ ID NO: 2147)  |
| I085A01 | 330               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHDHLLF (SEQ ID NO: 2602)  |
| I085A02 | 331               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPSDPLGF (SEQ ID NO: 2639)  |
| I085A03 | 332               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHTPLSF (SEQ ID NO: 2561)  |
| I085A04 | 333               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPLAPLFF (SEQ ID NO: 2550)  |
| I085A05 | 334               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPSDPLSL (SEQ ID NO: 2659)  |
| I085A06 | 335               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPSAPLSF (SEQ ID NO: 2611)  |
| I085A07 | 336               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPA SPLSF (SEQ ID NO: 2390) |
| I085A09 | 337               | 140-162-172   | 188-194       | 227-237       | 1-26-35       | 50-66         | 99-111        | SRDLLFPNDALS (SEQ ID NO: 2632)   |
| I085A10 | 338               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPSAPLRF (SEQ ID NO: 2609)  |
| I085A11 | 339               | 140-162-172   | 188-194       | 227-237       | 1-26-35       | 50-66         | 99-111        | SRDLLFPHPDPLE (SEQ ID NO: 2363)  |
| I085B01 | 340               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPQSPLYP (SEQ ID NO: 2466)  |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|
| I085B02 | 341               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPHSVLVF (SEQ ID NO: 2392)  |
| I085B03 | 342               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPYDPLLF (SEQ ID NO: 2638)  |
| I085B04 | 343               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPHAPLYF (SEQ ID NO: 2589)  |
| I085B05 | 344               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPHAPLSP (SEQ ID NO: 2573)  |
| I085B06 | 345               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPLSP (SEQ ID NO: 2574)     |
| I085B07 | 346               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPDFMAP (SEQ ID NO: 2433)   |
| I085B10 | 347               | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 111      | SRDLLFPHSPLY (SEQ ID NO: 2470)   |
| I085B12 | 348               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPQDPLSP (SEQ ID NO: 2372)  |
| I085C02 | 349               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPDDPLLS (SEQ ID NO: 2430)  |
| I085C03 | 350               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPHGPLL1 (SEQ ID NO: 2400)  |
| I085C05 | 351               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPGSPLLF (SEQ ID NO: 2491)  |
| I085C06 | 352               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPPTAALS (SEQ ID NO: 2341)  |
| I085C07 | 353               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPHTPLRF (SEQ ID NO: 2375)  |
| I085C09 | 354               | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 111      | SRDLLFPHSPLT (SEQ ID NO: 2468)   |
| I085C10 | 355               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPFSPLLF (SEQ ID NO: 2471)  |
| I085C12 | 356               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPSSHPLFF (SEQ ID NO: 2680) |
| I085D01 | 357               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPRPLLLF (SEQ ID NO: 2548)  |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|
| I085D02 | 358               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPSQYLDL (SEQ ID NO: 2523)  |
| I085D03 | 359               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPSPLL (SEQ ID NO: 2713)    |
| I085D04 | 360               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPYFPLV (SEQ ID NO: 2646)   |
| I085D06 | 361               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPGSPLLD (SEQ ID NO: 2488)  |
| I085D07 | 362               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPQAPLLF (SEQ ID NO: 2694)  |
| I085D08 | 363               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPHSYLSP (SEQ ID NO: 2477)  |
| I085D09 | 364               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPQTPLFP (SEQ ID NO: 2467)  |
| I085D10 | 365               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPHSPLHP (SEQ ID NO: 2563)  |
| I085D11 | 366               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPHAPLAP (SEQ ID NO: 2510)  |
| I085D12 | 367               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPHTLRF (SEQ ID NO: 2495)   |
| I085E01 | 368               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPYAVLHF (SEQ ID NO: 2620)  |
| I085E02 | 369               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPTSPLRL (SEQ ID NO: 2575)  |
| I085E07 | 370               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPSDALSF (SEQ ID NO: 2568)  |
| I085E08 | 371               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPNAPLDP (SEQ ID NO: 2603)  |
| I085E09 | 372               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPHDPRF (SEQ ID NO: 2628)   |
| I085E10 | 373               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPSEPLWP (SEQ ID NO: 2668)  |
| I085E11 | 374               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPSSPLSN (SEQ ID NO: 2716)  |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)  |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------------------------|
| I085E12 | 375               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPHLPLTP (SEQ ID NO: 2431)  |
| I085F01 | 376               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPSPPLLF (SEQ ID NO: 2551)  |
| I085F02 | 377               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPSTPLQL (SEQ ID NO: 2376)  |
| I085F03 | 378               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPYTPLLF (SEQ ID NO: 2682)  |
| I085F04 | 379               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPSSPLAF (SEQ ID NO: 2707)  |
| I085F05 | 380               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPHPDPLYF (SEQ ID NO: 2706) |
| I085F06 | 381               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPSAHLF (SEQ ID NO: 2586)   |
| I085F07 | 382               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPAGPLRF (SEQ ID NO: 2410)  |
| I085F09 | 383               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPDHAFFV (SEQ ID NO: 2439)  |
| I085F10 | 384               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPSSYLF (SEQ ID NO: 2662)   |
| I085F11 | 385               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPSSYLF (SEQ ID NO: 2339)   |
| I085F12 | 386               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPDPLII (SEQ ID NO: 2558)   |
| I085G01 | 387               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPSPAPLHP (SEQ ID NO: 2605) |
| I085G02 | 388               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPNAPLL (SEQ ID NO: 2613)   |
| I085G03 | 389               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPAAPLLF (SEQ ID NO: 2403)  |
| I085G04 | 390               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPSPAPLDP (SEQ ID NO: 2601) |
| I085G07 | 391               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPNAVLDI (SEQ ID NO: 2629)  |



(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)  |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------------------------|
| I085G08 | 392               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPSEPLFF (SEQ ID NO: 2664)   |
| I085G09 | 393               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPSSVLWP (SEQ ID NO: 2338)   |
| I085G10 | 394               | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 111      | SRDLLFPHAPLQ (SEQ ID NO: 2554)    |
| I085G11 | 395               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPDPLAP (SEQ ID NO: 2445)    |
| I085G12 | 396               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPSSPLHP (SEQ ID NO: 2576)   |
| I085H10 | 397               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | DGYDILTGYSYGMDV (SEQ ID NO: 2135) |
| I086A03 | 398               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPSPMLTF (SEQ ID NO: 2695)   |
| I086A04 | 399               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPHSILHP (SEQ ID NO: 2438)   |
| I086A05 | 400               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPHAPLSH (SEQ ID NO: 2569)   |
| I086A07 | 401               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPDAALRF (SEQ ID NO: 2421)   |
| I086A09 | 402               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPSSHLSF (SEQ ID NO: 2704)   |
| I086A10 | 403               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPSPAPLSS (SEQ ID NO: 2624)  |
| I086A11 | 404               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPHAPLTP (SEQ ID NO: 2577)   |
| I086A12 | 405               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPYDPLHS (SEQ ID NO: 2635)   |
| I086B02 | 406               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPHFPLHP (SEQ ID NO: 2348)   |
| I086B03 | 407               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPAHPLLF (SEQ ID NO: 2412)   |
| I086B05 | 408               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPFEPLII (SEQ ID NO: 2457)   |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|
| I086B06 | 409               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPASPLNP (SEQ ID NO: 2364)  |
| I086B07 | 410               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPSSPLYF (SEQ ID NO: 2720)  |
| I086B09 | 411               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPTSPLSF (SEQ ID NO: 2579)  |
| I086B10 | 412               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPDDGLSS (SEQ ID NO: 2428)  |
| I086B11 | 413               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPISPLCF (SEQ ID NO: 2530)  |
| I086C03 | 414               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPTAPLYG (SEQ ID NO: 2535)  |
| I086C05 | 415               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHSLFF (SEQ ID NO: 2427)   |
| I086C07 | 416               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPQGPLRF (SEQ ID NO: 2440)  |
| I086C08 | 417               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPAAPLAF (SEQ ID NO: 2401)  |
| I086C09 | 418               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHLPLLF (SEQ ID NO: 2350)  |
| I086C10 | 419               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPTFLIF (SEQ ID NO: 2541)   |
| I086C11 | 420               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPDDPLSF (SEQ ID NO: 2432)  |
| I086C12 | 421               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPTDSLIF (SEQ ID NO: 2622)  |
| I086D01 | 422               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPSAPLTP (SEQ ID NO: 2630)  |
| I086D04 | 423               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRYLFPYAPLYD (SEQ ID NO: 2697)   |
| I086D05 | 424               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHSPLSF (SEQ ID NO: 2461)  |
| I086D06 | 425               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPTAPLDL (SEQ ID NO: 2379)  |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID<br>NO de<br>scFv | AA de VL<br>CDR1 | AA de VL<br>CDR2 | AA de VL<br>CDR3 | AA de VH<br>CDR1 | AA de VH<br>CDR2 | AA de VH<br>CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID<br>NO) |        |                                    |
|---------|-------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------------------------|--------|------------------------------------|
| I086D07 | 426                     | 141-<br>249      | 163-173          | 189-195          | 228-238          | 1-<br>123        | 26-35            | 50-66                               | 99-112 | SRDLLFPHTHLTF (SEQ ID<br>NO: 2365) |
| I086D08 | 427                     | 141-<br>249      | 163-173          | 189-195          | 228-238          | 1-<br>123        | 26-35            | 50-66                               | 99-112 | SRDLLFPSSLDF (SEQ ID<br>NO: 2473)  |
| I086D09 | 428                     | 141-<br>249      | 163-173          | 189-195          | 228-238          | 1-<br>123        | 26-35            | 50-66                               | 99-112 | SRDLLFPNHPMFP (SEQ ID<br>NO: 2665) |
| I086D10 | 429                     | 141-<br>249      | 163-173          | 189-195          | 228-238          | 1-<br>123        | 26-35            | 50-66                               | 99-112 | SRDLLFPLSSLEF (SEQ ID NO:<br>2587) |
| I086D11 | 430                     | 141-<br>249      | 163-173          | 189-195          | 228-238          | 1-<br>123        | 26-35            | 50-66                               | 99-112 | SRDLLFPNAPLHP (SEQ ID<br>NO: 2610) |
| I086D12 | 431                     | 141-<br>249      | 163-173          | 189-195          | 228-238          | 1-<br>123        | 26-35            | 50-66                               | 99-112 | SRDLLFPRAHLRF (SEQ ID<br>NO: 2469) |
| I086E02 | 432                     | 141-<br>249      | 163-173          | 189-195          | 228-238          | 1-<br>123        | 26-35            | 50-66                               | 99-112 | SRDLLFPYDPLHF (SEQ ID<br>NO: 2621) |
| I086E03 | 433                     | 141-<br>249      | 163-173          | 189-195          | 228-238          | 1-<br>123        | 26-35            | 50-66                               | 99-112 | SRDLLFPHDALQS (SEQ ID<br>NO: 2598) |
| I086E05 | 434                     | 141-<br>249      | 163-173          | 189-195          | 228-238          | 1-<br>123        | 26-35            | 50-66                               | 99-112 | SRDLLFPRPTLTF (SEQ ID<br>NO: 2567) |
| I086E07 | 435                     | 141-<br>249      | 163-173          | 189-195          | 228-238          | 1-<br>123        | 26-35            | 50-66                               | 99-112 | SRDLLFPAHLSF (SEQ ID<br>NO: 2398)  |
| I086E08 | 436                     | 141-<br>249      | 163-173          | 189-195          | 228-238          | 1-<br>123        | 26-35            | 50-66                               | 99-112 | SRDLLFPRAPLLF (SEQ ID<br>NO: 2490) |
| I086E09 | 437                     | 141-<br>249      | 163-173          | 189-195          | 228-238          | 1-<br>123        | 26-35            | 50-66                               | 99-112 | SRDLLFPFSLAP (SEQ ID<br>NO: 2464)  |
| I086E10 | 438                     | 141-<br>249      | 163-173          | 189-195          | 228-238          | 1-<br>123        | 26-35            | 50-66                               | 99-112 | SRDLLFPRAPLDF (SEQ ID<br>NO: 2367) |
| I086E12 | 439                     | 141-<br>249      | 163-173          | 189-195          | 228-238          | 1-<br>123        | 26-35            | 50-66                               | 99-112 | SRDLLFPTAPLRF (SEQ ID<br>NO: 2522) |
| I086F02 | 440                     | 141-<br>249      | 163-173          | 189-195          | 228-238          | 1-<br>123        | 26-35            | 50-66                               | 99-112 | SRDLLFPSSPLRI (SEQ ID NO:<br>2714) |
| I086F05 | 441                     | 141-<br>249      | 163-173          | 189-195          | 228-238          | 1-<br>123        | 26-35            | 50-66                               | 99-112 | SRDLLFPTPLQF (SEQ ID<br>NO: 2540)  |
| I086F08 | 442                     | 141-<br>249      | 163-173          | 189-195          | 228-238          | 1-<br>123        | 26-35            | 50-66                               | 99-112 | SRDLLFPSDPLSA (SEQ ID<br>NO: 2643) |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|
| I086F09 | 443               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPYNPIIF (SEQ ID NO: 2653) |
| I086F11 | 444               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPHTPLLF (SEQ ID NO: 2489) |
| I086G03 | 445               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPHAPLDL (SEQ ID NO: 2513) |
| I086G04 | 446               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPFDPLI (SEQ ID NO: 2454)  |
| I086G05 | 447               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPDRI (SEQ ID NO: 2537)    |
| I086G06 | 448               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPAAPLTP (SEQ ID NO: 2407) |
| I086G07 | 449               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPDPLLF (SEQ ID NO: 2448)  |
| I086G09 | 450               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPYAPLSF (SEQ ID NO: 2385) |
| I086G10 | 451               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPADLSF (SEQ ID NO: 2391)  |
| I086H05 | 452               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPYSPLTH (SEQ ID NO: 2679) |
| I089A01 | 453               | 140-162-172   | 188-194       | 227-237       | 1-26-35       | 50-66         | 99-111        | SRDLLLFPDPLI (SEQ ID NO: 2612)   |
| I089A03 | 454               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLPLTPLLI (SEQ ID NO: 2590)  |
| I089A06 | 455               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPHTPLHF (SEQ ID NO: 2485) |
| I089A07 | 456               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPDLYF (SEQ ID NO: 2539)   |
| I089A08 | 457               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPYTPLLF (SEQ ID NO: 2682) |
| I089A10 | 458               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPHQPLTF (SEQ ID NO: 2436) |
| I089A11 | 459               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPRTYDF (SEQ ID NO: 2572)  |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|
| 1089B01 | 460               | 141-249       | 189-195       | 228-238       | 1-123         | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHSPHLS (SEQ ID NO: 2450)  |
| 1089B02 | 461               | 141-249       | 189-195       | 228-238       | 1-123         | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHSFDL (SEQ ID NO: 2147)  |
| 1089B03 | 462               | 141-249       | 189-195       | 228-238       | 1-123         | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPTSPLOP (SEQ ID NO: 2528)  |
| 1089B04 | 463               | 141-249       | 189-195       | 228-238       | 1-123         | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPTHPLLF (SEQ ID NO: 2556)  |
| 1089B05 | 464               | 141-249       | 189-195       | 228-238       | 1-123         | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPSSPLIF (SEQ ID NO: 2712)  |
| 1089B06 | 465               | 141-249       | 189-195       | 228-238       | 1-123         | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPMAPLSP (SEQ ID NO: 2596)  |
| 1089B07 | 466               | 141-249       | 189-195       | 228-238       | 1-123         | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPYSGLDA (SEQ ID NO: 2374)  |
| 1089B08 | 467               | 141-249       | 189-195       | 228-238       | 1-123         | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPAAPLSP (SEQ ID NO: 2405)  |
| 1089B09 | 468               | 141-249       | 189-195       | 228-238       | 1-123         | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPKSPILF (SEQ ID NO: 2384)  |
| 1089B10 | 469               | 141-249       | 189-195       | 228-238       | 1-123         | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPTSPLFF (SEQ ID NO: 2571)  |
| 1089B11 | 470               | 141-249       | 189-195       | 228-238       | 1-123         | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPNSPLFP (SEQ ID NO: 2388)  |
| 1089C01 | 471               | 141-249       | 189-195       | 228-238       | 1-123         | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHYGMDV (SEQ ID NO: 2133)  |
| 1089C02 | 472               | 141-249       | 189-195       | 228-238       | 1-123         | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPRSPLLF (SEQ ID NO: 2551)  |
| 1089C03 | 473               | 141-249       | 189-195       | 228-238       | 1-123         | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPYHPLLF (SEQ ID NO: 2532)  |
| 1089C05 | 474               | 141-249       | 189-195       | 228-238       | 1-123         | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPSSALRF (SEQ ID NO: 2722)  |
| 1089C06 | 475               | 141-249       | 189-195       | 228-238       | 1-123         | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPSPYLSF (SEQ ID NO: 2701)  |
| 1089C07 | 476               | 141-249       | 189-195       | 228-238       | 1-123         | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPQAPLFD (SEQ ID NO: 2683)  |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|
| I089C09 | 477               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHAPFTF (SEQ ID NO: 2507)  |
| I089D01 | 478               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHAPLVL (SEQ ID NO: 2581)  |
| I089D02 | 479               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHYGMDV (SEQ ID NO: 2133)  |
| I089D03 | 480               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHYPLLF (SEQ ID NO: 2344)  |
| I089D04 | 481               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPSSPLSP (SEQ ID NO: 2717)  |
| I089D05 | 482               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHAPLFT (SEQ ID NO: 2546)  |
| I089D07 | 483               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPNDPLLI (SEQ ID NO: 2634)  |
| I089D08 | 484               | 140-162-172   | 188-194       | 227-237       | 1-26-35       | 50-66         | 99-111        | SRDLLFPHAPLQ (SEQ ID NO: 2554)   |
| I089D09 | 485               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPSSHAFHE (SEQ ID NO: 2677) |
| I089D11 | 486               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPNHPLYP (SEQ ID NO: 2663)  |
| I089E01 | 487               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPYSPLFP (SEQ ID NO: 2657)  |
| I089E02 | 488               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPQDPLHP (SEQ ID NO: 2346)  |
| I089E03 | 489               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPDAPLFP (SEQ ID NO: 2423)  |
| I089E04 | 490               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHSPLLI (SEQ ID NO: 2453)  |
| I089E06 | 491               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPGSPLLF (SEQ ID NO: 2491)  |
| I089E09 | 492               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPSSPLTF (SEQ ID NO: 2718)  |
| I089E10 | 493               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPTQPLSF (SEQ ID NO: 2566)  |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|
| I089E11 | 494               | 141 - 249     | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 123       | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPLSPLWP (SEQ ID NO: 2578)  |
| I089F01 | 495               | 141 - 249     | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 123       | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPTPLLF (SEQ ID NO: 2380)   |
| I089F03 | 496               | 141 - 249     | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 123       | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPHDPLLL (SEQ ID NO: 2580)  |
| I089F04 | 497               | 141 - 249     | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 123       | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPYSPLLF (SEQ ID NO: 2670)  |
| I089F05 | 498               | 141 - 249     | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 123       | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPHSPLRI (SEQ ID NO: 2459)  |
| I089F06 | 499               | 141 - 249     | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 123       | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPRAPLLF (SEQ ID NO: 2490)  |
| I089F08 | 500               | 141 - 249     | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 123       | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPRPTLTF (SEQ ID NO: 2567)  |
| I089F09 | 501               | 141 - 249     | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 123       | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPLAPLSF (SEQ ID NO: 2555)  |
| I089F10 | 502               | 141 - 249     | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 123       | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPNQPLSF (SEQ ID NO: 2667)  |
| I089F11 | 503               | 141 - 249     | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 123       | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPLEPMHF (SEQ ID NO: 2565)  |
| I089G01 | 504               | 141 - 249     | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 123       | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPSAPLTF (SEQ ID NO: 2626)  |
| I089G02 | 505               | 141 - 249     | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 123       | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPSHPLLF (SEQ ID NO: 2687)  |
| I089G03 | 506               | 141 - 249     | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 123       | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPRTPLVF (SEQ ID NO: 2721)  |
| I089G05 | 507               | 141 - 249     | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 123       | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPGSPLTF (SEQ ID NO: 2389)  |
| I089G06 | 508               | 141 - 249     | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 123       | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPTAPLLF (SEQ ID NO: 2514)  |
| I089G07 | 509               | 141 - 249     | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 123       | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPSAPLDF (SEQ ID NO: 2597)  |
| I089G08 | 510               | 141 - 249     | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 123       | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPSHPLSF (SEQ ID NO: 2688)  |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)   |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------------------------------|
| I099G11 | 511               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPSFPLLF (SEQ ID NO: 2671)    |
| I099H10 | 512               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-115        | DGYDILTGYSYGM DV (SEQ ID NO: 2135) |
| I090A02 | 513               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPAKPLLF (SEQ ID NO: 2416)    |
| I090A03 | 514               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPNSTLSF (SEQ ID NO: 2678)    |
| I090A04 | 515               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPDAPLTP (SEQ ID NO: 2426)    |
| I090A05 | 516               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHEPLLI (SEQ ID NO: 2648)    |
| I090A06 | 517               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPTYPLSF (SEQ ID NO: 2600)    |
| I090A07 | 518               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPTEPLVL (SEQ ID NO: 2479)    |
| I090A08 | 519               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPTYPLHF (SEQ ID NO: 2584)    |
| I090B01 | 520               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHDPLTF (SEQ ID NO: 2627)    |
| I090B03 | 521               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPQAPLTN (SEQ ID NO: 2705)    |
| I090B04 | 522               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHAPLEA (SEQ ID NO: 2520)    |
| I090B05 | 523               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPDHPPLLF (SEQ ID NO: 2442)   |
| I090B06 | 524               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPRAPLSF (SEQ ID NO: 2496)    |
| I090B08 | 525               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPRGPLRF (SEQ ID NO: 2542)    |
| I090B11 | 526               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPFTPLTF (SEQ ID NO: 2474)    |
| I090B12 | 527               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPQHPLSP (SEQ ID NO: 2452)    |



(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|
| I090C01 | 528               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPSAPIVF (SEQ ID NO: 2591)  |
| I090C02 | 529               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPQAPLTF (SEQ ID NO: 2702)  |
| I090C03 | 530               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPRAPLRF (SEQ ID NO: 2493)  |
| I090C05 | 531               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPRTPLTF (SEQ ID NO: 2567)  |
| I090C06 | 532               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHAPLDF (SEQ ID NO: 2538)  |
| I090C07 | 533               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHAGFDS (SEQ ID NO: 2498)  |
| I090C08 | 534               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPYSPLSF (SEQ ID NO: 2676)  |
| I090C10 | 535               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPGRPLTF (SEQ ID NO: 2358)  |
| I090D02 | 536               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPAEHLF (SEQ ID NO: 2408)   |
| I090D03 | 537               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPTAPLHP (SEQ ID NO: 2351)  |
| I090D04 | 538               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHEPLTA (SEQ ID NO: 2654)  |
| I090D05 | 539               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHAPLFE (SEQ ID NO: 2529)  |
| I090D06 | 540               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPRAPLDF (SEQ ID NO: 2367)  |
| I090D07 | 541               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPFGTLRF (SEQ ID NO: 2462)  |
| I090D08 | 542               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPSSPLVF (SEQ ID NO: 2723)  |
| I090D09 | 543               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPRDPLAF (SEQ ID NO: 2505)  |
| I090D12 | 544               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPTSPLSF (SEQ ID NO: 2579)  |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)  |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------------------------|
| I090E04 | 545               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPHAPLLL (SEQ ID NO: 2552)  |
| I090E05 | 546               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPSPAPISF (SEQ ID NO: 2588) |
| I090E06 | 547               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPQGPLSF (SEQ ID NO: 2443)  |
| I090E07 | 548               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPGSPLHP (SEQ ID NO: 2484)  |
| I090E09 | 549               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPSPDPLSF (SEQ ID NO: 2647) |
| I090E11 | 550               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPHDGLAP (SEQ ID NO: 2700)  |
| I090E12 | 551               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPPTSPLTF (SEQ ID NO: 2582) |
| I090F01 | 552               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPNGPLHP (SEQ ID NO: 2649)  |
| I090F02 | 553               | 141-163-73    | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPQAPLSF (SEQ ID NO: 2696)  |
| I090F03 | 554               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPPTAPLSF (SEQ ID NO: 2526) |
| I090F04 | 555               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPFFPLQF (SEQ ID NO: 2460)  |
| I090F05 | 556               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPDPLHF (SEQ ID NO: 2359)   |
| I090F06 | 557               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPSEPLQL (SEQ ID NO: 2666)  |
| I090F07 | 558               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPFAPLRF (SEQ ID NO: 2451)  |
| I090F08 | 559               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPPLHPLIF (SEQ ID NO: 2570) |
| I090F09 | 560               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPHYPLLF (SEQ ID NO: 2344)  |
| I090F10 | 561               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPDPLRI (SEQ ID NO: 2527)   |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)  |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------------------------|
| I090F11 | 562               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPNPLTF (SEQ ID NO: 2696)   |
| I090G01 | 563               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPPTAPLEI (SEQ ID NO: 2347) |
| I090G02 | 564               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPDRDPLQF (SEQ ID NO: 2395) |
| I090G04 | 565               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPHEPLAF (SEQ ID NO: 2633)  |
| I090G05 | 566               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPRAPLAF (SEQ ID NO: 2472)  |
| I090G06 | 567               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPYSPLAF (SEQ ID NO: 2656)  |
| I090G07 | 568               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPHTPLDS (SEQ ID NO: 2480)  |
| I090G08 | 569               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPHTPLTF (SEQ ID NO: 2492)  |
| I090G09 | 570               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPSEPLRI (SEQ ID NO: 2356)  |
| I090G10 | 571               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPPTAPLDF (SEQ ID NO: 2343) |
| I090G12 | 572               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPNRGLDL (SEQ ID NO: 2669)  |
| I091A02 | 573               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPYDPLFM (SEQ ID NO: 2724)  |
| I091A03 | 574               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPHPALYP (SEQ ID NO: 2592)  |
| I091A06 | 575               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPAPLAF (SEQ ID NO: 2594)   |
| I091A11 | 576               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPSPITF (SEQ ID NO: 2441)   |
| I091B01 | 577               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPYPLFF (SEQ ID NO: 2585)   |
| I091B02 | 578               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLLFPYAPLDF (SEQ ID NO: 2361)  |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|
| I091B04 | 579               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPRDPLQF (SEQ ID NO: 2395)  |
| I091B05 | 580               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHAPLEL (SEQ ID NO: 2475)  |
| I091B07 | 581               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFAPSAPLTF (SEQ ID NO: 2626) |
| I091B10 | 582               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPTAPLAF (SEQ ID NO: 2342)  |
| I091B11 | 583               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHSPLDF (SEQ ID NO: 2444)  |
| I091B12 | 584               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHSPLTF (SEQ ID NO: 2690)  |
| I091C02 | 585               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPAHPLVI (SEQ ID NO: 2414)  |
| I091C03 | 586               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPQAPLYP (SEQ ID NO: 2378)  |
| I091C04 | 587               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPTAPLTF (SEQ ID NO: 2531)  |
| I091C05 | 588               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPTTPLHF (SEQ ID NO: 2583)  |
| I091C06 | 589               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHYPLLF (SEQ ID NO: 2344)  |
| I091C09 | 590               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHPLSF (SEQ ID NO: 2415)  |
| I091C11 | 591               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPYHSYDI (SEQ ID NO: 2650)  |
| I091C12 | 592               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPYATLSF (SEQ ID NO: 2618)  |
| I091D01 | 593               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPNSPLAP (SEQ ID NO: 2672)  |
| I091D02 | 594               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPYSPLQP (SEQ ID NO: 2673)  |
| I091D04 | 595               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPQGPLSF (SEQ ID NO: 2443)  |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|
| I091D05 | 596               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPHDPLAP (SEQ ID NO: 2606)  |
| I091D06 | 597               | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 111      | SRDLLFPHSPLL (SEQ ID NO: 2456)   |
| I091D07 | 598               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPNGALRF (SEQ ID NO: 2645)  |
| I091D09 | 599               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPYSPLRF (SEQ ID NO: 2719)  |
| I091E01 | 600               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPDAPLHP (SEQ ID NO: 2425)  |
| I091E02 | 601               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPQAPLFP (SEQ ID NO: 2689)  |
| I091E03 | 602               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPSAPLWP (SEQ ID NO: 2352)  |
| I091E04 | 603               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPKSPLAF (SEQ ID NO: 2547)  |
| I091E06 | 604               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPSSPLHP (SEQ ID NO: 2576)  |
| I091E07 | 605               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPNHPLTF (SEQ ID NO: 2661)  |
| I091E08 | 606               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPNAPLDS (SEQ ID NO: 2607)  |
| I091E09 | 607               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPYAPLDF (SEQ ID NO: 2361)  |
| I091E10 | 608               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPSSPLEF (SEQ ID NO: 2711)  |
| I091F01 | 609               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPRAPLFF (SEQ ID NO: 2486)  |
| I091F03 | 610               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPMAPLVG (SEQ ID NO: 2599)  |
| I091F05 | 611               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPLAPLHP (SEQ ID NO: 2553)  |
| I091F06 | 612               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPHDPLGF (SEQ ID NO: 2353)  |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|
| I091F07 | 613               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRLLLFPHYGMDV (SEQ ID NO: 2133)  |
| I091F08 | 614               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRLLLFQSQSPLLF (SEQ ID NO: 2458) |
| I091F09 | 615               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRLLLFPEHLSF (SEQ ID NO: 2354)   |
| I091F10 | 616               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRLLLFPHSPLDF (SEQ ID NO: 2444)  |
| I091F11 | 617               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRLLLFPHSPLSP (SEQ ID NO: 2549)  |
| I091F12 | 618               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRLLLFPHYGMDV (SEQ ID NO: 2133)  |
| I091G01 | 619               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRLLLFPNAALYP (SEQ ID NO: 2386)  |
| I091G03 | 620               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRLLLFPNDPLFG (SEQ ID NO: 2355)  |
| I091G04 | 621               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRLLLFPGAPLSP (SEQ ID NO: 2478)  |
| I091G05 | 622               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | ARDLLFPAAPLWP (SEQ ID NO: 2397)  |
| I091G06 | 623               | 140-162-172   | 188-194       | 227-237       | 1-26-35       | 50-66         | 99-111        | SRLLLFPNDPLR (SEQ ID NO: 2637)   |
| I091G07 | 624               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRLLLFPPTAPLDP (SEQ ID NO: 2345) |
| I091G09 | 625               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRLLLFPPTAPLFP (SEQ ID NO: 2349) |
| I091G10 | 626               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRLLLFPSPDPLVF (SEQ ID NO: 2660) |
| I091G11 | 627               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRLLLFPQSPLTF (SEQ ID NO: 2389)  |
| I091G12 | 628               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRLLLFPYSHLEF (SEQ ID NO: 2655)  |
| I104A01 | 629               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRLLLFPQSPLHP (SEQ ID NO: 2455)  |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|
| I104A07 | 630               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPQAPLFP (SEQ ID NO: 2689)  |
| I104A08 | 631               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPYAPLTF (SEQ ID NO: 2617)  |
| I104A09 | 632               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPQNPLHP (SEQ ID NO: 2506)  |
| I104A10 | 633               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHEPLCF (SEQ ID NO: 2636)  |
| I104A11 | 634               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPSAPLSF (SEQ ID NO: 2611)  |
| I104A12 | 635               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPMAPLRF (SEQ ID NO: 2593)  |
| I104B02 | 636               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPRSPLSF (SEQ ID NO: 2557)  |
| I104B04 | 637               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPSAPLYP (SEQ ID NO: 2387)  |
| I104B09 | 638               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPRDPLQF (SEQ ID NO: 2395)  |
| I104B11 | 639               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPTAPLTF (SEQ ID NO: 2531)  |
| I104C01 | 640               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPYSPLYP (SEQ ID NO: 2710)  |
| I104C04 | 641               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPASPLIF (SEQ ID NO: 2417)  |
| I104C05 | 642               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPRHPLLF (SEQ ID NO: 2543)  |
| I104C06 | 643               | 140-162-172   | 188-194       | 227-237       | 1-26-35       | 50-66         | 99-111        | SRDLLFPHAPLE (SEQ ID NO: 2524)   |
| I104C07 | 644               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHAPLHP (SEQ ID NO: 2370)  |
| I104C09 | 645               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHFPLIF (SEQ ID NO: 2399)  |
| I104C11 | 646               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHEPLIF (SEQ ID NO: 2644)  |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|
| I104D01 | 647               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPNHAFDL (SEQ ID NO: 2652)  |
| I104D02 | 648               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHTILYP (SEQ ID NO: 2497)  |
| I104D03 | 649               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPDWPLY (SEQ ID NO: 2483)   |
| I104D04 | 650               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHYPLFL (SEQ ID NO: 2511)  |
| I104D07 | 651               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPQAPLHP (SEQ ID NO: 2691)  |
| I104D08 | 652               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHPMDP (SEQ ID NO: 2595)   |
| I104D09 | 653               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPRAPLTF (SEQ ID NO: 2500)  |
| I104E01 | 654               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPRTLTF (SEQ ID NO: 2502)   |
| I104E02 | 655               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHSPLFP (SEQ ID NO: 2447)  |
| I104E03 | 656               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPNDPLV (SEQ ID NO: 2641)   |
| I104E05 | 657               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHDPLY (SEQ ID NO: 2463)   |
| I104E11 | 658               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPYAPLSF (SEQ ID NO: 2385)  |
| I104E12 | 659               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPASPLNP (SEQ ID NO: 2364)  |
| I104F02 | 660               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHDPLSP (SEQ ID NO: 2616)  |
| I104F03 | 661               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPRDPLRF (SEQ ID NO: 2360)  |
| I104F04 | 662               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPGDPLDF (SEQ ID NO: 2481)  |
| I104F05 | 663               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHGPLTF (SEQ ID NO: 2402)  |



(continuación)

| ID Clon  | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |
|----------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|
| I104F06  | 664               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHAPLSP (SEQ ID NO: 2573)  |
| I104F07  | 665               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPSSPLIL (SEQ ID NO: 2465)  |
| I104F10  | 666               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPNSPLSP (SEQ ID NO: 2362)  |
| I104F11  | 667               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPQDPLVF (SEQ ID NO: 2706)  |
| I104F12  | 668               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPKAPLVF (SEQ ID NO: 2544)  |
| I104G04  | 669               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHAPLRF (SEQ ID NO: 2559)  |
| I104G05  | 670               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPRAPLAP (SEQ ID NO: 2476)  |
| I104G09  | 671               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPTAPLNF (SEQ ID NO: 2518)  |
| I104G11  | 672               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRHLLFPQGPLSF (SEQ ID NO: 2482)  |
| I105A02  | 673               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHPLNP (SEQ ID NO: 2494)   |
| I105A03  | 674               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHSFDL (SEQ ID NO: 2147)  |
| I105A04  | 675               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPGAPLAP (SEQ ID NO: 2487)  |
| I105A08  | 676               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPQAPLYP (SEQ ID NO: 2378)  |
| I105A09  | 677               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPRSPLSF (SEQ ID NO: 2557)  |
| I1105A11 | 678               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPSSHFDI (SEQ ID NO: 2692)  |
| I105B04  | 679               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPYSPLHP (SEQ ID NO: 2658)  |
| I105B05  | 680               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPYSPLSF (SEQ ID NO: 2676)  |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|
| I105B07 | 681               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPHHSFDL (SEQ ID NO: 2147)  |
| I105B08 | 682               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPHHSFDL (SEQ ID NO: 2147)  |
| I105B10 | 683               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPASPLNP (SEQ ID NO: 2364)  |
| I105B11 | 684               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPHEPLSP (SEQ ID NO: 2651)  |
| I105B12 | 685               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPDPLII (SEQ ID NO: 2560)   |
| I105C02 | 686               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPRAPLAF (SEQ ID NO: 2472)  |
| I105C03 | 687               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPSSPLSF (SEQ ID NO: 2715)  |
| I105C05 | 688               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPHYGMDV (SEQ ID NO: 2133)  |
| I105C06 | 689               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPRAPLDF (SEQ ID NO: 2367)  |
| I105C08 | 690               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPRSPLTF (SEQ ID NO: 2562)  |
| I105C12 | 691               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPQHGFDA (SEQ ID NO: 2446)  |
| I105D04 | 692               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPRDPLRF (SEQ ID NO: 2360)  |
| I105D06 | 693               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPRDPLSF (SEQ ID NO: 2368)  |
| I105D08 | 694               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPYAPLAF (SEQ ID NO: 2608)  |
| I105D09 | 695               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPAAFDV (SEQ ID NO: 2619)   |
| I105D10 | 696               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPHEPLFP (SEQ ID NO: 2640)  |
| I105D11 | 697               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPRSALTF (SEQ ID NO: 2519)  |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|
| I105E01 | 698               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHSFDS (SEQ ID NO: 2422)  |
| I105E06 | 699               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHYGMDV (SEQ ID NO: 2133)  |
| I105E11 | 700               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPNSPLHP (SEQ ID NO: 2675)  |
| I105F03 | 701               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHPLDS (SEQ ID NO: 2409)  |
| I105F06 | 702               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPQAPLHP (SEQ ID NO: 2691)  |
| I105F07 | 703               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPSPWPLTF (SEQ ID NO: 2340) |
| I105F09 | 704               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHYPLLF (SEQ ID NO: 2344)  |
| I105F12 | 705               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPPTYPLVF (SEQ ID NO: 2604) |
| I105G03 | 706               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHAPLHP (SEQ ID NO: 2370)  |
| I105G08 | 707               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPKHPLVF (SEQ ID NO: 2366)  |
| I105G09 | 708               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPASPLNP (SEQ ID NO: 2364)  |
| I105G10 | 709               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHSFDA (SEQ ID NO: 2419)  |
| I105G11 | 710               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHPDLLF (SEQ ID NO: 2614)  |
| I107A01 | 711               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPRHPLVF (SEQ ID NO: 2545)  |
| I107A03 | 712               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPRAPLYP (SEQ ID NO: 2501)  |
| I107A06 | 713               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHAPLDP (SEQ ID NO: 2369)  |
| I107A07 | 714               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPNAPLSP (SEQ ID NO: 2371)  |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|
| I107A09 | 715               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPQAPLSP (SEQ ID NO: 2699)  |
| I107A12 | 716               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHAPLSF (SEQ ID NO: 2564)  |
| I107B02 | 717               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHAPLFP (SEQ ID NO: 2533)  |
| I107B04 | 718               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPASPLTF (SEQ ID NO: 2420)  |
| I107B05 | 719               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHYGMDV (SEQ ID NO: 2133)  |
| I107C01 | 720               | 139-161-171   | 187-193       | 226-236       | 1-24-33       | 48-64         | 97-110        | SRDLLFPHYPLLF (SEQ ID NO: 2344)  |
| I107C02 | 721               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHYGMYV (SEQ ID NO: 2504)  |
| I107C04 | 722               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHYPLHP (SEQ ID NO: 2357)  |
| I107C06 | 723               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHAPLAP (SEQ ID NO: 2510)  |
| I107C08 | 724               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPQAPLEP (SEQ ID NO: 2681)  |
| I107C10 | 725               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPSHAFDL (SEQ ID NO: 2674)  |
| I107D01 | 726               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPYAPLDF (SEQ ID NO: 2361)  |
| I107D04 | 727               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPNAPLSF (SEQ ID NO: 2625)  |
| I107D07 | 728               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPSHSFDV (SEQ ID NO: 2693)  |
| I107D12 | 729               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHSFDT (SEQ ID NO: 2424)  |
| I107E01 | 730               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPMLGLDL (SEQ ID NO: 2499)  |
| I107E05 | 731               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPRAPLDF (SEQ ID NO: 2367)  |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|
| I107E07 | 732               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPRSPLLF (SEQ ID NO: 2551)  |
| I107E09 | 733               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPKAPLTF (SEQ ID NO: 2382)  |
| I107F01 | 734               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFSPAPLSP (SEQ ID NO: 2623)  |
| I107F05 | 735               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHAPLAP (SEQ ID NO: 2510)  |
| I107F09 | 736               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFSPAPLAP (SEQ ID NO: 2394)  |
| I107F10 | 737               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPRTPLLF (SEQ ID NO: 2373)  |
| I107G01 | 738               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPNAPLSP (SEQ ID NO: 2371)  |
| I107G05 | 739               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFSPAPL YP (SEQ ID NO: 2387) |
| I107H02 | 740               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHSFDL (SEQ ID NO: 2147)  |
| I107H06 | 741               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPRAPLSF (SEQ ID NO: 2496)  |
| I107H09 | 742               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHYPLEM (SEQ ID NO: 2536)  |
| I107H10 | 743               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHAPLAP (SEQ ID NO: 2510)  |
| I108A12 | 744               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHSFDL (SEQ ID NO: 2147)  |
| I108B03 | 745               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPRDPLLF (SEQ ID NO: 2515)  |
| I108B04 | 746               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPLSPLVP (SEQ ID NO: 2396)  |
| I108C09 | 747               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHDPLGF (SEQ ID NO: 2353)  |
| I108C11 | 748               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHSLLF (SEQ ID NO: 2429)  |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID<br>NO de<br>scFv | AA de VL<br>CDR1 | AA de VL<br>CDR2 | AA de VL<br>CDR3 | AA de VH<br>CDR1 | AA de VH<br>CDR2 | AA de VH<br>CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID<br>NO) |          |                                    |
|---------|-------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------------------------|----------|------------------------------------|
| I108D10 | 749                     | 141 -<br>249     | 163 - 173        | 189 - 195        | 228 - 238        | 1 -<br>123       | 26 - 35          | 50 - 66                             | 99 - 112 | SRDLLFPASPLNP (SEQ ID<br>NO: 2364) |
| I108D11 | 750                     | 141 -<br>249     | 163 - 173        | 189 - 195        | 228 - 238        | 1 -<br>123       | 26 - 35          | 50 - 66                             | 99 - 112 | SRDLLFPASPLNP (SEQ ID<br>NO: 2364) |
| I108D12 | 751                     | 141 -<br>249     | 163 - 173        | 189 - 195        | 228 - 238        | 1 -<br>123       | 26 - 35          | 50 - 66                             | 99 - 112 | SRDLLFPSAPLNP (SEQ ID<br>NO: 2709) |
| I108E01 | 752                     | 141 -<br>249     | 163 - 173        | 189 - 195        | 228 - 238        | 1 -<br>123       | 26 - 35          | 50 - 66                             | 99 - 112 | SRDLLFPHHSFDL (SEQ ID<br>NO: 2147) |
| I108E03 | 753                     | 141 -<br>249     | 163 - 173        | 189 - 195        | 228 - 238        | 1 -<br>123       | 26 - 35          | 50 - 66                             | 99 - 112 | SRDLLFPKHPLRF (SEQ ID<br>NO: 2393) |
| I108E05 | 754                     | 141 -<br>249     | 163 - 173        | 189 - 195        | 228 - 238        | 1 -<br>123       | 26 - 35          | 50 - 66                             | 99 - 112 | SRDLLFPHAPLFP (SEQ ID<br>NO: 2533) |
| I108E07 | 755                     | 141 -<br>249     | 163 - 173        | 189 - 195        | 228 - 238        | 1 -<br>123       | 26 - 35          | 50 - 66                             | 99 - 112 | SRDLLFPHAPLDP (SEQ ID<br>NO: 2369) |
| I108E08 | 756                     | 141 -<br>249     | 163 - 173        | 189 - 195        | 228 - 238        | 1 -<br>123       | 26 - 35          | 50 - 66                             | 99 - 112 | SRDLLFPHYPLLF (SEQ ID<br>NO: 2344) |
| I108E09 | 757                     | 141 -<br>249     | 163 - 173        | 189 - 195        | 228 - 238        | 1 -<br>123       | 26 - 35          | 50 - 66                             | 99 - 112 | SRDLLFPSAPLSP (SEQ ID<br>NO: 2623) |
| I108E10 | 758                     | 141 -<br>249     | 163 - 173        | 189 - 195        | 228 - 238        | 1 -<br>123       | 26 - 35          | 50 - 66                             | 99 - 112 | SRDLLFPRDPLD (SEQ ID<br>NO: 2509)  |
| I108E11 | 759                     | 141 -<br>249     | 163 - 173        | 189 - 195        | 228 - 238        | 1 -<br>123       | 26 - 35          | 50 - 66                             | 99 - 112 | SRDLLFPRDPLEF (SEQ ID<br>NO: 2516) |
| I108F10 | 760                     | 141 -<br>249     | 163 - 173        | 189 - 195        | 228 - 238        | 1 -<br>123       | 26 - 35          | 50 - 66                             | 99 - 112 | SRDLLFPNAPLSP (SEQ ID<br>NO: 2371) |
| I108F12 | 761                     | 141 -<br>249     | 163 - 173        | 189 - 195        | 228 - 238        | 1 -<br>123       | 26 - 35          | 50 - 66                             | 99 - 112 | SRDLLFPHYPFDA (SEQ ID<br>NO: 2508) |
| I108G01 | 762                     | 141 -<br>249     | 163 - 173        | 189 - 195        | 228 - 238        | 1 -<br>123       | 26 - 35          | 50 - 66                             | 99 - 112 | SRDLLFPRDPLRF (SEQ ID<br>NO: 2360) |
| I108G02 | 763                     | 141 -<br>249     | 163 - 173        | 189 - 195        | 228 - 238        | 1 -<br>123       | 26 - 35          | 50 - 66                             | 99 - 112 | SRDLLFPDAPLAP (SEQ ID<br>NO: 2381) |
| I108G07 | 764                     | 141 -<br>249     | 163 - 173        | 189 - 195        | 228 - 238        | 1 -<br>123       | 26 - 35          | 50 - 66                             | 99 - 112 | SRDLLFPRAPLAP (SEQ ID<br>NO: 2476) |
| I108G10 | 765                     | 141 -<br>249     | 163 - 173        | 189 - 195        | 228 - 238        | 1 -<br>123       | 26 - 35          | 50 - 66                             | 99 - 112 | SRDLLFPHHSLLF (SEQ ID<br>NO: 2429) |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|
| I108G11 | 766               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHPLTF (SEQ ID NO: 2377)  |
| I108G12 | 767               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHPLTF (SEQ ID NO: 2377)  |
| I108H01 | 768               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPRDPLHF (SEQ ID NO: 2512)  |
| I108H02 | 769               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPNAPLNP (SEQ ID NO: 2615)  |
| I108H06 | 770               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHSFDL (SEQ ID NO: 2147)  |
| I108H08 | 771               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPASPLNP (SEQ ID NO: 2364)  |
| I111A06 | 772               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPQAPLHP (SEQ ID NO: 2691)  |
| I111B12 | 773               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHSFDL (SEQ ID NO: 2147)  |
| I111C01 | 774               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPQHGLDL (SEQ ID NO: 2449)  |
| I111D06 | 775               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPRDPLLF (SEQ ID NO: 2515)  |
| I111E04 | 776               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHSFDL (SEQ ID NO: 2147)  |
| I111E10 | 777               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPQAPLHP (SEQ ID NO: 2691)  |
| I111E11 | 778               | 141-163-173   | 189-195       | 229-239       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHYPLLF (SEQ ID NO: 2344)  |
| I111E12 | 779               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRYLLFPHHSFDL (SEQ ID NO: 2150)  |
| I111F07 | 780               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPRAPLYP (SEQ ID NO: 2501)  |
| I111G02 | 781               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPKAPLDF (SEQ ID NO: 2534)  |
| I111H10 | 782               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRYLLFPQHG FDA (SEQ ID NO: 2703) |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|
| I113A04 | 783               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPSAPLWP (SEQ ID NO: 2352)  |
| I113A12 | 784               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPQEPLAP (SEQ ID NO: 2434)  |
| I113B06 | 785               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHPLEP (SEQ ID NO: 2411)  |
| I113C06 | 786               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHG FDA (SEQ ID NO: 2406) |
| I113G04 | 787               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHYPLLF (SEQ ID NO: 2344)  |
| I113G05 | 788               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHYSLLL (SEQ ID NO: 2517)  |
| I113G10 | 789               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHPLOF (SEQ ID NO: 2413)  |
| I113G11 | 790               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHYPLLF (SEQ ID NO: 2344)  |
| I113H06 | 791               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHYPLLF (SEQ ID NO: 2344)  |
| I113H07 | 792               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHSFDL (SEQ ID NO: 2147)  |
| I113H09 | 793               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHYTLF (SEQ ID NO: 2525)   |
| I114C04 | 794               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHG FDA (SEQ ID NO: 2406) |
| I114C12 | 795               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPQAPLHP (SEQ ID NO: 2691)  |
| I114D04 | 796               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHYGMDV (SEQ ID NO: 2133)  |
| I114D06 | 797               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHSFDL (SEQ ID NO: 2147)  |
| I114D10 | 798               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHYSLV (SEQ ID NO: 2521)   |
| I114E01 | 799               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPQEPLSP (SEQ ID NO: 2435)  |



(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|
| I114E02 | 800               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPQESFSL (SEQ ID NO: 2437)  |
| I114E03 | 801               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPKAPLTF (SEQ ID NO: 2382)  |
| I114E11 | 802               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHDSFFL (SEQ ID NO: 2383)  |
| I114H01 | 803               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHSFDL (SEQ ID NO: 2147)  |
| I114H06 | 804               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHALDV (SEQ ID NO: 2404)  |
| I114H09 | 805               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHSFDL (SEQ ID NO: 2147)  |
| I115A02 | 806               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRYLLFPDHSFDL (SEQ ID NO: 2684)  |
| I115A07 | 807               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHYPLLF (SEQ ID NO: 2344)  |
| I115B10 | 808               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHSFDL (SEQ ID NO: 2147)  |
| I115C05 | 809               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPRAPLYP (SEQ ID NO: 2501)  |
| I115C06 | 810               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRYLLFPHHSFDL (SEQ ID NO: 2150)  |
| I115C08 | 811               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHSFDL (SEQ ID NO: 2147)  |
| I115C12 | 812               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHSFDT (SEQ ID NO: 2424)  |
| I115D07 | 813               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHYPLLF (SEQ ID NO: 2344)  |
| I115E09 | 814               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHRFDL (SEQ ID NO: 2418)  |
| I115F06 | 815               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRYLLFPHYGMDV (SEQ ID NO: 2685)  |
| I115F07 | 816               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRYLLFPHYPLLF (SEQ ID NO: 2686)  |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|
| I115F12 | 817               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRYLLFPHHSFDL (SEQ ID NO: 2150)  |
| I115G04 | 818               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHRFDL (SEQ ID NO: 2418)  |
| I115G05 | 819               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHYPLLF (SEQ ID NO: 2344)  |
| I115G08 | 820               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHDSFDL (SEQ ID NO: 2631)  |
| I115H04 | 821               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHANLSP (SEQ ID NO: 2503)  |
| I115H07 | 822               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHYPLLF (SEQ ID NO: 2344)  |
| I115H09 | 823               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHRFDL (SEQ ID NO: 2418)  |
| I116A07 | 824               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPYEPLRF (SEQ ID NO: 2642)  |
| I116B01 | 825               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHSFDL (SEQ ID NO: 2147)  |
| I116B12 | 826               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHSFDL (SEQ ID NO: 2147)  |
| I116C06 | 827               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHYPLLF (SEQ ID NO: 2344)  |
| I116D07 | 828               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHSFDL (SEQ ID NO: 2147)  |
| I116E02 | 829               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHRFDL (SEQ ID NO: 2418)  |
| I116E04 | 830               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHHSFDL (SEQ ID NO: 2147)  |
| I116F02 | 831               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRYLLFPHHSFDL (SEQ ID NO: 2150)  |
| I116F11 | 832               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHYPLLF (SEQ ID NO: 2344)  |
| I116G05 | 833               | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPQAPLSP (SEQ ID NO: 2699)  |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)      |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------------------|
| I007C09 | 834               | 142 - 164 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | DGSYDILTGYYIDNMDV (SEQ ID NO: 2154)   |
| I006D07 | 835               | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | SHYDILTGLNYWYFDL (SEQ ID NO: 2166)    |
| I007B03 | 836               | 143 - 165 - 178 | 194 - 200     | 233 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | DGSYDILTGYYIDNMDV (SEQ ID NO: 2154)   |
| I007F11 | 837               | 140 - 162 - 175 | 191 - 197     | 230 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | DGIDILVPAALMDV (SEQ ID NO: 2160)      |
| I007H08 | 838               | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 37   | 52 - 69       | 102 - 117     | DRYDILTGYYYGMDV (SEQ ID NO: 2129)     |
| I008A09 | 839               | 146 - 168 - 181 | 197 - 203     | 236 - 245     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 119      | DREAYDILTGYYLYYYMDV (SEQ ID NO: 2172) |
| I008B01 | 840               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)     |
| I008C02 | 841               | 145 - 167 - 180 | 196 - 202     | 235 - 244     | 1 - 26 - 37   | 52 - 67       | 100 - 118     | HVRDYDILTGYYRGHYFDY (SEQ ID NO: 2167) |
| I008C03 | 842               | 142 - 164 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 98 - 116      | EGSYDILTGYYGVGRMDV (SEQ ID NO: 2171)  |
| I008C12 | 843               | 146 - 168 - 181 | 197 - 203     | 236 - 245     | 1 - 26 - 35   | 50 - 68       | 101 - 119     | FNPTYDILTGYYGGYFQH (SEQ ID NO: 2155)  |
| I012A06 | 844               | 147 - 169 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 37   | 52 - 67       | 100 - 118     | GRWDYDLLTGEHLGYYFDY (SEQ ID NO: 2162) |
| I016E05 | 845               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)     |
| I016F02 | 846               | 135 - 157 - 170 | 186 - 192     | 225 - 234     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 108      | GMGDHYGMDV (SEQ ID NO: 2161)          |
| I016F04 | 847               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)     |
| I016H07 | 848               | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | GYHDPLTSYNNWFDP (SEQ ID NO: 2163)     |
| I018C02 | 849               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)     |
| I018C10 | 850               | 142 - 164 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | DGSYDILTGYYIDNMDV (SEQ ID NO: 2154)   |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)         |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------------------------------------|
| I018D07 | 851               | 142 - 164 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | DGSYDILTGYYIDNMYMDV (SEQ ID NO: 2154)    |
| I018H08 | 852               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFGFDI (SEQ ID NO: 2153)      |
| I018H09 | 853               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFGFDI (SEQ ID NO: 2153)      |
| I021B05 | 854               | 143 - 165 - 178 | 194 - 200     | 233 - 242     | 1 - 24 - 33   | 48 - 64       | 97 - 116      | EGGNYDILTGYYIGNGAFDI (SEQ ID NO: 2158)   |
| I022E02 | 855               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFGFDI (SEQ ID NO: 2157)      |
| I026E03 | 856               | 143 - 165 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | TDYDILTGYPMGYFDP (SEQ ID NO: 2173)       |
| I027A07 | 857               | 145 - 167 - 179 | 195 - 201     | 234 - 244     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | GGEYDLTGYYFGLGVYDY (SEQ ID NO: 2170)     |
| I028A06 | 858               | 142 - 164 - 176 | 192 - 198     | 231 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | GGDYDILTGLYYYGMDV (SEQ ID NO: 2156)      |
| I029D07 | 859               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFGFDI (SEQ ID NO: 2153)      |
| I029F11 | 860               | 143 - 165 - 177 | 193 - 199     | 232 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | DGSYDILTGYYIDNMYMDV (SEQ ID NO: 2154)    |
| I031C03 | 861               | 138 - 160 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 110      | GYDSSAFRAFDI (SEQ ID NO: 2136)           |
| I031C07 | 862               | 148 - 170 - 183 | 199 - 205     | 238 - 247     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | SSPRWYDALTDGSSYHSAM DV (SEQ ID NO: 2169) |
| I031F09 | 863               | 145 - 167 - 179 | 195 - 201     | 234 - 244     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | DEGRDLLTGYWPNFFDS (SEQ ID NO: 2168)      |
| I031G08 | 864               | 148 - 170 - 182 | 198 - 204     | 237 - 248     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | SSPKWYDALTGHSYHSAM DV (SEQ ID NO: 2159)  |
| I031G10 | 865               | 148 - 170 - 182 | 198 - 204     | 237 - 247     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | SSPKWYDALTDGSSYHSAM DV (SEQ ID NO: 2165) |
| I031G11 | 866               | 145 - 167 - 179 | 195 - 201     | 234 - 244     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | DEGRDLLTGYWPNFFDS (SEQ ID NO: 2168)      |
| I037E07 | 867               | 140 - 162 - 175 | 191 - 197     | 230 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | DGIDILLVPAALMDV (SEQ ID NO: 2160)        |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)     |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------------------------------|
| I037E12 | 868               | 140 - 162 - 175 | 191 - 197     | 230 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | DGIDLLVPAALMDV (SEQ ID NO: 2160)     |
| I050A07 | 869               | 146 - 168 - 181 | 197 - 203     | 236 - 246     | 1 - 26 - 40   | 55 - 71       | 104 - 118     | QNDPLTGYKLGFDY (SEQ ID NO: 2164)     |
| I061D02 | 870               | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 37   | 52 - 69       | 102 - 117     | DRYDILTYYYGMDV (SEQ ID NO: 2129)     |
| I061E07 | 871               | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)    |
| I061H01 | 872               | 146 - 168 - 181 | 197 - 203     | 236 - 246     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 101 - 119     | FNPTYDILTYIIGYFQH (SEQ ID NO: 2155)  |
| I001A03 | 873               | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | ERHYDILTYQTGYGMDV (SEQ ID NO: 2784)  |
| I001A07 | 874               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)    |
| I001A08 | 875               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)    |
| I001A10 | 876               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)    |
| I001A12 | 877               | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)    |
| I001B02 | 878               | 137 - 159 - 171 | 187 - 193     | 226 - 236     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 110      | DRETKVGYGMDV (SEQ ID NO: 2945)       |
| I001B07 | 879               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)    |
| I001C06 | 880               | 143 - 165 - 178 | 194 - 200     | 233 - 242     | 1 - 24 - 33   | 48 - 64       | 97 - 116      | EGGNYDILTYIINGAFDI (SEQ ID NO: 2158) |
| I001C08 | 881               | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | EGSYDILTYVGVGRMDV (SEQ ID NO: 2171)  |
| I001C12 | 882               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)    |
| I001D08 | 883               | 140 - 162 - 175 | 191 - 197     | 230 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 98 - 113      | DSYDILTYRGYFYFDY (SEQ ID NO: 2745)   |
| I001D12 | 884               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)    |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)      |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------------------|
| I001E05 | 885               | 143 - 166 - 178 | 194 - 200     | 233 - 242     | 1 - 24 - 33   | 48 - 64       | 97 - 116      | EGGNYD1LTGYIGNGAFDI (SEQ ID NO: 2158) |
| I001E07 | 886               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)     |
| I001G09 | 887               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)     |
| I001H05 | 888               | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | ERHYDILTYQTGYGMDV (SEQ ID NO: 2784)   |
| I001H08 | 889               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)     |
| I003A01 | 890               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 96 - 113      | ELGSSM/GATRGALDM (SEQ ID NO: 2852)    |
| I003A06 | 891               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGSSM/GATTGALDM (SEQ ID NO: 2852)    |
| I003A07 | 892               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | DGYDILTYGYYGMDV (SEQ ID NO: 2135)     |
| I003A10 | 893               | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | MEYDILTYGGYFDY (SEQ ID NO: 2179)      |
| I003B03 | 894               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGSSM/GATTGALDM (SEQ ID NO: 2852)    |
| I003B04 | 895               | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 25 - 34   | 49 - 65       | 98 - 111      | RYGDPFYYYMNV (SEQ ID NO: 2755)        |
| I003B09 | 896               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | DGYDILTYGYYGMDV (SEQ ID NO: 2135)     |
| I003C01 | 897               | 142 - 164 - 176 | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)    |
| I003C02 | 898               | 142 - 164 - 176 | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | GDYDILTYPAECFQI (SEQ ID NO: 2854)     |
| I003C03 | 899               | 142 - 164 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | GDYDILTYPAECFQI (SEQ ID NO: 2854)     |
| I003C12 | 900               | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | MEYDILTYGGYFDY (SEQ ID NO: 2179)      |
| I003D04 | 901               | 140 - 162 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | RYGDPFYYYMNV (SEQ ID NO: 2755)        |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)       |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------------|
| I003E05 | 902               | 142 - 164 - 176 | 192 - 198     | 231 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | GDYDILTGYPAEFCQI (SEQ ID NO: 2854)     |
| I003F01 | 903               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 34   | 48 - 66       | 98 - 113      | ELGSSM/GATTGALDM (SEQ ID NO: 2852)     |
| I003F02 | 904               | 140 - 162 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | RYGDPFYYYMNV (SEQ ID NO: 2755)         |
| I003G01 | 905               | 145 - 168 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | GTGYDILTGYYMGSADFQ (SEQ ID NO: 2800)   |
| I003G05 | 906               | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 244     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | GSGYDLLTGYFTGSPLDY (SEQ ID NO: 2766)   |
| I003G06 | 907               | 146 - 168 - 181 | 197 - 203     | 236 - 245     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 118      | DRGGNYDILTGYYFHHGVDV (SEQ ID NO: 2914) |
| I003G11 | 908               | 143 - 165 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | DAQSYDILTGYSYAFDI (SEQ ID NO: 2183)    |
| I003H02 | 909               | 142 - 164 - 176 | 192 - 198     | 233 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | DNYDILTGYSRRFDP (SEQ ID NO: 2942)      |
| I003H05 | 910               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 34   | 48 - 66       | 98 - 113      | ELGSSM/GATTGALDM (SEQ ID NO: 2852)     |
| I003H08 | 911               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | DGYDILTGYSYGMVDV (SEQ ID NO: 2135)     |
| I005A01 | 912               | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | SHYDILTGLNYWYFDL (SEQ ID NO: 2166)     |
| I005A02 | 913               | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | EGRDILTGYYGGLDV (SEQ ID NO: 2893)      |
| I005B01 | 914               | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | SHYDILTGLNYWYFDL (SEQ ID NO: 2166)     |
| I005B09 | 915               | 137 - 159 - 172 | 188 - 194     | 227 - 236     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 98 - 110      | TYDILTGRFFDI (SEQ ID NO: 2866)         |
| I005C01 | 916               | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | SHYDILTGLNYWYFDL (SEQ ID NO: 2166)     |
| I005D02 | 917               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | DLRYDILTGHDADF (SEQ ID NO: 2890)       |
| I005D03 | 918               | 142 - 166 - 175 | 191 - 197     | 230 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | GAYDILTGYYPYGMVDV (SEQ ID NO: 2860)    |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |         |                                       |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|---------|---------------------------------------|
| I005E01 | 919               | 142-149       | 166-175       | 191-197       | 230-238       | 1-126         | 26-35         | 50-66                            | 99-115  | GTYYDILTGTFHYGMDV (SEQ ID NO: 2774)   |
| I005E08 | 920               | 140-248       | 162-172       | 188-194       | 227-237       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114  | SHYDILTGLNYWYFDL (SEQ ID NO: 2166)    |
| I005F01 | 921               | 142-248       | 164-174       | 190-196       | 229-238       | 1-124         | 26-35         | 50-66                            | 99-113  | DQHDILTGYYGMDV (SEQ ID NO: 2921)      |
| I005F02 | 922               | 144-251       | 167-177       | 193-199       | 232-240       | 1-128         | 26-35         | 50-66                            | 99-117  | VSPSYDLTGYYLPHAFDV (SEQ ID NO: 2849)  |
| I005F04 | 923               | 137-247       | 159-172       | 188-194       | 227-236       | 1-121         | 26-35         | 50-66                            | 98-110  | TYDILTGRFFDI (SEQ ID NO: 2866)        |
| I005F08 | 924               | 139-247       | 161-171       | 187-193       | 226-236       | 1-124         | 26-35         | 50-66                            | 99-113  | PSYDILTGYYFDY (SEQ ID NO: 2850)       |
| I005G01 | 925               | 141-251       | 163-176       | 192-198       | 231-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114  | DLRYDILTYHDAFDI (SEQ ID NO: 2890)     |
| I005G08 | 926               | 142-249       | 165-175       | 191-197       | 230-238       | 1-126         | 26-35         | 50-66                            | 99-115  | GAYDILTYYPYGMVDV (SEQ ID NO: 2860)    |
| I005H02 | 927               | 139-247       | 161-171       | 187-193       | 226-236       | 1-124         | 26-35         | 50-66                            | 99-113  | GQYDILTYYNWFDP (SEQ ID NO: 2857)      |
| I006B01 | 928               | 138-246       | 160-170       | 186-192       | 225-235       | 1-123         | 26-35         | 50-66                            | 99-112  | SRDLLFPHYGMDV (SEQ ID NO: 2133)       |
| I006C09 | 929               | 143-253       | 165-177       | 193-199       | 232-242       | 1-127         | 26-35         | 50-66                            | 99-116  | GGYSSGWL RGGPYNWFDP (SEQ ID NO: 2967) |
| I006D09 | 930               | 141-251       | 163-176       | 192-198       | 231-240       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114  | GQYDILTYIPLRDY (SEQ ID NO: 2792)      |
| I006E01 | 931               | 143-253       | 165-178       | 194-200       | 233-242       | 1-127         | 26-35         | 50-68                            | 101-116 | NLFDVWTLPPYYMDV (SEQ ID NO: 2965)     |
| I006E07 | 932               | 143-250       | 166-176       | 192-198       | 231-239       | 1-127         | 26-35         | 50-66                            | 99-116  | ADYDILTYSPITYGMDV (SEQ ID NO: 2762)   |
| I006F01 | 933               | 140-250       | 162-175       | 191-197       | 230-239       | 1-124         | 26-35         | 50-68                            | 101-113 | MYDILTGHNFDY (SEQ ID NO: 2879)        |
| I006F02 | 934               | 142-253       | 164-176       | 192-198       | 231-242       | 1-126         | 26-35         | 50-66                            | 99-115  | VSRDILTGNYYYGMDV (SEQ ID NO: 2817)    |
| I006F07 | 935               | 143-253       | 165-177       | 193-199       | 232-242       | 1-127         | 26-35         | 50-66                            | 99-116  | GGYSSGWL RGGPYNWFDP (SEQ ID NO: 2967) |



(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)       |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------------|
| I006G01 | 936               | 146 - 169 - 179 | 195 - 201     | 234 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 68       | 101 - 119     | AGYYDILTGRDYYGMDV (SEQ ID NO: 2877)    |
| I006G04 | 937               | 131 - 153 - 163 | 179 - 185     | 218 - 228     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 105      | RRYALDY (SEQ ID NO: 2920)              |
| I006H01 | 938               | 145 - 167 - 177 | 193 - 199     | 232 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 96 - 119      | DRGSYDILTYTPPHYYGMDV (SEQ ID NO: 2761) |
| I006H02 | 939               | 143 - 165 - 177 | 193 - 199     | 232 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | GGYSSGWLRRGPNWFDP (SEQ ID NO: 2967)    |
| I007A01 | 940               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)      |
| I007A08 | 941               | 139 - 161 - 174 | 190 - 196     | 229 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | SHYDILTGLNYWYFDY (SEQ ID NO: 2746)     |
| I007A11 | 942               | 140 - 162 - 175 | 191 - 197     | 230 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | ENYDPLTGYGAFDI (SEQ ID NO: 2772)       |
| I007A12 | 943               | 143 - 165 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 68       | 101 - 117     | GIYDILTYHWDGAFDI (SEQ ID NO: 2892)     |
| I007B04 | 944               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)      |
| I007C04 | 945               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)      |
| I007C08 | 946               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 65       | 98 - 115      | IRLYCYSLTYGYPYGMDD (SEQ ID NO: 2810)   |
| I007C12 | 947               | 140 - 162 - 175 | 191 - 197     | 230 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | TNYDILTYGQGVY (SEQ ID NO: 2782)        |
| I007D07 | 948               | 139 - 161 - 171 | 187 - 193     | 226 - 236     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | GQYYDILTYGNWFDP (SEQ ID NO: 2857)      |
| I007D08 | 949               | 143 - 165 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 68       | 101 - 117     | GIYDILTYHWDGAFDI (SEQ ID NO: 2872)     |
| I007E03 | 950               | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)      |
| I007E10 | 951               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | DFYDILTYPLGGMDV (SEQ ID NO: 2741)      |
| I007E11 | 952               | 143 - 165 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | DLPYYDILTYSLTSGMDV (SEQ ID NO: 2923)   |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)      |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------------------|
| I007F06 | 953               | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)    |
| I007F08 | 954               | 143 - 165 - 178 | 194 - 200     | 233 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 98 - 116      | GRRYDILTGYYHHGMDV (SEQ ID NO: 2811)   |
| I007G07 | 955               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | SHYDILTGLNYYWYFDL (SEQ ID NO: 2166)   |
| I007G09 | 956               | 142 - 164 - 177 | 193 - 199     | 232 - 241     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | DSGGDILTYMPYFDY (SEQ ID NO: 2847)     |
| I007G10 | 957               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 98 - 115      | VGLYYDILTYPPSGMDV (SEQ ID NO: 2805)   |
| I007H07 | 958               | 147 - 168 - 182 | 198 - 204     | 237 - 246     | 1 - 26 - 35   | 50 - 68       | 101 - 120     | SQAHYDILTYLWWSYGMDV (SEQ ID NO: 2875) |
| I007H11 | 959               | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ESYDILTYRHYGMDL (SEQ ID NO: 2891)     |
| I008A02 | 960               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26-35     | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)    |
| I008A05 | 961               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)    |
| I008A06 | 962               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)    |
| I008A07 | 963               | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | DREYDLTGYYLHAFDM (SEQ ID NO: 2960)    |
| I008A12 | 964               | 140 - 162 - 175 | 191 - 197     | 230 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | ENYDPLTYGAFDI (SEQ ID NO: 2772)       |
| I008B02 | 965               | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)    |
| I008B04 | 966               | 143 - 165 - 178 | 194 - 200     | 233 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | DGSYDILTYIDNYYMDV (SEQ ID NO: 2154)   |
| I008B05 | 967               | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | DHYDILTYYYGMDV (SEQ ID NO: 2760)      |
| I008B06 | 968               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)    |
| I008B07 | 969               | 140 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 236     | 1 - 24 - 33   | 48 - 64       | 97 - 113      | GRRYDILTYKGPLDY (SEQ ID NO: 2902)     |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |          |                                           |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|----------|-------------------------------------------|
| I008B10 | 970               | 140 - 248     | 162 - 172     | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | AYDNLTLGFLPYGMGV (SEQ ID NO: 2947)        |
| I008B11 | 971               | 144 - 254     | 166 - 179     | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 128       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 117 | EGYDILTYFLDYHGMVDV (SEQ ID NO: 2753)      |
| I008C06 | 972               | 141 - 251     | 163 - 176     | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | ATYDPLTYGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)       |
| I008C08 | 973               | 149 - 259     | 171 - 183     | 199 - 205     | 238 - 248     | 1 - 133       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 122 | GPRGGPYDILTYGLSLSDAF DI (SEQ ID NO: 2729) |
| I008C09 | 974               | 141 - 249     | 163 - 173     | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 126       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 115 | EYDILTYRDPYGMVDV (SEQ ID NO: 2973)        |
| I008D01 | 975               | 141 - 251     | 163 - 176     | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | ATYDPLTYGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)       |
| I008D02 | 976               | 141 - 251     | 163 - 176     | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | ATYDPLTYGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)       |
| I008D03 | 977               | 144 - 254     | 166 - 179     | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 128       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 117 | EVRNYDLLTRSYLAGPLDN (SEQ ID NO: 2751)     |
| I008D04 | 978               | 141 - 251     | 163 - 176     | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | ATYDPLTYGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)       |
| I008D05 | 979               | 141 - 251     | 163 - 176     | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | ATYDPLTYGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)       |
| I008D06 | 980               | 140 - 248     | 162 - 172     | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | ATYDPLTYGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)       |
| I008D07 | 981               | 144 - 254     | 166 - 179     | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 128       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 117 | DRGYDILTYRHRGHGMVDV (SEQ ID NO: 2837)     |
| I008D08 | 982               | 143 - 251     | 165 - 175     | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 128       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 117 | DLPYDILTYSLTSGMDV (SEQ ID NO: 2923)       |
| I008D12 | 983               | 144 - 254     | 166 - 179     | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 128       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 117 | EEGFYDILTYGYPGYFDY (SEQ ID NO: 2974)      |
| I008E01 | 984               | 140 - 248     | 162 - 172     | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | ATYDPLTYGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)       |
| I008E02 | 985               | 137 - 247     | 159 - 172     | 188 - 194     | 227 - 236     | 1 - 121       | 20 - 31       | 46 - 63                          | 96 - 110 | EGYDILTYSKFLDY (SEQ ID NO: 2906)          |
| I008E03 | 986               | 141 - 251     | 163 - 176     | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | ATYDPLTYGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)       |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)      |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------------------|
| I008E04 | 987               | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)    |
| I008E08 | 988               | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 241     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | SHYDILTGLNYWYFDL (SEQ ID NO: 2166)    |
| I008E09 | 989               | 143 - 165 - 178 | 194 - 200     | 233 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | ERADYDILTYGYFYDMDV (SEQ ID NO: 2833)  |
| I008E12 | 990               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 37   | 52 - 67       | 100 - 114     | FRYDILTSYYGMDV (SEQ ID NO: 2734)      |
| I008F03 | 991               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)    |
| I008F06 | 992               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)    |
| I008F07 | 993               | 142 - 164 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 65       | 98 - 116      | GRRYDILTYGYHHGMDV (SEQ ID NO: 2811)   |
| I008F08 | 994               | 143 - 165 - 178 | 194 - 200     | 233 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | GHYDLTGYYDDYYGMDV (SEQ ID NO: 2844)   |
| I008F09 | 995               | 133 - 155 - 168 | 184 - 190     | 223 - 232     | 1 - 26 - 35   | 50 - 65       | 98 - 106      | HDILTGFDY (SEQ ID NO: 2904)           |
| I008F10 | 996               | 139 - 161 - 171 | 187 - 193     | 226 - 236     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | SGYDILTYGYGMDV (SEQ ID NO: 2934)      |
| I008F11 | 997               | 143 - 165 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 68       | 101 - 117     | APYDILTGYSYYGMDV (SEQ ID NO: 2968)    |
| I008G02 | 998               | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)    |
| I008G03 | 999               | 139 - 161 - 171 | 187 - 193     | 226 - 236     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | GDYDPLTGYSFSGVDV (SEQ ID NO: 2941)    |
| I008G04 | 1000              | 143 - 165 - 178 | 194 - 200     | 233 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 65       | 98 - 116      | EGSYDILTYGYVGVGRMDV (SEQ ID NO: 2171) |
| I008G05 | 1001              | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | DGYDILTGFFYYGMDV (SEQ ID NO: 2899)    |
| I008G11 | 1002              | 136 - 158 - 171 | 187 - 193     | 226 - 235     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 109      | AYYDILTGLDY (SEQ ID NO: 2966)         |
| I008G12 | 1003              | 143 - 165 - 178 | 194 - 200     | 233 - 242     | 1 - 127       | 50 - 66       | 99 - 116      | DQQYDILTYGYHHGMDV (SEQ ID NO: 2964)   |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)        |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------------------------------|
| I008H02 | 1004              | 141 - 164 - 174 | 190 - 196     | 229 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | DQVDLLLMDHNYMDV (SEQ ID NO: 2918)       |
| I008H03 | 1005              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)       |
| I008H06 | 1006              | 143 - 165 - 178 | 194 - 200     | 233 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 98 - 116      | EGSYDILTGYVGVGRMDV (SEQ ID NO: 2171)    |
| I008H09 | 1007              | 143 - 165 - 178 | 194 - 200     | 233 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | DQQYDILTGYIHYGMDV (SEQ ID NO: 2964)     |
| I008H11 | 1008              | 141 - 164 - 174 | 190 - 196     | 229 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | TKYDILTGYYYMDV (SEQ ID NO: 2856)        |
| I012B03 | 1009              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 238     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)      |
| I012B06 | 1010              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)      |
| I012B10 | 1011              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)      |
| I012C03 | 1012              | 143 - 165 - 178 | 194 - 200     | 233 - 244     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | TDRFGAKDVTSRWGMDV (SEQ ID NO: 2814)     |
| I012C06 | 1013              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)      |
| I012C09 | 1014              | 142 - 164 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)      |
| I012D12 | 1015              | 146 - 168 - 180 | 196 - 202     | 235 - 245     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 118      | DRGGNYDILTGYFFHHGV DV (SEQ ID NO: 2914) |
| I012E07 | 1016              | 142 - 164 - 176 | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)      |
| I012E08 | 1017              | 140 - 162 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | RYGDPPFYYYMNV (SEQ ID NO: 2755)         |
| I012E09 | 1018              | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 236     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)      |
| I012F05 | 1019              | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)      |
| I012F12 | 1020              | 142 - 164 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)      |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)        |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------------------------------|
| I012G03 | 1021              | 142 - 164 - 176 | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDLM(SEQID NO: 2174)       |
| I012G05 | 1022              | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | RYGDPPFYYYMNV (SEQ ID NO: 2755)         |
| I012G10 | 1023              | 140 - 162 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | RYGDPPFYYYMNV (SEQ ID NO: 2755)         |
| I012H09 | 1024              | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDLM(SEQID NO: 2174)       |
| I013A10 | 1025              | 148 - 170 - 182 | 198 - 204     | 237 - 248     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | SSPPKWDALTGHSYHSAM DV (SEQ ID NO: 2159) |
| I013A12 | 1026              | 149 - 171 - 181 | 197 - 203     | 236 - 245     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | SSPPKWDALTGHSYHSAM DV (SEQ ID NO: 2159) |
| I013B04 | 1027              | 149 - 172 - 182 | 198 - 204     | 237 - 245     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | SSPPKWDALTGDSYHSAM DV (SEQ ID NO: 2165) |
| I013B09 | 1028              | 149 - 171 - 181 | 197 - 203     | 236 - 246     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | SSPPKWDALTGHSYHSAM DV (SEQ ID NO: 2159) |
| I013C02 | 1029              | 148 - 170 - 182 | 198 - 204     | 237 - 247     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | SSPPKWDALTGDSYRSAM DV (SEQ ID NO: 2818) |
| I013C04 | 1030              | 139 - 161 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 110      | GYDSSAFRAFDI (SEQ ID NO: 2136)          |
| I013D02 | 1031              | 138 - 160 - 173 | 189 - 195     | 228 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 110      | GYDSSAFRAFDI (SEQ ID NO: 2136)          |
| I013D03 | 1032              | 148 - 170 - 183 | 199 - 205     | 238 - 248     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | SSPPKWDALTGDSYHSAM DV (SEQ ID NO: 2165) |
| I013D10 | 1033              | 146 - 168 - 181 | 197 - 203     | 236 - 246     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 118      | GLRHVTLFGTGRGHFYMDV (SEQ ID NO: 2789)   |
| I013E02 | 1034              | 148 - 170 - 183 | 199 - 205     | 238 - 248     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | GRETDKVKPWDRYHYHYM DV (SEQ ID NO: 2809) |
| I013E05 | 1035              | 139 - 162 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 110      | GYDSSAFRAFDI (SEQ ID NO: 2136)          |
| I013E09 | 1036              | 148 - 170 - 183 | 199 - 205     | 238 - 249     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | SSPPKWDALTGDSYHSAM DV (SEQ ID NO: 2165) |
| I013F03 | 1037              | 138 - 160 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 110      | GYDSSAFRAFDI (SEQ ID NO: 2136)          |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)             |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------------------|
| I013F04 | 1038              | 148 - 170 - 182 | 198 - 204     | 237 - 247     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | SSPPKWDALTGHSYHSAM<br>DV (SEQ ID NO: 2159)   |
| I013F07 | 1039              | 147 - 170 - 185 | 201 - 207     | 240 - 249     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 118      | AATTSQKHNYAYFYGMDV<br>(SEQ ID NO: 2131)      |
| I013F09 | 1040              | 138 - 160 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 110      | GYDSSAFRAFDI (SEQ ID NO: 2136)               |
| I013F10 | 1041              | 148 - 170 - 183 | 199 - 205     | 238 - 248     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | SSPPKWDALTGHSYHSAM<br>DV (SEQ ID NO: 2159)   |
| I013H04 | 1042              | 148 - 170 - 182 | 198 - 204     | 237 - 247     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | SSPPKWDALTGHSYHSAM<br>DV (SEQ ID NO: 2159)   |
| I013H07 | 1043              | 148 - 170 - 183 | 199 - 205     | 238 - 248     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | GREDTKVKPWDRYHYHYM<br>DV (SEQ ID NO: 2809)   |
| I014A12 | 1044              | 143 - 165 - 178 | 194 - 200     | 233 - 242     | 1 - 24 - 33   | 48 - 64       | 97 - 116      | EGGNYDILTGYYINGAFDI<br>(SEQ ID NO: 2158)     |
| I014C06 | 1045              | 142 - 164 - 177 | 193 - 200     | 233 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | GDYDILTGYPAEFCFI (SEQ ID NO: 2854)           |
| I014C10 | 1046              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)            |
| I014C12 | 1047              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)            |
| I014E06 | 1048              | 142 - 164 - 176 | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)           |
| I014F02 | 1049              | 143 - 166 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 37   | 52 - 67       | 100 - 114     | AGYDLLTGYPFFYFDS (SEQ ID NO: 2757)           |
| I016A08 | 1050              | 143 - 165 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | EVRNYDLLTRSYLAGPLDN<br>(SEQ ID NO: 2751)     |
| I016A09 | 1051              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)            |
| I016C02 | 1052              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)            |
| I016C03 | 1053              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)            |
| I016C05 | 1054              | 147 - 169 - 179 | 195 - 201     | 234 - 244     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 121      | VQMDSEYDLLTGIN/GPYYF<br>DY (SEQ ID NO: 2132) |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)         |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------------------------------------|
| I016C09 | 1055              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)       |
| I016C11 | 1056              | 147 - 168 - 179 | 195 - 201     | 234 - 244     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 121      | VQMDSEYDLLTGIM/GPYF DY (SEQ ID NO: 2132) |
| I016D10 | 1057              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)       |
| I016D11 | 1058              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 95 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)       |
| I016E03 | 1059              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)       |
| I016E04 | 1060              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)       |
| I016F03 | 1061              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)       |
| I016F11 | 1062              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)       |
| I016G01 | 1063              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)       |
| I016G06 | 1064              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)       |
| I016G12 | 1065              | 147 - 168 - 179 | 195 - 201     | 234 - 244     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 121      | VQMDSEYDLLTGIM/GPYF DY (SEQ ID NO: 2132) |
| I016H10 | 1066              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)       |
| I017A06 | 1067              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)       |
| I017A07 | 1068              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)       |
| I017A11 | 1069              | 140 - 162 - 175 | 191 - 197     | 233 - 242     | 1 - 25 - 34   | 40 - 66       | 98 - 113      | ATYDPLTGYSFDGLDI (SEQ ID NO: 2157)       |
| I017E12 | 1070              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)       |
| I017G03 | 1071              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)       |



(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)     |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------------------------------|
| I017G07 | 1072              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)   |
| I017H01 | 1073              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)   |
| I018A02 | 1074              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)   |
| I018A04 | 1075              | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | EGSYDILTYVGVGRMDV (SEQ ID NO: 2171)  |
| I018A05 | 1076              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)   |
| I018A11 | 1077              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)   |
| I018B02 | 1078              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)   |
| I018B08 | 1079              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)   |
| I018C04 | 1080              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)   |
| I018D02 | 1081              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)   |
| I018E06 | 1082              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)   |
| I018E08 | 1083              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)   |
| I018F04 | 1084              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)   |
| I018G06 | 1085              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)   |
| I018H07 | 1086              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)   |
| I019E05 | 1087              | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | ERHYDILTGYQTGYGMDV (SEQ ID NO: 2784) |
| I019F06 | 1088              | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | ERHYDILTGYQTGYGMDV (SEQ ID NO: 2784) |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)       |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------------|
| I019G12 | 1089              | 143-166-171   | 194-200       | 233-242       | 1-24-33       | 48-64         | 97-116        | EGGNYDILTGYYIGNGAFDI (SEQ ID NO: 2158) |
| I020D01 | 1090              | 137-159-171   | 187-193       | 226-236       | 1-26-35       | 50-66         | 99-110        | DRETKVGYGMDV (SEQ ID NO: 2945)         |
| I020D05 | 1091              | 143-166-178   | 194-200       | 233-242       | 1-24-33       | 48-64         | 97-116        | EGGNYDILTGYYIGNGAFDI (SEQ ID NO: 2158) |
| I020E10 | 1092              | 143-166-178   | 194-200       | 233-242       | 1-24-33       | 48-64         | 97-116        | EGGNYDILTGYYIGNGAFDI (SEQ ID NO: 2158) |
| I020G12 | 1093              | 143-166-178   | 194-200       | 233-242       | 1-24-33       | 48-64         | 97-116        | EGGNYDILTGYYIGNGAFDI (SEQ ID NO: 2158) |
| I020H06 | 1094              | 143-166-178   | 194-200       | 233-242       | 1-24-33       | 48-64         | 97-116        | EGGNYHILTGYYIGNGAFDI (SEQ ID NO: 2896) |
| I020H10 | 1095              | 143-166-178   | 194-200       | 233-242       | 1-24-33       | 48-64         | 97-116        | EGENYDILTGYYIGNGAFDI (SEQ ID NO: 2903) |
| I021A11 | 1096              | 143-166-178   | 194-200       | 233-242       | 1-24-33       | 48-64         | 97-116        | EGGNYDILTGYYIGNGAFDI (SEQ ID NO: 2158) |
| I021B01 | 1097              | 143-166-178   | 194-200       | 233-242       | 1-24-33       | 48-64         | 97-116        | EGGNYDILTGYYIGNGAFDI (SEQ ID NO: 2158) |
| I021C11 | 1098              | 143-166-178   | 194-200       | 233-242       | 1-24-33       | 48-64         | 97-116        | EGGNYDILTGYYIGNGAFDI (SEQ ID NO: 2158) |
| I021D12 | 1099              | 137-159-171   | 187-193       | 226-236       | 1-26-35       | 50-66         | 99-110        | DRETKVGYGMDV (SEQ ID NO: 2945)         |
| I021E10 | 1100              | 143-166-178   | 194-200       | 233-242       | 1-24-33       | 48-64         | 97-116        | EGGNYDILTGYYIGNGAFDI (SEQ ID NO: 2158) |
| I021G02 | 1101              | 143-166-178   | 194-200       | 233-242       | 1-24-33       | 48-64         | 97-116        | EGGNYDILTGYYIGNGAFDI (SEQ ID NO: 2158) |
| I022A08 | 1102              | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-115        | DGYDILTGYSYYGMDV (SEQ ID NO: 2135)     |
| I022B01 | 1103              | 141-163-176   | 192-198       | 231-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)     |
| I022B10 | 1104              | 141-164-174   | 190-196       | 229-237       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | MEYDILTGYYGGYFDY (SEQ ID NO: 2179)     |
| I022C02 | 1105              | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-115        | DGYDILTGYSYYGMDV (SEQ ID NO: 2135)     |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)   |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------------------------------|
| I022C04 | 1106              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI(SEQ ID NO: 2153)  |
| I022C08 | 1107              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI(SEQ ID NO: 2153)  |
| I022D06 | 1108              | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | DGYDILTGYSYGM DV (SEQ ID NO: 2135) |
| I022E08 | 1109              | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | ASYDILTGYYKGAFDI(SEQ ID NO: 2855)  |
| I022F01 | 1110              | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | DGYDILTGYSYGM DV (SEQ ID NO: 2135) |
| I022F04 | 1111              | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | DGYDILTGYSYGM DV (SEQ ID NO: 2135) |
| I022F12 | 1112              | 139 - 161 - 171 | 187 - 193     | 226 - 236     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | GDYDILGTYYIDV (SEQ ID NO: 2859)    |
| I022G11 | 1113              | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | DGYDILTGYSYGM DV (SEQ ID NO: 2135) |
| I023D01 | 1114              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | SHYDILTGLNYYWYFDL(SEQ ID NO: 2166) |
| I023D04 | 1115              | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | DGYDILTGYSYGM DV (SEQ ID NO: 2135) |
| I024B04 | 1116              | 139 - 161 - 171 | 187 - 193     | 226 - 236     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | VYYDILGTYNLFFDY (SEQ ID NO: 2177)  |
| I024D01 | 1117              | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | DGYDILTGYSYGM DV (SEQ ID NO: 2135) |
| I024F06 | 1118              | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | DGYDILTGYSYGM DV (SEQ ID NO: 2135) |
| I024H01 | 1119              | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | DGYDILTGYSYGM DV (SEQ ID NO: 2135) |
| I024H07 | 1120              | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | DGYDILTGYSYGM DV (SEQ ID NO: 2135) |
| I025A01 | 1121              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGSSM/GATTGALDM(SEQ ID NO: 2852)  |
| I025A04 | 1122              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM(SEQ ID NO: 2174)  |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)      |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------------------|
| I025A07 | 1123              | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-34       | 49-65         | 98-113        | ELGLSIVGATTGALDM(SEQ ID NO: 2174)     |
| I025B01 | 1124              | 134-155-168   | 184-190       | 223-233       | 1-26-35       | 50-66         | 99-106        | DQGRYLDL (SEQ ID NO: 2175)            |
| I025B10 | 1125              | 142-164-176   | 192-198       | 233-242       | 1-26-35       | 50-66         | 99-113        | DNYDILTYSRRFDP (SEQ ID NO: 2942)      |
| I025B12 | 1126              | 141-163-176   | 192-198       | 231-240       | 1-26-34       | 49-65         | 98-113        | ELGSSM/GATTGALDM(SEQ ID NO: 2852)     |
| I025C07 | 1127              | 141-163-176   | 192-198       | 231-240       | 1-26-34       | 49-65         | 98-113        | ELGSSM/GATTGALDM(SEQ ID NO: 2852)     |
| I025D11 | 1128              | 142-164-176   | 192-198       | 231-241       | 1-26-34       | 49-65         | 98-113        | ELGLSIVGATTGALDM(SEQ ID NO: 2174)     |
| I025E04 | 1129              | 142-164-176   | 192-198       | 231-241       | 1-26-35       | 50-66         | 99-115        | PLGITAVRGAKTDAFGI(SEQ ID NO: 2929)    |
| I025E05 | 1130              | 141-163-175   | 191-197       | 230-240       | 1-26-34       | 49-65         | 98-113        | ELGLSIVGATTGALDM(SEQ ID NO: 2174)     |
| I025E07 | 1131              | 142-164-176   | 192-198       | 231-241       | 1-26-34       | 49-65         | 98-113        | ELGLSIVGATTGALDM(SEQ ID NO: 2174)     |
| I025E10 | 1132              | 141-163-176   | 192-198       | 231-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | ATYDPLTYSFDFDI(SEQ ID NO: 2153)       |
| I025F01 | 1133              | 140-162-175   | 191-197       | 230-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | RYGDPFYYYMNV (SEQ ID NO: 2755)        |
| I025F08 | 1134              | 138-160-172   | 188-194       | 227-237       | 1-26-35       | 50-66         | 99-110        | GGSSQNFYGMVDV(SEQ ID NO: 2884)        |
| I025G03 | 1135              | 142-164-176   | 192-198       | 231-241       | 1-26-34       | 49-65         | 98-113        | ELGLSIVGATTGALDM(SEQ ID NO: 2174)     |
| I025G08 | 1136              | 141-163-176   | 192-198       | 231-243       | 1-26-34       | 49-65         | 98-113        | ELGLSIVGATTGALDM(SEQ ID NO: 2174)     |
| I025H02 | 1137              | 145-167-179   | 195-201       | 234-244       | 1-26-35       | 50-66         | 98-117        | AGSGFHDILTGYKGGYFDY (SEQ ID NO: 2961) |
| I026A01 | 1138              | 143-165-175   | 191-197       | 230-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | GDYDILTYPAECFQI (SEQ ID NO: 2854)     |
| I026B01 | 1139              | 144-166-178   | 194-200       | 233-243       | 1-26-35       | 50-66         | 99-116        | GSVYDILTYKSGMGV (SEQ ID NO: 2733)     |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)    |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------------------------------|
| I026B06 | 1140              | 141 - 251     | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 124       | 49 - 66       | 98 - 113      | ELGSSM/GATTGALDM (SEQ ID NO: 2852)  |
| I026C06 | 1141              | 141 - 251     | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 124       | 49 - 66       | 98 - 113      | ELGSSM/GATTGALDM (SEQ ID NO: 2852)  |
| I026C10 | 1142              | 139 - 249     | 190 - 196     | 229 - 238     | 1 - 122       | 49 - 66       | 98 - 111      | RYGDPFYYYMNV (SEQ ID NO: 2755)      |
| I026C11 | 1143              | 141 - 251     | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 125       | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYVSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153) |
| I026D09 | 1144              | 140 - 252     | 191 - 197     | 230 - 241     | 1 - 123       | 50 - 66       | 99 - 112      | RYGDPFYYYMNV (SEQ ID NO: 2755)      |
| I026E04 | 1145              | 142 - 252     | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 124       | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)  |
| I026E06 | 1146              | 141 - 251     | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 124       | 50 - 66       | 99 - 113      | GYDDILTYIMALDY (SEQ ID NO: 2821)    |
| I026E09 | 1147              | 141 - 251     | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 124       | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGSSM/GATTGALDM (SEQ ID NO: 2852)  |
| I026F01 | 1148              | 141 - 251     | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 124       | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGSSM/GATTGALDM (SEQ ID NO: 2852)  |
| I026F09 | 1149              | 141 - 251     | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 124       | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGSSM/GATTGALDM (SEQ ID NO: 2852)  |
| I026F12 | 1150              | 141 - 256     | 192 - 202     | 237 - 245     | 1 - 124       | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGSSM/GATTGALDM (SEQ ID NO: 2852)  |
| I026G08 | 1151              | 141 - 251     | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 124       | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGSSM/GATTGALDM (SEQ ID NO: 2852)  |
| I026G10 | 1152              | 141 - 251     | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 124       | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGSSNGATTGALDM (SEQ ID NO: 2852)   |
| I026G11 | 1153              | 144 - 255     | 195 - 201     | 234 - 244     | 1 - 127       | 50 - 66       | 99 - 116      | GTGYDILTYMGSADFQ (SEQ ID NO: 2800)  |
| I026H02 | 1154              | 140 - 251     | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 123       | 50 - 66       | 99 - 112      | RYGDPFYYYMNV (SEQ ID NO: 2755)      |
| I026H06 | 1155              | 141 - 251     | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 124       | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)  |
| I026H10 | 1156              | 145 - 255     | 195 - 201     | 234 - 244     | 1 - 128       | 50 - 66       | 99 - 117      | GGEYDLTGYFGLGVYDY (SEQ ID NO: 2170) |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)       |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------------|
| I027A09 | 1157              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 34   | 49 - 66       | 98 - 113      | ELGSSM/GATTGALDM(SEQ ID NO: 2852)      |
| I027B02 | 1158              | 140 - 162 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | RYGDPFYYYMNV (SEQ ID NO: 2755)         |
| I027B05 | 1159              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 230 - 239     | 1 - 26 - 34   | 49 - 66       | 96 - 113      | ELGSSM/GATTGALDM(SEQ ID NO: 2852)      |
| I027C08 | 1160              | 139 - 161 - 174 | 190 - 196     | 229 - 238     | 1 - 26 - 34   | 49 - 63       | 96 - 111      | ELGSSM/GATTGALDM(SEQ ID NO: 2852)      |
| I027D02 | 1161              | 142 - 164 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | DPFGAVPGYYYAMDV (SEQ ID NO: 2826)      |
| I027E03 | 1162              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 34   | 49 - 66       | 96 - 113      | ELGSSM/GATTGALDM(SEQ ID NO: 2852)      |
| I027E05 | 1163              | 142 - 164 - 176 | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM(SEQ ID NO: 2174)      |
| I027F04 | 1164              | 145 - 167 - 176 | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | GPWYDPLFPSPGRHYGLDV (SEQ ID NO: 2793)  |
| I027F05 | 1165              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 243     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 96 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM(SEQ ID NO: 2174)      |
| I027F11 | 1166              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGSSM/GATTGALDM(SEQ ID NO: 2852)      |
| I027G06 | 1167              | 142 - 164 - 176 | 192 - 198     | 233 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | DNYDILTGYSRRFDP (SEQ ID NO: 2942)      |
| I027G07 | 1168              | 142 - 164 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 34   | 49 - 66       | 96 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM(SEQ ID NO: 2174)      |
| I027H03 | 1169              | 142 - 164 - 176 | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | GDYDILTGYPAECFQI (SEQ ID NO: 2854)     |
| I028A04 | 1170              | 142 - 164 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | DMYYDLTGYYTGLAFDM (SEQ ID NO: 2880)    |
| I028A07 | 1171              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | VLNYDILTGYYGMDV(SEQ ID NO: 2832)       |
| I028B08 | 1172              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)     |
| I028B10 | 1173              | 148 - 170 - 183 | 199 - 205     | 238 - 247     | 1 - 26 - 35   | 50 - 68       | 101 - 121     | DFGYDILTGYYIGAFYAFDI (SEQ ID NO: 2861) |
|         |                   | 251             |               |               | 124           |               |               |                                        |
|         |                   | 250             |               |               | 123           |               |               |                                        |
|         |                   | 250             |               |               | 124           |               |               |                                        |
|         |                   | 249             |               |               | 122           |               |               |                                        |
|         |                   | 250             |               |               | 125           |               |               |                                        |
|         |                   | 251             |               |               | 124           |               |               |                                        |
|         |                   | 252             |               |               | 124           |               |               |                                        |
|         |                   | 252             |               |               | 128           |               |               |                                        |
|         |                   | 254             |               |               | 124           |               |               |                                        |
|         |                   | 251             |               |               | 124           |               |               |                                        |
|         |                   | 253             |               |               | 124           |               |               |                                        |
|         |                   | 250             |               |               | 124           |               |               |                                        |
|         |                   | 252             |               |               | 125           |               |               |                                        |
|         |                   | 250             |               |               | 127           |               |               |                                        |
|         |                   | 251             |               |               | 125           |               |               |                                        |
|         |                   | 251             |               |               | 125           |               |               |                                        |
|         |                   | 258             |               |               | 132           |               |               |                                        |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)           |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------------------------------------|
| I028C01 | 1174              | 142 - 166 - 175 | 191 - 197     | 230 - 239     | 1 - 26 - 37   | 52 - 69       | 102 - 115     | GGHTCIPTCHMGG (SEQ ID NO: 2796)            |
| I028C04 | 1175              | 143 - 165 - 178 | 194 - 200     | 233 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | DMYYDILTGYYTGLAFDM (SEQ ID NO: 2880)       |
| I028C08 | 1176              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)          |
| I028D04 | 1177              | 140 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 236     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 98 - 113      | ATQDILTYLYSGMDV (SEQ ID NO: 2977)          |
| I028D05 | 1178              | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | EHYDILTGYSLLGMDV (SEQ ID NO: 2907)         |
| I028D12 | 1179              | 142 - 164 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | DGYDILTGYSVYYGMDV (SEQ ID NO: 2938)        |
| I028E06 | 1180              | 143 - 165 - 178 | 194 - 200     | 233 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 98 - 116      | EGSYDILTGYYGVGRMDV (SEQ ID NO: 2171)       |
| I028E07 | 1181              | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)          |
| I028E08 | 1182              | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)          |
| I028F06 | 1183              | 146 - 168 - 180 | 196 - 202     | 235 - 245     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 119      | DDRRGYDILTGYYRFGSFDI (SEQ ID NO: 2901)     |
| I028F08 | 1184              | 134 - 156 - 169 | 185 - 191     | 224 - 233     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 107      | DIDIGGDDS (SEQ ID NO: 2954)                |
| I028G08 | 1185              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | VSGYNSGYFESYDMDV (SEQ ID NO: 2732)         |
| I028G09 | 1186              | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | EVRNYDLLTRSYLAGPLDN (SEQ ID NO: 2751)      |
| I028G10 | 1187              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)          |
| I028H02 | 1188              | 142 - 165 - 175 | 191 - 197     | 230 - 238     | 1 - 26 - 37   | 52 - 69       | 102 - 115     | SGEPCITLACNLGG (SEQ ID NO: 2797)           |
| I028H03 | 1189              | 147 - 169 - 179 | 195 - 201     | 234 - 245     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 121      | DASEYYDILTGYYLATGRNWF DP (SEQ ID NO: 2888) |
| I028H06 | 1190              | 145 - 167 - 180 | 196 - 202     | 235 - 244     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 118      | DPSPYYDILTGYYFLPYMDV (SEQ ID NO: 2843)     |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)      |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------------------|
| I028H09 | 1191              | 140 - 162 - 175 | 191 - 197     | 230 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 68       | 101 - 113     | EIDDILTYGYMDV (SEQ ID NO: 2905)       |
| I029A10 | 1192              | 138 - 160 - 170 | 186 - 192     | 225 - 235     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 98 - 112      | MNYDILTLGLVNWFDV (SEQ ID NO: 2786)    |
| I029A12 | 1193              | 137 - 159 - 171 | 187 - 193     | 226 - 236     | 1 - 26 - 35   | 50 - 68       | 101 - 110     | RDILTYGYDS (SEQ ID NO: 2933)          |
| I029B11 | 1194              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTYGSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)    |
| I029C08 | 1195              | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | EGSYDILTYGYVGVGRMDV (SEQ ID NO: 2171) |
| I029E10 | 1196              | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | EVRYDILTYGSYLAGPLDN (SEQ ID NO: 2751) |
| I029F08 | 1197              | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | EVRYDILTYGSYLAGPLDN (SEQ ID NO: 2751) |
| I029G08 | 1198              | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | GYDILTYGSDAFDI (SEQ ID NO: 2927)      |
| I030A02 | 1199              | 143 - 165 - 177 | 193 - 199     | 232 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | TERFGAKDVTARWGMDV (SEQ ID NO: 2874)   |
| I030A03 | 1200              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | ENYDILTYGNFFDY (SEQ ID NO: 2737)      |
| I030A04 | 1201              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | RQYDILTYGGFDY (SEQ ID NO: 2958)       |
| I030A05 | 1202              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 238     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)    |
| I030A09 | 1203              | 140 - 162 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | RYGDPFYYYMNV (SEQ ID NO: 2755)        |
| I030A12 | 1204              | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | RYGDPFYYYMNV (SEQ ID NO: 2755)        |
| I030B06 | 1205              | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | RYGDPFYYYMNV (SEQ ID NO: 2755)        |
| I030B08 | 1206              | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 236     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)    |
| I030B10 | 1207              | 143 - 165 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ELGHRGGYWYSPYNV (SEQ ID NO: 2838)     |



(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)   |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------------------------------|
| I030C03 | 1208              | 140 - 162 - 175 | 191 - 197     | 230 - 241     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | RYGDPFYYYMNV (SEQ ID NO: 2755)     |
| I030C06 | 1209              | 147 - 168 - 182 | 198 - 204     | 237 - 245     | 1 - 26 - 35   | 50 - 68       | 101 - 119     | DPGNYDILTYYYGMDV (SEQ ID NO: 2935) |
| I030C08 | 1210              | 134 - 155 - 168 | 184 - 190     | 223 - 233     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 106      | SGPGWFDP (SEQ ID NO: 2870)         |
| I030C09 | 1211              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174) |
| I030C10 | 1212              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 239     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174) |
| I030C11 | 1213              | 140 - 162 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | RYGDPFYYYMNV (SEQ ID NO: 2755)     |
| I030C12 | 1214              | 134 - 156 - 168 | 184 - 190     | 223 - 233     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 106      | SGPGWFDP (SEQ ID NO: 2870)         |
| I030D07 | 1215              | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | RYGDPFYYYMNV (SEQ ID NO: 2755)     |
| I030D12 | 1216              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174) |
| I030E02 | 1217              | 140 - 162 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | RYGDPFYYYMNV (SEQ ID NO: 2755)     |
| I030E05 | 1218              | 142 - 164 - 176 | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174) |
| I030E07 | 1219              | 142 - 165 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174) |
| I030E08 | 1220              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174) |
| I030E09 | 1221              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174) |
| I030E10 | 1222              | 140 - 162 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | RYGDPFYYYMNV (SEQ ID NO: 2755)     |
| I030F02 | 1223              | 142 - 164 - 176 | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 26 - 37   | 52 - 67       | 100 - 114     | AGYDLLTYPPFYFDS (SEQ ID NO: 2757)  |
| I030F05 | 1224              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174) |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)      |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------------------|
| I030F06 | 1225              | 140 - 162 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | RYGDPFYYYMNV (SEQ ID NO: 2755)        |
| I030F08 | 1226              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 243     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)    |
| I030F09 | 1227              | 142 - 164 - 176 | 192 - 198     | 231 - 242     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)    |
| I030F11 | 1228              | 140 - 162 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | RYGDPFYYYMNV (SEQ ID NO: 2755)        |
| I030F12 | 1229              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | DNYDILTYGSRFFDP (SEQ ID NO: 2942)     |
| I030G03 | 1230              | 141 - 163 - 176 | 192 - 202     | 237 - 245     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)    |
| I030G07 | 1231              | 140 - 162 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | RYGDPFYYYMNV (SEQ ID NO: 2755)        |
| I030G09 | 1232              | 142 - 164 - 174 | 190 - 196     | 229 - 240     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)    |
| I030H05 | 1233              | 146 - 168 - 181 | 197 - 203     | 236 - 244     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 118      | DRGGNYDILTYGFHHGVDV (SEQ ID NO: 2914) |
| I030H06 | 1234              | 148 - 170 - 182 | 198 - 204     | 239 - 247     | 1 - 26 - 37   | 52 - 69       | 102 - 119     | ATKSYDILTRMYYHMDV (SEQ ID NO: 2748)   |
| I030H10 | 1235              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | DNYDILTYGSRFFDP (SEQ ID NO: 2942)     |
| I030H11 | 1236              | 142 - 164 - 176 | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)    |
| I03IA01 | 1237              | 138 - 160 - 173 | 189 - 195     | 228 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 110      | GYDSSAFRAFDI (SEQ ID NO: 2136)        |
| I03IA03 | 1238              | 143 - 166 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PYYDPLTAYTFQYFGN (SEQ ID NO: 2806)    |
| I03IA08 | 1239              | 148 - 170 - 182 | 198 - 204     | 237 - 247     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | GREDTKVKPWRYYHYM DV (SEQ ID NO: 2809) |
| I03IA12 | 1240              | 147 - 169 - 181 | 197 - 203     | 236 - 246     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 119      | GREDTKVKPWRYYHYM DV (SEQ ID NO: 2972) |
| I03IB03 | 1241              | 137 - 159 - 172 | 188 - 194     | 227 - 235     | 1 - 26 - 35   | 50 - 68       | 101 - 109     | GLGHTDSDS (SEQ ID NO: 2959)           |
|         |                   | 246             |               |               | 120           |               |               |                                       |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |        |                                          |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|--------|------------------------------------------|
| I031B06 | 1242              | 143-253       | 166-177       | 193-199       | 232-242       | 1-126         | 26-35         | 50-66                            | 99-115 | AKGYYDSSGASDVFDV(SEQ ID NO: 2871)        |
| I031B07 | 1243              | 148-258       | 170-182       | 198-204       | 237-247       | 1-131         | 26-35         | 50-66                            | 99-120 | GREDTKVKPWDRYYHYHYM DV (SEQ ID NO: 2809) |
| I031B08 | 1244              | 149-260       | 171-183       | 199-205       | 238-248       | 1-131         | 26-35         | 50-66                            | 99-120 | SSPPKWDALTGHSYHSAM DV (SEQ ID NO: 2159)  |
| I031B09 | 1245              | 148-258       | 170-182       | 198-204       | 237-247       | 1-131         | 26-35         | 50-66                            | 99-120 | SNPPKWDALTGHSYHSAM DV (SEQ ID NO: 2840)  |
| I031B11 | 1246              | 138-248       | 160-172       | 188-194       | 227-237       | 1-121         | 26-35         | 50-66                            | 99-110 | GYDSSAFRAFDI (SEQ ID NO: 2136)           |
| I031B12 | 1247              | 148-259       | 170-183       | 199-205       | 238-248       | 1-131         | 26-35         | 50-66                            | 99-120 | GREDTKVKPWDRYYHYHYM DV (SEQ ID NO: 2809) |
| I031C01 | 1248              | 138-248       | 160-172       | 188-194       | 227-237       | 1-121         | 26-35         | 50-66                            | 99-110 | GYDSSAFRAFDI (SEQ ID NO: 2136)           |
| I031C02 | 1249              | 142-253       | 164-177       | 193-199       | 232-242       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | PFYDTLTSYVFAQYFDH(SEQ ID NO: 2137)       |
| I031C04 | 1250              | 149-260       | 171-183       | 199-205       | 238-248       | 1-131         | 26-35         | 50-66                            | 99-120 | GRKDTKVKPWDRYYHYHYM DV (SEQ ID NO: 2813) |
| I031C08 | 1251              | 139-248       | 161-171       | 187-193       | 226-237       | 1-121         | 26-35         | 50-66                            | 99-110 | GYDSSAFRAFDI (SEQ ID NO: 2136)           |
| I031C11 | 1252              | 149-257       | 171-181       | 197-203       | 236-246       | 1-131         | 26-35         | 50-66                            | 99-120 | GREDTKVKPWDRYYHYHYM DV (SEQ ID NO: 2809) |
| I031D01 | 1253              | 146-256       | 168-180       | 196-202       | 235-245       | 1-129         | 26-35         | 50-66                            | 99-118 | AATTSQKHNKYAYFYGMDV (SEQ ID NO: 2131)    |
| I031D04 | 1254              | 138-248       | 160-172       | 188-194       | 227-237       | 1-121         | 26-35         | 50-66                            | 99-110 | GYDSSAFRAFDI (SEQ ID NO: 2136)           |
| I031D06 | 1255              | 148-258       | 170-182       | 198-204       | 237-247       | 1-131         | 26-35         | 50-66                            | 99-120 | GREDTKVKPWDRYYHYHYM DV (SEQ ID NO: 2807) |
| I031D08 | 1256              | 145-257       | 167-180       | 196-202       | 235-246       | 1-128         | 26-35         | 50-66                            | 99-117 | VRPKLRYFDWLSRHDADF DL (SEQ ID NO: 2820)  |
| I031D09 | 1257              | 139-247       | 161-171       | 187-193       | 226-236       | 1-121         | 26-35         | 50-66                            | 99-110 | GYDSSAFRAFDI (SEQ ID NO: 2136)           |
| I031D11 | 1258              | 149-256       | 171-181       | 197-203       | 236-245       | 1-131         | 26-35         | 50-66                            | 99-120 | SSPPKWDALTGDSYHSAM DV (SEQ ID NO: 2165)  |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)         |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------------------------------------|
| I031D12 | 1259              | 146 - 168 - 178 | 194 - 200     | 233 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | DKAHGEYGRDYYYGYGMDV (SEQ ID NO: 2735)    |
| I031E01 | 1260              | 148 - 170 - 182 | 198 - 204     | 237 - 247     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | SSPPKWDAL TGHSYHSAM DV (SEQ ID NO: 2159) |
| I031E05 | 1261              | 149 - 171 - 181 | 197 - 203     | 236 - 246     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | SGPPKWDAL TGHSYHSAM DV (SEQ ID NO: 2848) |
| I031E07 | 1262              | 148 - 170 - 182 | 198 - 204     | 237 - 248     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | SSPPKWDAL TGHSYHSAM DV (SEQ ID NO: 2159) |
| I031E08 | 1263              | 148 - 170 - 183 | 199 - 205     | 238 - 248     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | GREDTKVKPWRDYYHYHYM DV (SEQ ID NO: 2809) |
| I03E09  | 1264              | 139 - 162 - 173 | 189 - 195     | 228 - 235     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 110      | GYDSSAFRAFDI (SEQ ID NO: 2136)           |
| I031E10 | 1265              | 148 - 170 - 182 | 198 - 204     | 237 - 247     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | SSPPKWDAL TGDSYHSAM DV (SEQ ID NO: 2165) |
| I031E11 | 1266              | 148 - 170 - 182 | 198 - 204     | 237 - 247     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | SSPPKWDAL TGHSYHSAM DV (SEQ ID NO: 2159) |
| I031F01 | 1267              | 138 - 160 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 110      | GYDSSAFRAFDI (SEQ ID NO: 2136)           |
| I031F04 | 1268              | 139 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 235     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 110      | GYDSSAFRAFDI (SEQ ID NO: 2136)           |
| I031F06 | 1269              | 137 - 159 - 171 | 187 - 193     | 226 - 236     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 108      | DTVRSGGMDV (SEQ ID NO: 2804)             |
| I031F10 | 1270              | 148 - 170 - 183 | 199 - 205     | 238 - 248     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | GREDTKVKPWRDYYHYHYM DV (SEQ ID NO: 2809) |
| I031F11 | 1271              | 145 - 167 - 179 | 195 - 201     | 234 - 244     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | DKAHGEYGRDYYYGYGMDV (SEQ ID NO: 2735)    |
| I031F12 | 1272              | 138 - 160 - 172 | 188 - 194     | 227 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 110      | GYDSSAFRAFDI (SEQ ID NO: 2136)           |
| I031G01 | 1273              | 138 - 160 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 110      | GYDSSAFRAFDI (SEQ ID NO: 2136)           |
| I031G03 | 1274              | 148 - 170 - 182 | 198 - 204     | 237 - 247     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | SSPPKWDAL TGHSYHSAM DV (SEQ ID NO: 2159) |
| I031G05 | 1275              | 148 - 170 - 183 | 199 - 205     | 238 - 248     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | GREDTKVKPWRDYYHYHYM DV (SEQ ID NO: 2809) |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)            |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------------------------|
| I031G06 | 1276              | 148 - 170 - 182 | 198 - 204     | 237 - 247     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | GRETDKVKPWDRYYHYHYM<br>DV (SEQ ID NO: 2809) |
| I031G07 | 1277              | 149 - 171 - 183 | 199 - 205     | 238 - 248     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | SSPPKWDALTDGSSYHSAM<br>GV (SEQ ID NO: 2816) |
| I031G09 | 1278              | 148 - 170 - 183 | 199 - 209     | 244 - 252     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | GRETDKVKPWDRYYHYHYM<br>DV (SEQ ID NO: 2809) |
| I031G12 | 1279              | 146 - 168 - 180 | 196 - 202     | 235 - 245     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 118      | AATTSQKHNKYAYFYGMDV<br>(SEQ ID NO: 2131)    |
| I031H01 | 1280              | 138 - 160 - 173 | 189 - 195     | 228 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 110      | GYDSSAFRAFDI (SEQ ID NO:<br>2136)           |
| I031H02 | 1281              | 143 - 165 - 178 | 194 - 200     | 233 - 244     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | AKGYYYDSSGASDVFDV (SEQ<br>ID NO: 2871)      |
| I031H03 | 1282              | 148 - 170 - 183 | 199 - 205     | 238 - 249     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | GRETDKVKPWDRYYHYHYM<br>DV (SEQ ID NO: 2809) |
| I031H06 | 1283              | 145 - 167 - 179 | 195 - 201     | 234 - 246     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | DKAHGEYGRDYHYHYGMDV<br>(SEQ ID NO: 2735)    |
| I031H09 | 1284              | 145 - 167 - 179 | 195 - 201     | 234 - 244     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | DKAHGEYGRDYHYHYGMDV<br>(SEQ ID NO: 2735)    |
| I031H10 | 1285              | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 245     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | DRGYTG YDRLVGGYFDF<br>(SEQ ID NO: 2931)     |
| I031H11 | 1286              | 136 - 158 - 170 | 186 - 192     | 225 - 235     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 108      | DTVRSGGMDV (SEQ ID NO:<br>2804)             |
| I033A08 | 1287              | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 37   | 52 - 69       | 102 - 117     | DRYDILTYHYHYGMDV (SEQ ID<br>NO: 2129)       |
| I033B11 | 1288              | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 37   | 52 - 69       | 102 - 117     | DRYDILTYHYHYGMDV (SEQ ID<br>NO: 2129)       |
| I033C01 | 1289              | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | EVRNYDLLTRSYLAGPLDN<br>(SEQ ID NO: 2751)    |
| I033C08 | 1290              | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | EMGYDILTYHYLYNMDV (SEQ<br>ID NO: 2862)      |
| I033D02 | 1291              | 138 - 161 - 171 | 187 - 193     | 226 - 234     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 111      | GDYDILTYHYMDV (SEQ ID NO:<br>2781)          |
| I033D03 | 1292              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTYGYSFDGFDI (SEQ ID<br>NO: 2153)      |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)      |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------------------|
| I033D05 | 1293              | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFGFDI (SEQ ID NO: 2153)   |
| I033D11 | 1294              | 139 - 161 - 171 | 187 - 193     | 226 - 236     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | VKRDILTYVEGMDV (SEQ ID NO: 2869)      |
| I033D12 | 1295              | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | GGPHYDILTYMAYVGFDI (SEQ ID NO: 2962)  |
| I033E01 | 1296              | 139 - 161 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | DIDARLAALDAFDI (SEQ ID NO: 2794)      |
| I033E06 | 1297              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATHDPLTGYSFDFGFDI (SEQ ID NO: 2780)   |
| I033E11 | 1298              | 143 - 165 - 177 | 193 - 199     | 232 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | HRSRCSSTSCRNDAFDI (SEQ ID NO: 2770)   |
| I033E12 | 1299              | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | EMGYDILTYLNYMDV (SEQ ID NO: 2862)     |
| I033F03 | 1300              | 138 - 160 - 170 | 186 - 192     | 225 - 235     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | EGAADYLNQYFQD (SEQ ID NO: 2768)       |
| I033F08 | 1301              | 145 - 167 - 179 | 195 - 201     | 234 - 245     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 118      | QKVYYDILTYNYYYGMDV (SEQ ID NO: 2767)  |
| I033F10 | 1302              | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | EVARNYDLTRSYLAGPLDN (SEQ ID NO: 2751) |
| I033F12 | 1303              | 133 - 155 - 165 | 181 - 187     | 220 - 230     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 107      | DIDIGGDDS (SEQ ID NO: 2954)           |
| I033G01 | 1304              | 143 - 165 - 178 | 194 - 200     | 233 - 242     | 1 - 24 - 33   | 48 - 64       | 97 - 116      | EGGNYDILTYIINGAFDI (SEQ ID NO: 2158)  |
| I033G03 | 1305              | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | PQGVTLVRGAETDAFAI (SEQ ID NO: 2925)   |
| I033G08 | 1306              | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFGFDI (SEQ ID NO: 2153)   |
| I033H04 | 1307              | 139 - 161 - 171 | 187 - 193     | 226 - 236     | 1 - 25 - 34   | 48 - 65       | 98 - 113      | ATYDPLTGYSFDFGFDI (SEQ ID NO: 2153)   |
| I037A05 | 1308              | 138 - 160 - 170 | 186 - 192     | 225 - 235     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLLPHYGMDV (SEQ ID NO: 2133)       |
| I037B03 | 1309              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | SHYDILTRLNYYWYFDL (SEQ ID NO: 2950)   |

(continuación)

| ID Clon  | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)          |
|----------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------------------------------------|
| I037B04  | 1310              | 144 - 167 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | DPGYDILTG YFHRYGMDV (SEQ ID NO: 2922)     |
| I037C04  | 1311              | 142 - 164 - 177 | 193 - 199     | 232 - 241     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 98 - 115      | ENGDYDILTG QTFY GMDV (SEQ ID NO: 2752)    |
| I037C06  | 1312              | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | LYYDILTG YHWDAFDI (SEQ ID NO: 2882)       |
| I037C08  | 1313              | 140 - 162 - 175 | 191 - 197     | 230 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | DGIDILVPAALMDV (SEQ ID NO: 2160)          |
| I037D11  | 1314              | 136 - 158 - 171 | 187 - 193     | 226 - 235     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 109      | SQWLEHDFDI (SEQ ID NO: 2864)              |
| I037E06  | 1315              | 143 - 165 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | DRRDYDILTR YYY YGMDV (SEQ ID NO: 2928)    |
| I037F04  | 1316              | 143 - 165 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 98 - 117      | KQRGDYDILTG YQLGYAFDI (SEQ ID NO: 2808)   |
| I037G01  | 1317              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | SHYDILTRLNYWYFDL (SEQ ID NO: 2950)        |
| I037G03  | 1318              | 146 - 168 - 181 | 197 - 203     | 236 - 245     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 119      | DLGSFYDILTALRL ENY GMDV (SEQ ID NO: 2963) |
| I037G 10 | 1319              | 140 - 162 - 175 | 191 - 197     | 230 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | DYYDILTKLPY GMDV (SEQ ID NO: 2975)        |
| I042A07  | 1320              | 144 - 167 - 177 | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | VSPSYDIL TGYYLPHAFDV (SEQ ID NO: 2849)    |
| I042A10  | 1321              | 142 - 165 - 175 | 191 - 197     | 230 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 98 - 115      | GPRYDILTG YRYNWFDP (SEQ ID NO: 2801)      |
| I042B03  | 1322              | 139 - 161 - 171 | 187 - 193     | 226 - 236     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | DIDDILTG YV LGMDV (SEQ ID NO: 2924)       |
| I042B12  | 1323              | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | SHYDILTGLNYWYFDL (SEQ ID NO: 2166)        |
| I042D01  | 1324              | 136 - 158 - 171 | 187 - 193     | 226 - 235     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 109      | QQWLPYDAFDI (SEQ ID NO: 2839)             |
| I042D03  | 1325              | 140 - 162 - 175 | 191 - 197     | 230 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 68       | 101 - 113     | AYYDILTG YFFDI (SEQ ID NO: 2873)          |
| I042D10  | 1326              | 142 - 164 - 177 | 193 - 199     | 232 - 241     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 98 - 115      | ERADYDILTG YFY GMDV (SEQ ID NO: 2802)     |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)      |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------------------|
| I042E10 | 1327              | 147 - 169 - 182 | 198 - 204     | 237 - 246     | 1 - 26 - 37   | 52 - 69       | 102 - 120     | ERPYDILTGYTVTYGMDV (SEQ ID NO: 2798)  |
| I042E11 | 1328              | 161 - 171       | 187 - 193     | 226 - 236     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | DEYDILTGLLQGMDV (SEQ ID NO: 2883)     |
| I042F08 | 1329              | 164 - 177       | 193 - 199     | 232 - 241     | 1 - 26 - 37   | 52 - 67       | 100 - 115     | GDYDILTGYPPLHAFDI (SEQ ID NO: 2738)   |
| I042F12 | 1330              | 161 - 171       | 187 - 193     | 226 - 236     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | DGYDILTGYYFGMDV (SEQ ID NO: 2976)     |
| I042G08 | 1331              | 162 - 172       | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | EHYDILTGYSLLGMDV (SEQ ID NO: 2907)    |
| I042G10 | 1332              | 163 - 176       | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | SHYDILTGLNYWYFDL (SEQ ID NO: 2166)    |
| I042H03 | 1333              | 165 - 178       | 194 - 200     | 233 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 98 - 116      | GSLYYDILTGYYIGNAFDI (SEQ ID NO: 2759) |
| I043A03 | 1334              | 166 - 179       | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | DGYDILTGGFYYGYGMDV (SEQ ID NO: 2899)  |
| I043B02 | 1335              | 163 - 173       | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 98 - 115      | GGYYDILTGVLVYYGMDV (SEQ ID NO: 2744)  |
| I043B03 | 1336              | 163 - 176       | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)    |
| I043B06 | 1337              | 165 - 178       | 194 - 200     | 233 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | DQQYDILTGYYHIDYYMDV (SEQ ID NO: 2828) |
| I043B07 | 1338              | 163 - 176       | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)    |
| I043B09 | 1339              | 165 - 178       | 194 - 200     | 233 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 98 - 116      | HVRDYDILTGYYRGHHFDY (SEQ ID NO: 2727) |
| I043D11 | 1340              | 166 - 179       | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | EVRNYDLLTRSYLAGPLDN (SEQ ID NO: 2751) |
| I043E05 | 1341              | 164 - 174       | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | TESNYDILTGYYWPSMDV (SEQ ID NO: 2940)  |
| I043F01 | 1342              | 163 - 176       | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)    |
| I043F04 | 1343              | 163 - 176       | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)    |



(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)          |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------------------------------------|
| I043F12 | 1344              | 142 - 164 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | TESNYDILTGYYWPSMDV (SEQ ID NO: 2940)      |
| I043H07 | 1345              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)        |
| I044A11 | 1346              | 143 - 165 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 101 - 117     | APYDILTGYSDDYGGMDV (SEQ ID NO: 2968)      |
| I044B11 | 1347              | 139 - 161 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | DSDARLAALDAFDI (SEQ ID NO: 2978)          |
| I044C09 | 1348              | 140 - 162 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | GQFGVLPNYYHYHMDV (SEQ ID NO: 2943)        |
| I044C10 | 1349              | 143 - 165 - 177 | 193 - 199     | 232 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | DIKRYNSNWPYYDYMDV (SEQ ID NO: 2726)       |
| I044D03 | 1350              | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | DKQYYDILTGDPVEGGMDV (SEQ ID NO: 2889)     |
| I044D09 | 1351              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)        |
| I044E07 | 1352              | 137 - 159 - 172 | 188 - 194     | 227 - 236     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 110      | AGSSLVTYGTDV (SEQ ID NO: 2825)            |
| I044E11 | 1353              | 143 - 165 - 178 | 194 - 200     | 233 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | SDDYDILTGNYVGSLLDY (SEQ ID NO: 2758)      |
| I044F07 | 1354              | 147 - 169 - 182 | 198 - 204     | 237 - 246     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | DGRLSYDILTGYYARDYGMDDV (SEQ ID NO: 2912)  |
| I044G02 | 1355              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)        |
| I044G07 | 1356              | 149 - 171 - 184 | 200 - 206     | 239 - 248     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 122      | DQNHPIYDILTGYYPTGPLELKN (SEQ ID NO: 2845) |
| I044H01 | 1357              | 143 - 165 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 17       | EVRNYDLLTRSYLAGPLDN (SEQ ID NO: 2751)     |
| I050A01 | 1358              | 142 - 164 - 177 | 193 - 199     | 232 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | DMGYDILTGYYGAFDI (SEQ ID NO: 2946)        |
| I050B12 | 1359              | 142 - 164 - 177 | 193 - 199     | 232 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | DYYDVLTFSLDGMDDV (SEQ ID NO: 2829)        |
| I050C06 | 1360              | 142 - 165 - 175 | 191 - 197     | 230 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 98 - 113      | DHYDVLTGYSYLOAFDV (SEQ ID NO: 2728)       |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |           |                                          |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|-----------|------------------------------------------|
| I050C08 | 1361              | 142 - 253     | 164 - 177     | 193 - 199     | 232 - 242     | 1 - 125       | 26 - 37       | 52 - 67                          | 100 - 114 | GRYDRLTG YLRNFDY (SEQ ID NO: 2731)       |
| I050E01 | 1362              | 141 - 252     | 163 - 176     | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 124       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 113  | GHYDILTG YYFGFDY (SEQ ID NO: 2886)       |
| I050E10 | 1363              | 138 - 248     | 160 - 172     | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 121       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 110  | DMKVYYKYALDV (SEQ ID NO: 2823)           |
| I050H08 | 1364              | 142 - 253     | 164 - 177     | 193 - 199     | 232 - 242     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114  | DLRYDILTG YHDAFDI (SEQ ID NO: 2890)      |
| I051A04 | 1365              | 148 - 258     | 170 - 183     | 199 - 205     | 238 - 247     | 1 - 131       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 120  | SSPKWYDAL TGHSYHSAM DV (SEQ ID NO: 2159) |
| I051A08 | 1366              | 142 - 252     | 164 - 176     | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114  | HRRARVVVPGAMDV (SEQ ID NO: 2930)         |
| I051A12 | 1367              | 142 - 250     | 164 - 174     | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 127       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 116  | DGSYDILTG YIDNMDV (SEQ ID NO: 2154)      |
| I051B08 | 1368              | 143 - 253     | 165 - 177     | 193 - 199     | 232 - 242     | 1 - 126       | 26 - 36       | 51 - 67                          | 100 - 115 | RSMIVTTA PYDAFDL (SEQ ID NO: 2785)       |
| I051C06 | 1369              | 136 - 246     | 158 - 170     | 186 - 192     | 225 - 235     | 1 - 119       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 108  | DTVRS GGMDV (SEQ ID NO: 2804)            |
| I051G12 | 1370              | 142 - 250     | 164 - 174     | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 127       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 116  | DGSYDILTG YIDNMDV (SEQ ID NO: 2154)      |
| I055A05 | 1371              | 134 - 244     | 156 - 169     | 185 - 191     | 224 - 233     | 1 - 117       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 106  | SGPGWFDP (SEQ ID NO: 2870)               |
| I055A11 | 1372              | 134 - 244     | 156 - 169     | 185 - 191     | 224 - 233     | 1 - 117       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 106  | SGPGWFDP (SEQ ID NO: 2870)               |
| I061A03 | 1373              | 141 - 251     | 163 - 176     | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 124       | 26 - 34       | 49 - 65                          | 98 - 113  | ELGSSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2852)       |
| I061A04 | 1374              | 143 - 251     | 166 - 175     | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114  | GDYDILTG YPAECFQI (SEQ ID NO: 2854)      |
| I061A08 | 1375              | 142 - 253     | 164 - 176     | 192 - 198     | 233 - 242     | 1 - 124       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 113  | DNYDILTG YRRRFDV (SEQ ID NO: 2942)       |
| I061A09 | 1376              | 142 - 252     | 164 - 176     | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 124       | 26 - 34       | 49 - 65                          | 98 - 113  | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)       |
| I061A10 | 1377              | 141 - 249     | 163 - 173     | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 124       | 26 - 34       | 49 - 65                          | 98 - 113  | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)       |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)       |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------------|
| I061B07 | 1378              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM(SEQ ID NO: 2174)      |
| I061B09 | 1379              | 143 - 165 - 178 | 194 - 200     | 233 - 242     | 1 - 24 - 33   | 48 - 64       | 97 - 116      | EGGNYDILTYIIGNGAFDI (SEQ ID NO: 2158)  |
| I061B12 | 1380              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)      |
| I061C12 | 1381              | 138 - 160 - 173 | 189 - 195     | 228 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 111      | TYDILTGYHFDY(SEQ ID NO: 2788)          |
| I061D01 | 1382              | 137 - 159 - 172 | 188 - 194     | 227 - 236     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 101 - 110     | GPGVIGNYDY (SEQ ID NO: 2749)           |
| I061D03 | 1383              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)      |
| I061D04 | 1384              | 139 - 161 - 171 | 187 - 193     | 226 - 236     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | AVLRYAAGLQGA(SEQ ID NO: 2970)          |
| I061D07 | 1385              | 141 - 164 - 174 | 190 - 196     | 229 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | VSGYNSGYFESYMDV (SEQ ID NO: 2732)      |
| I061D09 | 1386              | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | LNLEKTVRFGYFDL (SEQ ID NO: 2952)       |
| I061D10 | 1387              | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | DHYDILTGLYYGMDV(SEQ ID NO: 2760)       |
| I061E01 | 1388              | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | LNLEKTVRFGYFDL(SEQ ID NO: 2952)        |
| I061E05 | 1389              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | GGELVWFGESDY GMDV (SEQ ID NO: 2787)    |
| I061E09 | 1390              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)      |
| I061E12 | 1391              | 132 - 154 - 164 | 180 - 186     | 219 - 229     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 106      | SQRLFIDS (SEQ ID NO: 2842)             |
| I061F01 | 1392              | 146 - 168 - 181 | 197 - 203     | 236 - 245     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 119      | DRYYDILTGYIPGLDDAFDI (SEQ ID NO: 2887) |
| I061F09 | 1393              | 138 - 160 - 170 | 186 - 192     | 225 - 235     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | DSDARLAALDAFDI (SEQ ID NO: 2978)       |
| I061F10 | 1394              | 144 - 166 - 176 | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 118      | EESYYDILTGYVHYHYGMDV (SEQ ID NO: 2743) |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)        |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------------------------------|
| I061F11 | 1395              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYFFDGFDI (SEQ ID NO: 2949)      |
| I061G01 | 1396              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)       |
| I061G03 | 1397              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | AYYDILTGFLPYDMDL (SEQ ID NO: 2771)      |
| I061G09 | 1398              | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | EVRNYDLLTRSYLAGPLDN (SEQ ID NO: 2751)   |
| I061G10 | 1399              | 143 - 165 - 178 | 194 - 200     | 233 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 96 - 116      | EGSYDILTGYYVGVGRMDV (SEQ ID NO: 2171)   |
| I061G11 | 1400              | 137 - 159 - 171 | 187 - 193     | 226 - 236     | 1 - 26 - 35   | 50 - 68       | 101 - 110     | RDILTFYDS (SEQ ID NO: 2933)             |
| I061H05 | 1401              | 142 - 164 - 177 | 193 - 199     | 232 - 241     | 1 - 26 - 37   | 52 - 67       | 100 - 115     | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)       |
| I064A05 | 1402              | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 68       | 101 - 115     | DFYDILTGQHGMDV (SEQ ID NO: 2919)        |
| I064A11 | 1403              | 138 - 160 - 173 | 189 - 195     | 228 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 111      | HSKEYNWNALDY (SEQ ID NO: 2754)          |
| I064B01 | 1404              | 138 - 160 - 173 | 189 - 195     | 228 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 111      | TRMDVLTTRYSD (SEQ ID NO: 2750)          |
| I064B02 | 1405              | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | AFEDYDILTGYYHDAFDI (SEQ ID NO: 2911)    |
| I064B12 | 1406              | 133 - 155 - 168 | 184 - 190     | 223 - 232     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 106      | PSYHYMDV (SEQ ID NO: 2740)              |
| I064C06 | 1407              | 145 - 167 - 180 | 196 - 202     | 235 - 244     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 118      | VNADYDILTGYPDRYYGMDV (SEQ ID NO: 2819)  |
| I064D01 | 1408              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)       |
| I064D02 | 1409              | 146 - 168 - 181 | 197 - 203     | 236 - 245     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 119      | EDATYYDILTGYYMGSYGMDV (SEQ ID NO: 2763) |
| I064E01 | 1410              | 143 - 166 - 176 | 192 - 198     | 231 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | ETRYKYSPPPNYYMDV (SEQ ID NO: 2736)      |
| I064E02 | 1411              | 140 - 162 - 174 | 190 - 196     | 229 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | RDYDILTGYSRGFDP (SEQ ID NO: 2725)       |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)      |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------------------|
| I064E03 | 1412              | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | DGIYDILTLVSYNGMDV (SEQ ID NO: 2775)   |
| I064E07 | 1413              | 140 - 162 - 175 | 191 - 197     | 230 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 98 - 113      | GERDILTGYYLDGMDV (SEQ ID NO: 2948)    |
| I064E08 | 1414              | 140 - 162 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | ERGSYSSGYSGAFDV (SEQ ID NO: 2898)     |
| I064F05 | 1415              | 142 - 164 - 177 | 193 - 199     | 232 - 241     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | ESGGYSYGSRDYYGMDV (SEQ ID NO: 2836)   |
| I064F08 | 1416              | 144 - 166 - 176 | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 118      | DRGVGYDILTGRTYYGMDV (SEQ ID NO: 2900) |
| I064G06 | 1417              | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)    |
| I065A12 | 1418              | 143 - 165 - 178 | 194 - 200     | 233 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | DVSGHDILTGYSRYFDV (SEQ ID NO: 2795)   |
| I065C04 | 1419              | 139 - 161 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | GQKNYESSGYLEH (SEQ ID NO: 2916)       |
| I065C09 | 1420              | 140 - 162 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | GDYDILTGYYSHFDY (SEQ ID NO: 2908)     |
| I065E02 | 1421              | 141 - 164 - 174 | 190 - 196     | 229 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | AYDYDILTGYSYYFDY (SEQ ID NO: 2895)    |
| I065E04 | 1422              | 135 - 157 - 169 | 185 - 191     | 224 - 234     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 108      | GMGDHYGMDV (SEQ ID NO: 2161)          |
| I065F03 | 1423              | 137 - 159 - 172 | 188 - 194     | 227 - 236     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 110      | AGSSLMTYGTDV (SEQ ID NO: 2773)        |
| I065G06 | 1424              | 134 - 156 - 166 | 182 - 188     | 221 - 231     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 108      | GMGDHYGMDV (SEQ ID NO: 2161)          |
| I065G07 | 1425              | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | GGNYDILTGYYIGAFDI (SEQ ID NO: 2824)   |
| I065G08 | 1426              | 138 - 160 - 170 | 186 - 192     | 225 - 235     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLLPHYGMDV (SEQ ID NO: 2133)       |
| I06SH06 | 1427              | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | GYEYDILTGYNELGAFDI (SEQ ID NO: 2851)  |
| I066A03 | 1428              | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | DGTYDILTGYYNQYGMDV (SEQ ID NO: 2915)  |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |          |                                      |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|----------|--------------------------------------|
| I066A08 | 1429              | 137 - 247     | 159 - 171     | 187 - 193     | 226 - 236     | 1 - 121       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 110 | AGSSLMTYGTDV (SEQ ID NO: 2773)       |
| I066A09 | 1430              | 135 - 245     | 157 - 169     | 185 - 191     | 224 - 234     | 1 - 119       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 108 | GMGDHYGMDV (SEQ ID NO: 2161)         |
| I066A10 | 1431              | 142 - 252     | 164 - 177     | 193 - 199     | 232 - 241     | 1 - 126       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 115 | DRGYDILTGYYGYGMDV (SEQ ID NO: 2876)  |
| I066A11 | 1432              | 143 - 253     | 165 - 178     | 194 - 200     | 233 - 242     | 1 - 127       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 116 | EVRDYDILTGYYISYMDV (SEQ ID NO: 2778) |
| I066B02 | 1433              | 134 - 242     | 155 - 166     | 182 - 188     | 221 - 231     | 1 - 119       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 108 | GMGDHYGMDV (SEQ ID NO: 2161)         |
| I066B08 | 1434              | 137 - 247     | 159 - 172     | 188 - 194     | 227 - 236     | 1 - 121       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 110 | AGSSLMTYGTDV (SEQ ID NO: 2773)       |
| I066B10 | 1435              | 142 - 252     | 164 - 177     | 193 - 199     | 232 - 241     | 1 - 126       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 115 | GLYFEDTNYRHGDAFDI (SEQ ID NO: 2790)  |
| I066C02 | 1436              | 135 - 245     | 157 - 169     | 185 - 191     | 224 - 234     | 1 - 119       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 108 | GMGDHYGMDV (SEQ ID NO: 2161)         |
| I066C11 | 1437              | 141 - 251     | 163 - 176     | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | ATYDPLTGYSFDFGDI (SEQ ID NO: 2153)   |
| I066C12 | 1438              | 134 - 242     | 156 - 166     | 182 - 188     | 221 - 231     | 1 - 119       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 108 | GMGDHYGMDV (SEQ ID NO: 2161)         |
| I066D06 | 1439              | 140 - 250     | 162 - 175     | 191 - 197     | 230 - 239     | 1 - 124       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 113 | ENYDFTGYGAFDI (SEQ ID NO: 2772)      |
| I066D08 | 1440              | 138 - 248     | 160 - 173     | 189 - 195     | 228 - 237     | 1 - 122       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 111 | HSKEYNWNALDY (SEQ ID NO: 2754)       |
| I066D11 | 1441              | 144 - 254     | 166 - 179     | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 128       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 117 | ERSQDFLTGVDRYHPMDV (SEQ ID NO: 2956) |
| I066D12 | 1442              | 139 - 249     | 161 - 174     | 190 - 196     | 229 - 238     | 1 - 123       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 112 | EGAADYLNQYFQH (SEQ ID NO: 2815)      |
| I066E06 | 1443              | 137 - 247     | 159 - 171     | 187 - 193     | 226 - 236     | 1 - 121       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 110 | AGSSLMTYGTDV (SEQ ID NO: 2773)       |
| I066E12 | 1444              | 134 - 242     | 156 - 166     | 182 - 188     | 221 - 231     | 1 - 119       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 108 | GMGDHYGMDV (SEQ ID NO: 2161)         |
| I066G05 | 1445              | 141 - 249     | 163 - 173     | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 126       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 115 | GLYFEDTNYRHGDAFDI (SEQ ID NO: 2790)  |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)            |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------------------------|
| I066G08 | 1446              | 141-248       | 190-196       | 229-237       | 26-35         | 50-66         | 99-114        | VYDILTGHPTYGMDV (SEQ ID NO: 2791)           |
| I066G10 | 1447              | 144-254       | 194-200       | 233-243       | 26-35         | 50-66         | 101-117       | GYDILTYHWDDAFDI (SEQ ID NO: 2872)           |
| I066G12 | 1448              | 143-254       | 193-199       | 232-243       | 26-35         | 50-66         | 99-116        | ESTYDILTGSYHDYGLDV (SEQ ID NO: 2822)        |
| I066H04 | 1449              | 143-253       | 194-200       | 233-242       | 26-35         | 50-66         | 98-116        | DRLHYDILTGHTDDAFDI (SEQ ID NO: 2885)        |
| I067A07 | 1450              | 144-254       | 195-201       | 234-243       | 26-35         | 50-66         | 99-117        | VLTYDILTYGYYREDAFDM (SEQ ID NO: 2939)       |
| I067A11 | 1451              | 135-245       | 186-192       | 225-234       | 26-35         | 50-66         | 99-108        | GMGDHYGMDV (SEQ ID NO: 2161)                |
| I067B08 | 1452              | 149-259       | 200-206       | 239-248       | 26-35         | 50-66         | 99-122        | DRGASNYDILTYGYPAPQGVA FDI (SEQ ID NO: 2969) |
| I067C08 | 1453              | 148-258       | 199-205       | 238-247       | 26-37         | 52-69         | 102-121       | EGAHYDILTGHNYYHYGMDV (SEQ ID NO: 2747)      |
| I067C09 | 1454              | 143-253       | 194-200       | 233-242       | 26-35         | 50-66         | 99-116        | ETRYTSSPPYNYYYMDV (SEQ ID NO: 2736)         |
| I067D07 | 1455              | 137-247       | 187-193       | 226-236       | 26-35         | 50-66         | 99-110        | AGSSLMTYGTDV (SEQ ID NO: 2773)              |
| I067E01 | 1456              | 142-248       | 190-196       | 229-238       | 26-35         | 50-66         | 99-113        | DQHDILTVYYGMDV (SEQ ID NO: 2921)            |
| I067E06 | 1457              | 135-245       | 185-191       | 224-234       | 26-35         | 50-66         | 99-108        | GMGDHYGMDV (SEQ ID NO: 2161)                |
| I067E07 | 1458              | 150-260       | 200-206       | 239-249       | 26-35         | 50-67         | 100-123       | DYPGSEYDILTYLFGYYYG MDV (SEQ ID NO: 2926)   |
| I067E11 | 1459              | 141-251       | 192-198       | 231-240       | 26-35         | 50-66         | 99-114        | ATYDPLTYGYSFDG FDI (SEQ ID NO: 2153)        |
| I067G03 | 1460              | 140-250       | 191-197       | 230-239       | 26-35         | 50-66         | 99-113        | ARRVGLGGKNAFEI (SEQ ID NO: 2765)            |
| I067G05 | 1461              | 140-250       | 190-196       | 229-239       | 26-35         | 50-66         | 99-113        | DQHDILTYGYYGMDV (SEQ ID NO: 2894)           |
| I067G12 | 1462              | 141-252       | 192-198       | 231-241       | 26-35         | 50-66         | 99-114        | ATYDPLTYGYSFDG FDI (SEQ ID NO: 2153)        |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)     |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------------------------------|
| I067H05 | 1463              | 146 - 180     | 196 - 202     | 235 - 245     | 26 - 35       | 50 - 68       | 101 - 119     | EGTYDILTGYPLGYFDY (SEQ ID NO: 2936)  |
| I067H06 | 1464              | 135 - 245     | 185 - 191     | 224 - 234     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 108      | GMGDHYGMDV (SEQ ID NO: 2161)         |
| I068C09 | 1465              | 138 - 248     | 188 - 194     | 227 - 237     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 110      | GGSSQNFYGM DV (SEQ ID NO: 2884)      |
| I068G03 | 1466              | 144 - 254     | 194 - 200     | 233 - 243     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 116      | GTGYDILTGYMGSAFDQ (SEQ ID NO: 2800)  |
| I068G04 | 1467              | 143 - 252     | 194 - 200     | 233 - 241     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 115      | GVVWVAYGDVGIYGF DV (SEQ ID NO: 2937) |
| I068G07 | 1468              | 142 - 251     | 190 - 196     | 229 - 240     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 113      | HDYYIMTAAHYYYDS (SEQ ID NO: 2909)    |
| I068G08 | 1469              | 144 - 254     | 194 - 200     | 233 - 243     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 116      | GIGYDLLTGYFTGSPLDY (SEQ ID NO: 2846) |
| I070F07 | 1470              | 139 - 247     | 187 - 193     | 226 - 236     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 113      | DFYDILTGYHDAFDI (SEQ ID NO: 2910)    |
| I070G05 | 1471              | 140 - 250     | 191 - 197     | 230 - 239     | 26 - 35       | 50 - 68       | 101 - 113     | DVDDILTGYSWDY (SEQ ID NO: 2867)      |
| I070H02 | 1472              | 140 - 248     | 188 - 194     | 227 - 237     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 114      | MEYDILTGYGGYFDY (SEQ ID NO: 2179)    |
| I071A01 | 1473              | 141 - 251     | 192 - 198     | 231 - 240     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 114      | AA YDPLTGYSFDFGFDI (SEQ ID NO: 2783) |
| I071A03 | 1474              | 142 - 250     | 190 - 196     | 229 - 239     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 116      | DMHYDILTGYTGLAFDM (SEQ ID NO: 2917)  |
| I071B08 | 1475              | 144 - 252     | 192 - 198     | 231 - 241     | 27 - 36       | 51 - 67       | 100 - 115     | GGYDILTQYPAEFFHP (SEQ ID NO: 2764)   |
| I071E01 | 1476              | 138 - 248     | 189 - 195     | 228 - 237     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 111      | DFGVIGDYRPF DY (SEQ ID NO: 2777)     |
| I071F11 | 1477              | 135 - 245     | 185 - 191     | 224 - 234     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 108      | SSNPVYGLDV (SEQ ID NO: 2957)         |
| I071G11 | 1478              | 141 - 251     | 192 - 198     | 231 - 240     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFGFDI (SEQ ID NO: 2153)  |
| I071H08 | 1479              | 141 - 251     | 192 - 198     | 231 - 240     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFGFDI (SEQ ID NO: 2153)  |



(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)        |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------------------------------|
| I074A02 | 1480              | 142 - 164 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | DDRDILTNYLEYFQH(SEQ ID NO: 2868)        |
| I074A08 | 1481              | 148 - 170 - 182 | 198 - 204     | 237 - 248     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | SSPPKWDALTDSSYHSAM DV (SEQ ID NO: 2165) |
| I074D10 | 1482              | 146 - 168 - 178 | 194 - 200     | 233 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | DKTLGDQLVEAYYDGM DV (SEQ ID NO: 2776)   |
| I074E01 | 1483              | 146 - 168 - 178 | 194 - 200     | 233 - 244     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | LGRTSRDLLTYHFYNM DV (SEQ ID NO: 2944)   |
| I074E02 | 1484              | 142 - 164 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | DDYDILTGSLYYFDS (SEQ ID NO: 2803)       |
| I074E08 | 1485              | 144 - 166 - 179 | 195 - 205     | 240 - 248     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | GTGYDILTYMGSAFDQ (SEQ ID NO: 2800)      |
| I074F12 | 1486              | 142 - 164 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | DRADILTYNDAFDI (SEQ ID NO: 2739)        |
| I074H06 | 1487              | 140 - 162 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | RYGDPFYYYMNV (SEQ ID NO: 2755)          |
| I074H07 | 1488              | 145 - 167 - 177 | 193 - 199     | 232 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | GTGYDILTYMGSAFDQ (SEQ ID NO: 2800)      |
| I074H08 | 1489              | 143 - 165 - 178 | 194 - 200     | 233 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | VSDILTYGWWFDP(SEQ ID NO: 2955)          |
| I075A07 | 1490              | 145 - 167 - 177 | 193 - 199     | 232 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | GTGYDILTYMGSAFDQ (SEQ ID NO: 2800)      |
| I075B01 | 1491              | 134 - 156 - 168 | 184 - 190     | 223 - 233     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 106      | DQGRYLDL (SEQ ID NO: 2175)              |
| I075B04 | 1492              | 134 - 156 - 169 | 185 - 191     | 224 - 236     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 106      | DQGRYLDL (SEQ ID NO: 2175)              |
| I075B06 | 1493              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 241     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM(SEQ ID NO: 2174)       |
| I075B08 | 1494              | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 246     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | GTGYDILTYMGSAFDQ (SEQ ID NO: 2800)      |
| I075B09 | 1495              | 142 - 164 - 176 | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | TYDILTYAEYFQH(SEQ ID NO: 2932)          |
| I075B12 | 1496              | 144 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | SDYDILTYWVPAV (SEQ ID NO: 2812)         |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)           |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------------------------------------|
| I075C01 | 1497              | 148 - 170 - 183 | 199 - 205     | 238 - 248     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | GRETDKVKPWDRYFHYYM<br>DV (SEQ ID NO: 2835) |
| I075C05 | 1498              | 134 - 155 - 168 | 184 - 190     | 223 - 233     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 106      | DQGRYLDL (SEQ ID NO: 2175)                 |
| I075D05 | 1499              | 145 - 168 - 179 | 195 - 201     | 234 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | GTGYDILTYMGSVFDP<br>(SEQ ID NO: 2897)      |
| I075D07 | 1500              | 142 - 164 - 176 | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | SYDILTGYHTPLDY (SEQ ID NO: 2853)           |
| I075D08 | 1501              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)         |
| I075E01 | 1502              | 145 - 167 - 177 | 193 - 199     | 232 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | GTGYDILTYMGSAFDQ<br>(SEQ ID NO: 2800)      |
| I075E03 | 1503              | 150 - 172 - 184 | 200 - 206     | 239 - 250     | 1 - 28 - 37   | 52 - 68       | 101 - 121     | GGGYDILTYSPYLYGLDV<br>(SEQ ID NO: 2865)    |
| I075E04 | 1504              | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 244     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | GRGYDVLTYFTGSPLDY<br>(SEQ ID NO: 2881)     |
| I075E05 | 1505              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)         |
| I075E10 | 1506              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)         |
| I075E11 | 1507              | 134 - 156 - 168 | 184 - 190     | 223 - 233     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 106      | SGPGWFDP (SEQ ID NO: 2870)                 |
| I075E12 | 1508              | 143 - 165 - 178 | 194 - 200     | 233 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | TDRFGAKDV TARWGM DV<br>(SEQ ID NO: 2979)   |
| I075F02 | 1509              | 146 - 168 - 178 | 194 - 200     | 233 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | EQGYDILTYPEGGFDP<br>(SEQ ID NO: 2834)      |
| I075F04 | 1510              | 142 - 164 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 37   | 52 - 67       | 100 - 114     | AGYDLLTYPPYFDS (SEQ ID NO: 2757)           |
| I075F06 | 1511              | 146 - 168 - 178 | 194 - 200     | 233 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | GRNYDFLTGYNFNGLDY<br>(SEQ ID NO: 2830)     |
| I075F07 | 1512              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | ENYDSLTYNYFDY (SEQ ID NO: 2971)            |
| I075F08 | 1513              | 134 - 156 - 168 | 184 - 190     | 223 - 233     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 106      | DQRKAQDI (SEQ ID NO: 2779)                 |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)       |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------------|
| I075F09 | 1514              | 147 - 169 - 181 | 197 - 203     | 236 - 246     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 118      | LKAPYYDLLTGYHLPKWFDT (SEQ ID NO: 2953) |
| I075F10 | 1515              | 135 - 157 - 167 | 183 - 189     | 222 - 232     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 106      | DQGRYLDL (SEQ ID NO: 2175)             |
| I075F11 | 1516              | 134 - 155 - 169 | 185 - 191     | 224 - 234     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 106      | DQGRYLDL (SEQ ID NO: 2175)             |
| I075G05 | 1517              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 241     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)     |
| I075G07 | 1518              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 241     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | GRYDMLTRGGYFDY (SEQ ID NO: 2858)       |
| I075G08 | 1519              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | RQYDILTGYGGFDY (SEQ ID NO: 2958)       |
| I075G11 | 1520              | 142 - 164 - 177 | 193 - 199     | 232 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | TDYDILTGYPMGYFDP (SEQ ID NO: 2173)     |
| I075G12 | 1521              | 134 - 156 - 169 | 185 - 191     | 224 - 234     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 106      | DQGRYLDL (SEQ ID NO: 2175)             |
| I075H02 | 1522              | 144 - 166 - 178 | 194 - 200     | 233 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | GTGYDILTGYMGSAFDQ (SEQ ID NO: 2800)    |
| I075H03 | 1523              | 134 - 156 - 169 | 185 - 191     | 224 - 234     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 106      | DQGRYLDL (SEQ ID NO: 2175)             |
| I075H06 | 1524              | 134 - 156 - 168 | 184 - 190     | 223 - 233     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 106      | DQGRYLDL (SEQ ID NO: 2175)             |
| I075H08 | 1525              | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | GSGYDLLTGYFTGSPLDY (SEQ ID NO: 2766)   |
| I076A01 | 1526              | 144 - 166 - 176 | 192 - 198     | 231 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | DRRRDDL TGYLYDAFDS (SEQ ID NO: 2878)   |
| I076A03 | 1527              | 137 - 159 - 171 | 187 - 193     | 226 - 236     | 1 - 26 - 35   | 50 - 68       | 101 - 108     | GYDTAMQY (SEQ ID NO: 2951)             |
| I076A06 | 1528              | 134 - 156 - 168 | 184 - 190     | 223 - 234     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 106      | DQGRYLDL (SEQ ID NO: 2175)             |
| I076A07 | 1529              | 140 - 162 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | DRRDILTGSNFGQD (SEQ ID NO: 2913)       |
| I076A08 | 1530              | 144 - 166 - 176 | 192 - 198     | 231 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | MGHYDILTGYRHYGMDV (SEQ ID NO: 2831)    |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)   |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------------------------------|
| I076B01 | 1531              | 145 - 167 - 179 | 195 - 201     | 236 - 246     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | GGYDLLTGYFTGSPDY (SEQ ID NO: 2766) |
| I076B03 | 1532              | 134 - 155 - 169 | 185 - 191     | 224 - 234     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 106      | DQGRYLDL (SEQ ID NO: 2175)         |
| I076B07 | 1533              | 135 - 157 - 167 | 183 - 189     | 222 - 232     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 106      | DQGRYLDL (SEQ ID NO: 2175)         |
| I076B08 | 1534              | 143 - 166 - 177 | 193 - 199     | 232 - 241     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | PYYDPLTAYTFQYFGN(SEQID NO: 2806)   |
| I076C04 | 1535              | 142 - 164 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM(SEQ ID NO: 2174)  |
| I076C10 | 1536              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | GRYYDMLTRGGYFDY(SEQ ID NO: 2858)   |
| I076D01 | 1537              | 142 - 164 - 176 | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | LDYDILTYGYPSPGFY(SEQ ID NO: 2799)  |
| I076D08 | 1538              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 37   | 52 - 67       | 100 - 113     | RFYDILTYGSAFDS (SEQ ID NO: 2756)   |
| I076D11 | 1539              | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 244     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | GTGYDILTYMGSAFDQ (SEQ ID NO: 2800) |
| I076D12 | 1540              | 142 - 164 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM(SEQ ID NO: 2174)  |
| I076E04 | 1541              | 145 - 167 - 177 | 193 - 199     | 232 - 241     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | GTGYDILTYMGSAFDQ (SEQ ID NO: 2800) |
| I076E07 | 1542              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | EYYDVLTLGLFYMDV (SEQ ID NO: 2841)  |
| I076E09 | 1543              | 142 - 164 - 177 | 193 - 199     | 232 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | DDRDLTNYLEYFQH(SEQ ID NO: 2868)    |
| I076E11 | 1544              | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | GTGYDILTYMGSAFDQ (SEQ ID NO: 2800) |
| I076F01 | 1545              | 144 - 166 - 178 | 194 - 199     | 232 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | GTGYDILTYMGSAFDQ (SEQ ID NO: 2800) |
| I076F03 | 1546              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 36   | 51 - 66       | 99 - 113      | GDYDVLTYLRKLDY (SEQ ID NO: 2742)   |
| I076F04 | 1547              | 135 - 157 - 169 | 185 - 191     | 224 - 234     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 106      | DQGRYLDL (SEQ ID NO: 2175)         |

(continuación)

| ID Clon   | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)    |
|-----------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------------------------------|
| I076F08   | 1548              | 142 - 164 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 36   | 51 - 66       | 99 - 113      | VHYDILTGVLWAFDI (SEQ ID NO: 2730)   |
| I076F10   | 1549              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 241     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)  |
| I076G09   | 1550              | 134 - 155 - 168 | 184 - 190     | 223 - 234     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 106      | DQGRYLDL (SEQ ID NO: 2175)          |
| I076G10   | 1551              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | GRYDMLTRGGYFDY (SEQ ID NO: 2858)    |
| I076G11   | 1552              | 144 - 166 - 179 | 195 - 205     | 240 - 248     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | GTGYDILTYMGSAFDQ (SEQ ID NO: 2800)  |
| I076G12   | 1553              | 147 - 168 - 181 | 197 - 203     | 236 - 246     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 119      | NGYDILTYLWDYYGMDV (SEQ ID NO: 2769) |
| I076H02   | 1554              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | ENYDSLTYNYFDY (SEQ ID NO: 2971)     |
| I076H04   | 1555              | 143 - 165 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | THYDILTYSHPLDY (SEQ ID NO: 2863)    |
| I076H05   | 1556              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)  |
| I076H06   | 1557              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | VPYDILTYWGAFDV (SEQ ID NO: 2827)    |
| I076H09   | 1558              | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 245     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | GSYDLLTYFTGSPLDY (SEQ ID NO: 2766)  |
| I076H10   | 1559              | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 245     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | GSYDLLTYFTGSPLDY (SEQ ID NO: 2766)  |
| I077D06   | 1560              | 140 - 162 - 175 | 191 - 197     | 230 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | VYYDILTYNLFFDY (SEQ ID NO: 2177)    |
| I078B04   | 1561              | 140 - 162 - 175 | 191 - 197     | 230 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | VYYDILTYNLFFDY (SEQ ID NO: 2177)    |
| I078E10   | 1562              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | MEYDILTYGGYFDY (SEQ ID NO: 2179)    |
| I002A01-K | 1563              | 142 - 164 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)  |
| I002A01-R | 1564              | 142 - 164 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)  |

(continuación)

| ID Clon   | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)         |
|-----------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------------------------------------|
| I026C04-K | 1565              | 142 - 164 - 176 | 192 - 198     | 231 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ELGLSIVGATTGALDM(SEQ ID NO: 2174)        |
| I026C04-R | 1566              | 142 - 164 - 176 | 192 - 198     | 231 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ELGLSIVGATTGALDM(SEQ ID NO: 2174)        |
| I067B10   | 1567              | 149 - 171 - 183 | 199 - 205     | 238 - 246     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 122      | DRGAPNYDILTYAPAQGVA FDI(SEQ ID NO: 2176) |
| I068C06   | 1568              | 134 - 156 - 169 | 185 - 191     | 224 - 233     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 106      | DQGRYLDL (SEQ ID NO: 2175)               |
| I075F12   | 1569              | 134 - 155 - 168 | 184 - 190     | 223 - 233     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 106      | DQGRYLDL (SEQ ID NO: 2175)               |
| I003C06   | 1570              | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 96 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM(SEQ ID NO: 2174)        |
| I025B06   | 1571              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 238     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM(SEQ ID NO: 2174)        |
| I025B09   | 1572              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 238     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM(SEQ ID NO: 2174)        |
| I026C04   | 1573              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 238     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM(SEQ ID NO: 2174)        |
| I027B12   | 1574              | 142 - 164 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 99 - 114      | ELGLSIVGATTGALDM(SEQ ID NO: 2174)        |
| I030A10   | 1575              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 26 - 34   | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM(SEQ ID NO: 2174)        |
| I064C04   | 1576              | 147 - 169 - 182 | 198 - 204     | 237 - 246     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | DGRLSYDILTYARYDYGM D (SEQ ID NO: 2188)   |
| I064C07   | 1577              | 134 - 157 - 167 | 183 - 189     | 222 - 230     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 107      | SEGTIFGVD (SEQ ID NO: 2178)              |
| I065D04   | 1578              | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 36   | 51 - 66       | 99 - 117      | GKGYDILTYRDNWFDP (SEQ ID NO: 2181)       |
| I065D08   | 1579              | 147 - 169 - 182 | 198 - 204     | 237 - 246     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 120      | TPSSVYDLLTYHYFYSYM D (SEQ ID NO: 2189)   |
| I065F08   | 1580              | 135 - 158 - 168 | 184 - 190     | 223 - 231     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 108      | EKSAAGYFDY (SEQ ID NO: 2190)             |
| I067F05   | 1581              | 140 - 162 - 175 | 191 - 197     | 230 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | ENYDSLTYGAFDI (SEQ ID NO: 2185)          |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)         |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------------------------------------|
| I068B04 | 1582              | 134 - 244     | 184 - 190     | 223 - 233     | 1 - 117       | 50 - 66       | 99 - 106      | DQGRYLDL (SEQ ID NO: 2175)               |
| I068B06 | 1583              | 141 - 252     | 191 - 197     | 231 - 241     | 1 - 124       | 49 - 65       | 98 - 113      | KLGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2186)       |
| I068C06 | 1584              | 143 - 254     | 194 - 200     | 233 - 243     | 1 - 126       | 50 - 66       | 99 - 115      | EGMNFINSHHYYTMDA (SEQ ID NO: 2182)       |
| I068F03 | 1585              | 140 - 251     | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 123       | 50 - 66       | 99 - 112      | AGNEYGHTERPADY (SEQ ID NO: 2180)         |
| I069B07 | 1586              | 141 - 251     | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 125       | 50 - 66       | 99 - 114      | MEYDILTYGGYFDY (SEQ ID NO: 2179)         |
| I071B03 | 1587              | 141 - 251     | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 125       | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTYGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)      |
| I072B09 | 1588              | 140 - 248     | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 125       | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTYGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)      |
| I073F04 | 1589              | 136 - 246     | 187 - 193     | 226 - 235     | 1 - 120       | 50 - 66       | 99 - 109      | SLATRPLGMDV (SEQ ID NO: 2184)            |
| I074B12 | 1590              | 142 - 252     | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 124       | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)       |
| I075A02 | 1591              | 141 - 251     | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 124       | 49 - 65       | 98 - 113      | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)       |
| I075G01 | 1592              | 142 - 251     | 190 - 196     | 229 - 240     | 1 - 124       | 50 - 66       | 99 - 113      | DHFDLTGYFRRLDS (SEQ ID NO: 2187)         |
| I078D02 | 1593              | 140 - 250     | 191 - 197     | 230 - 239     | 1 - 124       | 50 - 66       | 99 - 113      | VYYDILTYNLFFDY (SEQ ID NO: 2177)         |
| I078D08 | 1594              | 143 - 251     | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 128       | 50 - 66       | 99 - 117      | DAQSYDILTYQSYAFDI (SEQ ID NO: 2183)      |
| I078H08 | 1595              | 140 - 250     | 191 - 197     | 230 - 239     | 1 - 124       | 50 - 66       | 99 - 113      | VYYDILTYNLFFDY (SEQ ID NO: 2177)         |
| I064A03 | 1596              | 149 - 257     | 197 - 203     | 236 - 246     | 1 - 134       | 50 - 66       | 99 - 123      | GPSTTYDILTYTPYYYYY MDV (SEQ ID NO: 3014) |
| I064B03 | 1597              | 145 - 255     | 195 - 201     | 234 - 244     | 1 - 129       | 52 - 67       | 100 - 118     | HVRDYDILTYRGRHYFDY (SEQ ID NO: 2167)     |
| I064B05 | 1598              | 140 - 250     | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 124       | 50 - 66       | 99 - 113      | ERGVATAYGGDSFDL (SEQ ID NO: 2985)        |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)         |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------------------------------------|
| I064B11 | 1599              | 138 - 248     | 189 - 195     | 228 - 237     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 111      | DRGPGLLSFFES (SEQ ID NO: 3033)           |
| I064C02 | 1600              | 146 - 256     | 196 - 202     | 235 - 245     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 119      | DEYYDILTYQAPYYYYGMDV (SEQ ID NO: 3068)   |
| I064C03 | 1601              | 140 - 250     | 191 - 197     | 230 - 239     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 113      | ERGVWTAYGGDSFDL (SEQ ID NO: 2985)        |
| I064C11 | 1602              | 143 - 253     | 194 - 200     | 233 - 242     | 26 - 35       | 50 - 66       | 98 - 116      | DVTYHDILTGYAGHEAFDI (SEQ ID NO: 3055)    |
| I064C12 | 1603              | 148 - 255     | 197 - 203     | 236 - 244     | 26 - 37       | 52 - 69       | 102 - 121     | ESGRYDILTYYSGGGMDV (SEQ ID NO: 3012)     |
| I064D03 | 1604              | 146 - 256     | 197 - 203     | 236 - 245     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 119      | DGANYDILTYTTTVY GMDV (SEQ ID NO: 3072)   |
| I064D04 | 1605              | 141 - 251     | 192 - 198     | 231 - 240     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 114      | RSYDILTYTYTGMDV (SEQ ID NO: 3090)        |
| I064D06 | 1606              | 134 - 244     | 185 - 191     | 224 - 233     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 107      | EGSSGYLVG (SEQ ID NO: 2981)              |
| I064E05 | 1607              | 146 - 256     | 196 - 202     | 235 - 245     | 26 - 37       | 52 - 67       | 100 - 119     | KQRGDYDILTYQLGYAFDI (SEQ ID NO: 2808)    |
| I064E06 | 1608              | 145 - 255     | 196 - 202     | 235 - 244     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 118      | ERPGYDILTYPSSYYGMDV (SEQ ID NO: 3053)    |
| I064F07 | 1609              | 140 - 248     | 188 - 194     | 227 - 237     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTYGYSFDG FDI (SEQ ID NO: 2153)     |
| I064F09 | 1610              | 147 - 257     | 197 - 203     | 236 - 246     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 120      | DTLGYDILTYPPPPYYDDMD V (SEQ ID NO: 2988) |
| I064F10 | 1611              | 143 - 253     | 193 - 199     | 232 - 242     | 22 - 31       | 46 - 62       | 95 - 116      | DTLGYDILTYPPPPYYDDMD V (SEQ ID NO: 2988) |
| I064F11 | 1612              | 142 - 252     | 193 - 199     | 232 - 241     | 26 - 35       | 50 - 66       | 98 - 115      | GRHYDILTYGYNEAFDI (SEQ ID NO: 3031)      |
| I064G01 | 1613              | 140 - 250     | 191 - 197     | 230 - 239     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 113      | NYDVLTSYYGMDV (SEQ ID NO: 3077)          |
| I064G04 | 1614              | 133 - 243     | 183 - 189     | 222 - 232     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 106      | DNSGTYGY (SEQ ID NO: 3084)               |
| I064G08 | 1615              | 137 - 245     | 185 - 191     | 224 - 234     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 111      | GGVTAGRSVYFDS (SEQ ID NO: 2990)          |



(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)         |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------------------------------------|
| I064G10 | 1616              | 140 - 162 - 175 | 191 - 197     | 230 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | SPNGDYSGYAWGLE(Y)(SEQ ID NO: 3085)       |
| I064G11 | 1617              | 138 - 160 - 173 | 189 - 195     | 228 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 98 - 111      | YFDGSGYYPVFSY (SEQ ID NO: 3064)          |
| I064G12 | 1618              | 139 - 161 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 98 - 112      | VNYDILTGLGYFDY (SEQ ID NO: 3049)         |
| I064H03 | 1619              | 143 - 165 - 178 | 194 - 200     | 233 - 242     | 1 - 26 - 37   | 52 - 67       | 100 - 116     | SYDILTGRPYTDAFDI (SEQ ID NO: 2989)       |
| I064H04 | 1620              | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | PLGITAVRGAKTDAFGI (SEQ ID NO: 2929)      |
| I064H06 | 1621              | 148 - 170 - 180 | 196 - 202     | 235 - 245     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 122      | DRGASNYDILTYAPAQVA FDI (SEQ ID NO: 2969) |
| I065A02 | 1622              | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSDGFDI (SEQ ID NO: 2153)        |
| I065A04 | 1623              | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSDGFDI (SEQ ID NO: 2153)        |
| I065A06 | 1624              | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSDGFDI (SEQ ID NO: 2153)        |
| I065A07 | 1625              | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | DGGGYDILTYQYYGMDV (SEQ ID NO: 2987)      |
| I065B01 | 1626              | 145 - 167 - 180 | 196 - 202     | 235 - 244     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 98 - 118      | WATYYDTLTGYRLKDHAGFDI (SEQ ID NO: 3017)  |
| I065B05 | 1627              | 142 - 164 - 177 | 193 - 199     | 232 - 241     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | SPGDDILTYKYFDY (SEQ ID NO: 3032)         |
| I065B09 | 1628              | 145 - 167 - 177 | 193 - 199     | 232 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 119      | DAGESYDILTYVIEGYMDV (SEQ ID NO: 2986)    |
| I065B12 | 1629              | 139 - 161 - 174 | 190 - 196     | 229 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | EGAADYLNQYFQH (SEQ ID NO: 2815)          |
| I065C02 | 1630              | 136 - 158 - 170 | 186 - 192     | 225 - 235     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 109      | EGSWSGLDLDY (SEQ ID NO: 3007)            |
| I065C06 | 1631              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSDGFDI (SEQ ID NO: 2153)        |
| I065C08 | 1632              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | VSGYNSGYFESYMDV (SEQ ID NO: 2732)        |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)      |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------------------|
| I065C10 | 1633              | 137 - 159 - 172 | 188 - 194     | 227 - 236     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 110      | QGQYDS PPLDV (SEQ ID NO: 3002)        |
| I065D01 | 1634              | 142 - 164 - 177 | 193 - 199     | 232 - 241     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | DRDYDILTDYSNYGMDV (SEQ ID NO: 3074)   |
| I065D03 | 1635              | 142 - 165 - 175 | 191 - 197     | 230 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | APLYDILTYIIGGNDY (SEQ ID NO: 3028)    |
| I065D05 | 1636              | 143 - 165 - 178 | 194 - 200     | 233 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | DKDYDILTYWRDELLDY (SEQ ID NO: 3040)   |
| I065D06 | 1637              | 142 - 164 - 177 | 193 - 199     | 232 - 241     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | DPNYDILTYYYAMDV (SEQ ID NO: 3062)     |
| I065E01 | 1638              | 138 - 160 - 170 | 186 - 192     | 225 - 235     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | EFDQLLARGHGMV (SEQ ID NO: 3027)       |
| I065E05 | 1639              | 136 - 158 - 168 | 184 - 190     | 223 - 233     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 110      | AGSSLMTYGTDV (SEQ ID NO: 2773)        |
| I065E06 | 1640              | 146 - 168 - 181 | 197 - 203     | 236 - 245     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 119      | ARGSYDILTYRPGDGYFDY (SEQ ID NO: 3043) |
| I065E08 | 1641              | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | GLYFEDTNYRHGDAFDI (SEQ ID NO: 2790)   |
| I065E09 | 1642              | 145 - 167 - 179 | 195 - 201     | 234 - 244     | 1 - 26 - 35   | 50 - 65       | 98 - 118      | ERSYDILTYSPRSKYGMDV (SEQ ID NO: 3021) |
| I065E12 | 1643              | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)      |
| I065F04 | 1644              | 140 - 162 - 175 | 191 - 197     | 230 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | ERGVVTAYGGDSFDL (SEQ ID NO: 2985)     |
| I065F05 | 1645              | 140 - 162 - 175 | 191 - 197     | 230 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 65       | 98 - 113      | RYSDALTYSLGAFDV (SEQ ID NO: 3018)     |
| I065F07 | 1646              | 144 - 166 - 176 | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 26 - 38   | 53 - 69       | 102 - 118     | GAYYDILTYYPYGMV (SEQ ID NO: 2860)     |
| I065F09 | 1647              | 142 - 164 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | DYPIDVLTGRRTKNWFDP (SEQ ID NO: 3013)  |
| I065F12 | 1648              | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | DQVDRLLMQYNYMDA (SEQ ID NO: 3047)     |
| I065G01 | 1649              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)      |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)         |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------------------------------------|
| I065G09 | 1650              | 143 - 253     | 165 - 178     | 194 - 200     | 26 - 35       | 50 - 68       | 101 - 116     | DAYYDILTGWVYGMVDV (SEQ ID NO: 3030)      |
| I065G10 | 1651              | 139 - 247     | 161 - 171     | 187 - 193     | 26 - 36       | 51 - 66       | 99 - 113      | FRYDILTYGYDMDV (SEQ ID NO: 2983)         |
| I065H05 | 1652              | 139 - 247     | 161 - 171     | 187 - 193     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 113      | EYYDILTYSGAFDI (SEQ ID NO: 2984)         |
| I065H07 | 1653              | 138 - 248     | 160 - 173     | 189 - 195     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 111      | TRMDVLTTRYYSDF (SEQ ID NO: 2750)         |
| I066A05 | 1654              | 137 - 247     | 159 - 172     | 188 - 194     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 110      | AGSSLMTYGTDV (SEQ ID NO: 2773)           |
| I066A06 | 1655              | 138 - 246     | 160 - 170     | 186 - 192     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 112      | EGAADYLNQYFQH (SEQ ID NO: 2815)          |
| I066A12 | 1656              | 142 - 252     | 164 - 177     | 193 - 199     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 115      | DTRVIGIQLWEGA FDM (SEQ ID NO: 3080)      |
| I066B05 | 1657              | 140 - 248     | 162 - 172     | 188 - 194     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTYGSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)        |
| I066B11 | 1658              | 142 - 252     | 164 - 177     | 193 - 199     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 115      | PLGITAVRGAKTDAFGI (SEQ ID NO: 2929)      |
| I066C06 | 1659              | 144 - 254     | 166 - 178     | 194 - 200     | 26 - 35       | 50 - 65       | 98 - 117      | GRRYYDILTYSLGRGEMDV (SEQ ID NO: 3009)    |
| I066C10 | 1660              | 140 - 248     | 162 - 172     | 188 - 194     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTYGSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)        |
| I066D02 | 1661              | 137 - 247     | 159 - 172     | 188 - 194     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 110      | AGTSLMNYGTDV (SEQ ID NO: 3048)           |
| I066D07 | 1662              | 140 - 248     | 162 - 172     | 188 - 194     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 114      | GPYDVLTYLSGNFDY (SEQ ID NO: 2992)        |
| I066E01 | 1663              | 137 - 247     | 159 - 172     | 188 - 194     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 110      | QGGQYDSPPFDV (SEQ ID NO: 3001)           |
| I066E03 | 1664              | 149 - 259     | 171 - 184     | 200 - 206     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 122      | GEKARYDILTYSAWGGYY MDV (SEQ ID NO: 3045) |
| I066E04 | 1665              | 140 - 248     | 162 - 172     | 188 - 194     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 114      | LNLEKTVIRGFGYFDL (SEQ ID NO: 3081)       |
| I066E05 | 1666              | 142 - 252     | 164 - 177     | 193 - 199     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 115      | VGGYDILTYLRLRGMVDV (SEQ ID NO: 2997)     |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |          |                                      |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|----------|--------------------------------------|
| I066E07 | 1667              | 140 - 248     | 162 - 172     | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)   |
| I066E09 | 1668              | 140 - 248     | 162 - 172     | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)   |
| I066F01 | 1669              | 141 - 251     | 163 - 176     | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | SPYDPLTGYYNGVDV (SEQ ID NO: 3058)    |
| I066F03 | 1670              | 140 - 248     | 162 - 172     | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)   |
| I066F04 | 1671              | 141 - 251     | 163 - 175     | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | VAAAGARTLGYFGMDV (SEQ ID NO: 3071)   |
| I066F07 | 1672              | 143 - 253     | 165 - 178     | 194 - 200     | 233 - 242     | 1 - 127       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 116 | DVSGHDILTGYSRYFDV (SEQ ID NO: 2795)  |
| I066F08 | 1673              | 144 - 254     | 166 - 179     | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 128       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 117 | SPMYDRLTGYPGSGYFDS (SEQ ID NO: 3036) |
| I066F11 | 1674              | 142 - 252     | 164 - 177     | 193 - 199     | 232 - 241     | 1 - 126       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 115 | GAYDILTGYPYGMVDV (SEQ ID NO: 2860)   |
| I066F12 | 1675              | 140 - 248     | 162 - 172     | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | GPSSAGTTIGLGSFDP (SEQ ID NO: 3005)   |
| I066G06 | 1676              | 142 - 250     | 164 - 174     | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 127       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 116 | ETRYTSSPPYNYMVDV (SEQ ID NO: 2736)   |
| I066G07 | 1677              | 133 - 243     | 155 - 168     | 184 - 190     | 223 - 232     | 1 - 117       | 26 - 30       | 45 - 61                          | 94 - 106 | DQFSVGGRRHAFDL (SEQ ID NO: 3054)     |
| I066H02 | 1678              | 134 - 242     | 155 - 166     | 182 - 188     | 221 - 231     | 1 - 119       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 108 | GMGDHYGMVDV (SEQ ID NO: 2161)        |
| I067A02 | 1679              | 140 - 248     | 162 - 172     | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)   |
| I067A03 | 1680              | 137 - 247     | 159 - 172     | 188 - 194     | 227 - 236     | 1 - 121       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 110 | AGSSLMYGTVDV (SEQ ID NO: 2773)       |
| I067A06 | 1681              | 140 - 248     | 162 - 172     | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)   |
| I067A08 | 1682              | 137 - 247     | 159 - 171     | 187 - 193     | 226 - 236     | 1 - 121       | 26 - 35       | 50 - G6                          | 99 - 110 | AGSSLMYGTVDV (SEQ ID NO: 2773)       |
| I067A10 | 1683              | 140 - 250     | 162 - 175     | 191 - 197     | 230 - 239     | 1 - 124       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 113 | ERGVWTAYGGDSFDL (SEQ ID NO: 2985)    |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |          |                                       |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|----------|---------------------------------------|
| I067B03 | 1684              | 142 - 253     | 164 - 177     | 193 - 199     | 232 - 242     | 1 - 126       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 115 | PLGITAVRGAKTDAFGI(SEQ ID NO: 2929)    |
| I067B04 | 1685              | 137 - 247     | 159 - 172     | 188 - 194     | 227 - 236     | 1 - 121       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 110 | AGSSLMYGTDV (SEQ ID NO: 2773)         |
| I067C03 | 1686              | 134 - 244     | 155 - 169     | 185 - 191     | 224 - 233     | 1 - 117       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 106 | DWGHWFDP (SEQ ID NO: 2982)            |
| I067C05 | 1687              | 137 - 247     | 159 - 172     | 188 - 194     | 227 - 236     | 1 - 121       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 110 | SGSSLMYGTDV (SEQ ID NO: 3015)         |
| I067C07 | 1688              | 141 - 251     | 163 - 176     | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | EPYDILTYGYSYFDY (SEQ ID NO: 3041)     |
| I067C10 | 1689              | 137 - 247     | 159 - 172     | 188 - 194     | 227 - 236     | 1 - 121       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 110 | AGSSLMYGTDV (SEQ ID NO: 2773)         |
| I067C12 | 1690              | 142 - 252     | 164 - 177     | 193 - 199     | 232 - 241     | 1 - 126       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 115 | TYDILTYSGGGAFDY (SEQ ID NO: 3024)     |
| I067D01 | 1691              | 136 - 246     | 158 - 171     | 187 - 193     | 226 - 235     | 1 - 120       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 109 | GSRVGVTPDL (SEQ ID NO: 3020)          |
| I067D03 | 1692              | 136 - 244     | 158 - 168     | 184 - 190     | 223 - 233     | 1 - 121       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 110 | AGSSLMYGTDV (SEQ ID NO: 2773)         |
| I067D05 | 1693              | 146 - 256     | 168 - 180     | 196 - 202     | 235 - 245     | 1 - 130       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 119 | ECGSSCPARQPPYQYMD V (SEQ ID NO: 2993) |
| I067D06 | 1694              | 136 - 244     | 158 - 168     | 184 - 190     | 223 - 233     | 1 - 121       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 110 | AGSSLMYGTDV (SEQ ID NO: 2773)         |
| I067D09 | 1695              | 142 - 252     | 164 - 177     | 193 - 199     | 232 - 241     | 1 - 126       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 115 | GAYDILTYGYPYGM DV (SEQ ID NO: 2860)   |
| I067D12 | 1696              | 137 - 247     | 159 - 172     | 188 - 194     | 227 - 236     | 1 - 121       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 110 | QGGQYDSPPLDV (SEQ ID NO: 3002)        |
| I067E02 | 1697              | 137 - 247     | 159 - 172     | 188 - 194     | 227 - 236     | 1 - 121       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 110 | AGSSLMYGTDV (SEQ ID NO: 2773)         |
| I067E04 | 1698              | 142 - 252     | 164 - 176     | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 126       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 115 | GAYDILTYGYPYGM DV (SEQ ID NO: 2860)   |
| I067E05 | 1699              | 144 - 254     | 166 - 179     | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 128       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 117 | DYRNYDILTGHPYGM DV (SEQ ID NO: 2996)  |
| I067F01 | 1700              | 141 - 248     | 164 - 174     | 190 - 196     | 229 - 237     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | QHYDILTYSQEP FDI (SEQ ID NO: 3022)    |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |          |                                         |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|----------|-----------------------------------------|
| I067F03 | 1701              | 144 - 144 - 254 | 166 - 179     | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 128       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 117 | DQYYDILTGHHYYGMDV (SEQ ID NO: 3087)     |
| I067F04 | 1702              | 138 - 246       | 160 - 170     | 186 - 192     | 225 - 235     | 1 - 123       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 112 | EGAADYLNQYFQH (SEQ ID NO: 2815)         |
| I067F08 | 1703              | 139 - 247       | 161 - 171     | 187 - 193     | 226 - 236     | 1 - 124       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 113 | LGYDILTGYSRDDY (SEQ ID NO: 3029)        |
| I067F10 | 1704              | 137 - 247       | 159 - 172     | 188 - 194     | 227 - 236     | 1 - 121       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 110 | AGSSLMAYGTDV (SEQ ID NO: 3016)          |
| I067F11 | 1705              | 139 - 248       | 161 - 171     | 187 - 193     | 226 - 237     | 1 - 124       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 113 | ENYDILTGYYGAFDI (SEQ ID NO: 2772)       |
| I067G01 | 1706              | 141 - 251       | 163 - 176     | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)      |
| I067G09 | 1707              | 137 - 247       | 159 - 171     | 187 - 193     | 226 - 236     | 1 - 121       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 110 | AGSSLMYYGTDV (SEQ ID NO: 2773)          |
| I067H07 | 1708              | 143 - 251       | 165 - 175     | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 128       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 117 | GGLYDILGTRPATDDAFDI (SEQ ID NO: 3035)   |
| I068A07 | 1709              | 143 - 254       | 165 - 178     | 194 - 200     | 233 - 243     | 1 - 126       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 115 | TDRFGAKDVTRWGMVDV (SEQ ID NO: 2979)     |
| I068E05 | 1710              | 148 - 257       | 170 - 183     | 199 - 205     | 238 - 246     | 1 - 131       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 120 | GREDTKVKPWDRYYHYM (SEQ ID NO: 2809)     |
| I068E08 | 1711              | 135 - 247       | 157 - 169     | 185 - 193     | 226 - 236     | 1 - 117       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 106 | DQGRYLDL (SEQ ID NO: 2175)              |
| I068E11 | 1712              | 11 - 251        | 163 - 176     | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 124       | 26 - 34       | 48 - 65                          | 98 - 113 | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)      |
| I068F04 | 1713              | 142 - 252       | 164 - 176     | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | ELGHREGGYWYSPYNV (SEQ ID NO: 2838)      |
| I068G05 | 1714              | 137 - 245       | 159 - 169     | 185 - 191     | 224 - 234     | 1 - 119       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 98 - 108 | KNMGASAAAADF (SEQ ID NO: 3042)          |
| I068G06 | 1715              | 140 - 250       | 162 - 174     | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 123       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 112 | RYGDPPFYYYMNV (SEQ ID NO: 2755)         |
| I068G11 | 1716              | 147 - 258       | 169 - 182     | 198 - 204     | 237 - 247     | 1 - 130       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 119 | ESGSHYDLLTGLLVAANGFDV (SEQ ID NO: 3044) |
| I069A09 | 1717              | 141 - 248       | 164 - 174     | 190 - 196     | 229 - 237     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | MEYDILTGYYGGYFDY (SEQ ID NO: 2179)      |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)     |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------------------------------|
| I069A10 | 1718              | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | MEYDILTGYYGGYFDY(SEQID NO: 2179)     |
| I069B06 | 1719              | 141 - 164 - 174 | 190 - 196     | 229 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | MEYDILTGYYGGYFDY(SEQID NO: 2179)     |
| I069B09 | 1720              | 139 - 161 - 174 | 190 - 196     | 229 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | PYYDILTGYYFAFDI(SEQ ID NO: 3026)     |
| I069B12 | 1721              | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | MEYDILTGYYGGYFDY(SEQID NO: 2179)     |
| I069C06 | 1722              | 142 - 164 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | VLPHYDILTGYSQNWFDP (SEQ ID NO: 3000) |
| I069C09 | 1723              | 142 - 164 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | VLPHYDILTGYSQNWFDP (SEQ ID NO: 3000) |
| I069D03 | 1724              | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | DGYDILTGYSYYGMDV (SEQ ID NO: 2135)   |
| I069E09 | 1725              | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | DGYDILTGYSYYGMDV (SEQ ID NO: 2135)   |
| I069E11 | 1726              | 139 - 161 - 171 | 187 - 193     | 226 - 236     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | VYYDILGYNLFFDY (SEQ ID NO: 2177)     |
| I069F05 | 1727              | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | MEYDILTGYYGGYFDY(SEQID NO: 2179)     |
| I069F07 | 1728              | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | MEYDILTGYYGGYFDY(SEQID NO: 2179)     |
| I069F12 | 1729              | 139 - 161 - 171 | 187 - 193     | 226 - 236     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | GYDILTGYYDAFDI (SEQ ID NO: 3051)     |
| I069G06 | 1730              | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | DGYDILTGYSYYGMDV (SEQ ID NO: 3059)   |
| I069G08 | 1731              | 144 - 166 - 176 | 192 - 198     | 231 - 241     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 118      | DRLEYDILTGYYYYGMDV (SEQ ID NO: 3039) |
| I069G11 | 1732              | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | MEYDILTGYYGGYFDY(SEQID NO: 2179)     |
| I070A03 | 1733              | 141 - 164 - 174 | 190 - 196     | 229 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | MEYDILTGYYGGYFDY(SEQID NO: 2179)     |
| I070A09 | 1734              | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | MEYDILTGYYGGYFDY(SEQID NO: 2179)     |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)      |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------------------|
| I070B01 | 1735              | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | SQSDYDILTYGGYYGMDV (SEQ ID NO: 3038)  |
| I070B05 | 1736              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | MEYDILTYGGYFDY (SEQ ID NO: 2179)      |
| I070D03 | 1737              | 141 - 164 - 174 | 190 - 196     | 229 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | MEYDILTYGGYFDY (SEQ ID NO: 2179)      |
| I070D04 | 1738              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | MEYDILTYGGYFDY (SEQ ID NO: 3034)      |
| I070E01 | 1739              | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | SQSDYDILTYGGYYGMDV (SEQ ID NO: 3038)  |
| I070F01 | 1740              | 143 - 165 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | SQSNYDILTYGGYYGMDV (SEQ ID NO: 3067)  |
| I070G10 | 1741              | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | MEYDILTYGGYFDY (SEQ ID NO: 2179)      |
| I071A06 | 1742              | 134 - 156 - 166 | 182 - 188     | 221 - 231     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 108      | GMGDHYGMDV (SEQ ID NO: 2161)          |
| I071B02 | 1743              | 135 - 157 - 170 | 186 - 192     | 225 - 234     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 108      | GMGDHYGMDV (SEQ ID NO: 2161)          |
| I071D02 | 1744              | 137 - 159 - 172 | 188 - 194     | 227 - 236     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 110      | AGTSLMNYGTDV (SEQ ID NO: 3048)        |
| I071D08 | 1745              | 146 - 168 - 181 | 197 - 203     | 236 - 245     | 1 - 26 - 37   | 52 - 66       | 99 - 119      | VPYYDTSGGYLGEYYGMDV (SEQ ID NO: 3010) |
| I071F01 | 1746              | 137 - 159 - 172 | 188 - 194     | 227 - 236     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 110      | AGTSLMNYGTDV (SEQ ID NO: 3048)        |
| I071G09 | 1747              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTYGDFDI (SEQ ID NO: 2153)       |
| I072A01 | 1748              | 139 - 161 - 174 | 190 - 196     | 229 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLFPHYGMDV (SEQ ID NO: 2133)       |
| I072A09 | 1749              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTYGDFDI (SEQ ID NO: 2153)       |
| I072B02 | 1750              | 135 - 157 - 170 | 186 - 192     | 225 - 234     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 108      | GMGDHYGMDV (SEQ ID NO: 2161)          |
| I072B10 | 1751              | 137 - 159 - 172 | 188 - 194     | 227 - 236     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 110      | AGSSLMTYGTDV (SEQ ID NO: 2773)        |



(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)      |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------------------|
| I072B11 | 1752              | 141 - 251     | 163 - 176     | 192 - 198     | 1 - 125       | 26 - 35       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)    |
| I072B12 | 1753              | 140 - 249     | 162 - 173     | 189 - 195     | 1 - 124       | 26 - 35       | 99 - 113      | ENYDYLTYGYYGAFDI (SEQ ID NO: 2995)    |
| I072C05 | 1754              | 135 - 245     | 157 - 169     | 185 - 191     | 1 - 119       | 26 - 35       | 99 - 108      | GMGDHYGMDV (SEQ ID NO: 2161)          |
| I072C10 | 1755              | 140 - 248     | 162 - 172     | 188 - 194     | 1 - 125       | 26 - 35       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)    |
| I072D01 | 1756              | 141 - 251     | 163 - 176     | 192 - 198     | 1 - 125       | 26 - 35       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)    |
| I072D05 | 1757              | 135 - 245     | 157 - 169     | 185 - 191     | 1 - 119       | 26 - 35       | 99 - 108      | GMGDHYGMDV (SEQ ID NO: 2161)          |
| I072E01 | 1758              | 141 - 251     | 163 - 176     | 192 - 198     | 1 - 125       | 26 - 35       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)    |
| I072E04 | 1759              | 144 - 254     | 166 - 179     | 195 - 201     | 1 - 128       | 26 - 35       | 99 - 117      | EGSYDILTYGYYGVGRMDV (SEQ ID NO: 2171) |
| I072E05 | 1760              | 141 - 251     | 163 - 176     | 192 - 198     | 1 - 125       | 26 - 35       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)    |
| I072E06 | 1761              | 134 - 242     | 156 - 166     | 182 - 188     | 1 - 119       | 26 - 35       | 99 - 108      | GMGDHYGMDV (SEQ ID NO: 2161)          |
| I072F03 | 1762              | 134 - 242     | 156 - 166     | 182 - 188     | 1 - 119       | 26 - 35       | 99 - 108      | GMGDHYGMDV (SEQ ID NO: 2161)          |
| I072F07 | 1763              | 141 - 251     | 163 - 176     | 192 - 198     | 1 - 125       | 26 - 35       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)    |
| I072F11 | 1764              | 139 - 247     | 161 - 171     | 187 - 193     | 1 - 124       | 26 - 35       | 99 - 113      | DEYDILTGLLQGMDV (SEQ ID NO: 2883)     |
| I072G03 | 1765              | 140 - 248     | 162 - 172     | 188 - 194     | 1 - 125       | 26 - 35       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)    |
| I072G04 | 1766              | 137 - 247     | 159 - 171     | 187 - 193     | 1 - 121       | 26 - 35       | 101 - 110     | RDILTFYDS (SEQ ID NO: 2933)           |
| I072G05 | 1767              | 137 - 247     | 159 - 171     | 187 - 193     | 1 - 121       | 26 - 35       | 99 - 110      | GYRNDWYGAFEI (SEQ ID NO: 3079)        |
| I072G09 | 1768              | 141 - 251     | 163 - 176     | 192 - 198     | 1 - 125       | 26 - 35       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)    |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)           |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------------------------------------|
| I072H03 | 1769              | 141-166-176   | 192-198       | 231-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)         |
| I072H07 | 1770              | 137-159-172   | 188-194       | 227-236       | 1-26-35       | 50-66         | 99-110        | AGTSLMNYGMDV (SEQ ID NO: 3070)             |
| I073A02 | 1771              | 141-164-174   | 190-196       | 229-237       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | GPYDILTYRDAFDI (SEQ ID NO: 2998)           |
| I073A03 | 1772              | 142-164-177   | 193-199       | 232-241       | 1-26-35       | 50-66         | 99-115        | THYDILTYTADAFDI (SEQ ID NO: 3019)          |
| I073A04 | 1773              | 148-170-183   | 199-205       | 238-247       | 1-26-35       | 50-66         | 99-121        | VQMDSEYDLLTGIM/GPYFYF DY (SEQ ID NO: 2132) |
| I073A05 | 1774              | 141-163-176   | 192-198       | 231-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)         |
| I073A06 | 1775              | 141-163-176   | 192-198       | 231-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)         |
| I073A09 | 1776              | 141-163-176   | 192-198       | 231-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)         |
| I073A10 | 1777              | 145-167-177   | 193-199       | 232-242       | 1-26-35       | 50-66         | 99-119        | GDFGDYDILTYGYYPVYGMVDV (SEQ ID NO: 3082)   |
| I073A11 | 1778              | 141-164-174   | 190-196       | 229-237       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | SYDILTYGYPFMGMDV (SEQ ID NO: 3004)         |
| I073B02 | 1779              | 144-166-179   | 195-201       | 234-243       | 1-26-35       | 50-66         | 99-117        | DLWYDILTYGLDDAFDI (SEQ ID NO: 2999)        |
| I073B05 | 1780              | 144-166-179   | 195-201       | 234-243       | 1-26-35       | 50-66         | 99-117        | DLWYDILTYGLDDAFDI (SEQ ID NO: 2999)        |
| I073B06 | 1781              | 138-160-170   | 186-192       | 225-235       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | SRDLLFPHYGMDV (SEQ ID NO: 2133)            |
| I073B07 | 1782              | 138-160-173   | 189-195       | 228-237       | 1-26-35       | 50-66         | 99-111        | TRMDVLTTRYYSDF (SEQ ID NO: 2750)           |
| I073B08 | 1783              | 141-163-176   | 192-198       | 231-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)         |
| I073B11 | 1784              | 141-163-176   | 192-198       | 231-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)         |
| I073C01 | 1785              | 140-162-172   | 188-194       | 227-237       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | GYHDTLTSYNNWFDV (SEQ ID NO: 3006)          |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)             |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------------------|
| I073C02 | 1786              | 147 - 169 - 179 | 195 - 201     | 234 - 244     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 121      | AQMDSEYDLLTGINVGPYYF<br>DY (SEQ ID NO: 3076) |
| I073C04 | 1787              | 142 - 164 - 177 | 193 - 199     | 232 - 241     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)            |
| I073C07 | 1788              | 133 - 155 - 165 | 181 - 187     | 220 - 230     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 107      | GMGDHYMDV (SEQ ID NO: 3008)                  |
| I073C08 | 1789              | 142 - 164 - 177 | 193 - 199     | 232 - 241     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | EMGYDILTYLNYMDV (SEQ ID NO: 2862)            |
| I073C09 | 1790              | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | QHYDILTYGSEQPFDI (SEQ ID NO: 3022)           |
| I073C11 | 1791              | 146 - 168 - 181 | 197 - 203     | 236 - 245     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 101 - 119     | FNPTYDILTYIGGYFQH<br>(SEQ ID NO: 2155)       |
| I073C12 | 1792              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)            |
| I073D01 | 1793              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)            |
| I073D03 | 1794              | 135 - 157 - 169 | 185 - 191     | 224 - 234     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 108      | GMGDHYGMDV (SEQ ID NO: 2161)                 |
| I073D06 | 1795              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)            |
| I073D08 | 1796              | 144 - 166 - 179 | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | EVRNYDLLTRSYLAGPLDN<br>(SEQ ID NO: 2751)     |
| I073D10 | 1797              | 140 - 162 - 175 | 191 - 197     | 230 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 101 - 113     | QYDILTYELDI (SEQ ID NO: 3073)                |
| I073D11 | 1798              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)            |
| I073E01 | 1799              | 148 - 170 - 183 | 199 - 205     | 238 - 247     | 1 - 26 - 37   | 52 - 69       | 102 - 121     | EGAHYDILTGHNYYHYGMDV<br>(SEQ ID NO: 2747)    |
| I073E02 | 1800              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)            |
| I073E03 | 1801              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSLDGFDI (SEQ ID NO: 3003)           |
| I073E05 | 1802              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | QHYDILTYGSEQPFDI (SEQ ID NO: 3022)           |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)     |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------------------------------|
| I073E06 | 1803              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)   |
| I073E08 | 1804              | 140 - 162 - 175 | 191 - 197     | 230 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | ENYDFLTGYYGAFDI (SEQ ID NO: 2772)    |
| I073F01 | 1805              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)   |
| I073F02 | 1806              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)   |
| I073F03 | 1807              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)   |
| I073F05 | 1808              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)   |
| I073F07 | 1809              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | GEYDILTGYPWYFDL (SEQ ID NO: 3023)    |
| I073F09 | 1810              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)   |
| I073F11 | 1811              | 141 - 163 - 176 | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)   |
| I073F12 | 1812              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)   |
| I073G03 | 1813              | 143 - 165 - 178 | 194 - 200     | 233 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 116      | DGSYDILTGYYIDNYMDV (SEQ ID NO: 2154) |
| I073G04 | 1814              | 143 - 165 - 178 | 194 - 200     | 233 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 98 - 116      | GEGGYDILTYLRGYGMDV (SEQ ID NO: 3037) |
| I073G05 | 1815              | 135 - 157 - 169 | 185 - 191     | 224 - 234     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 108      | GMGDHYGMDV (SEQ ID NO: 2161)         |
| I073G06 | 1816              | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ATYDPLTGYSFDGFDI (SEQ ID NO: 2153)   |
| I073G07 | 1817              | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | GSYYDILTGISLGMVDV (SEQ ID NO: 3063)  |
| I073G08 | 1818              | 138 - 160 - 170 | 186 - 192     | 225 - 235     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | SRDLLLPHYGMDV (SEQ ID NO: 2133)      |
| I073G09 | 1819              | 145 - 167 - 180 | 196 - 202     | 235 - 244     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 118      | DRGHYDILTYIEPFGFDY (SEQ ID NO: 3061) |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |           |                                              |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|-----------|----------------------------------------------|
| I073G10 | 1820              | 135 - 245     | 157 - 170     | 186 - 192     | 225 - 234     | 1 - 119       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 108  | GPGVIGNYDY (SEQ ID NO: 2749)                 |
| I073G12 | 1821              | 142 - 252     | 164 - 177     | 193 - 199     | 232 - 241     | 1 - 126       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 101 - 115 | GGMIRAREYYYYMDV (SEQ ID NO: 3083)            |
| I073H01 | 1822              | 141 - 251     | 163 - 176     | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114  | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)            |
| I073H03 | 1823              | 140 - 248     | 162 - 172     | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114  | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)            |
| I073H05 | 1824              | 141 - 251     | 163 - 176     | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114  | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)            |
| I073H06 | 1825              | 141 - 251     | 163 - 176     | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114  | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)            |
| I073H07 | 1826              | 137 - 245     | 159 - 169     | 185 - 191     | 224 - 234     | 1 - 122       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 111  | TYDILTYFYDY (SEQ ID NO: 3056)                |
| I073H08 | 1827              | 141 - 251     | 163 - 176     | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114  | ATYDPLTGYSFDFDI (SEQ ID NO: 2153)            |
| I074A05 | 1828              | 144 - 255     | 166 - 179     | 195 - 201     | 234 - 244     | 1 - 127       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 116  | LPPYDMLTGYVGGMDV (SEQ ID NO: 3050)           |
| I074A06 | 1829              | 145 - 253     | 167 - 177     | 193 - 199     | 232 - 242     | 1 - 127       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 116  | AKPYTDFSRGSDADFV (SEQ ID NO: 3065)           |
| I074B03 | 1830              | 134 - 242     | 156 - 166     | 182 - 188     | 221 - 231     | 1 - 117       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 106  | DQGRYLDL (SEQ ID NO: 2175)                   |
| I074B11 | 1831              | 140 - 251     | 162 - 175     | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 123       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 112  | RYGDPFYYYMNV (SEQ ID NO: 2755)               |
| I074C07 | 1832              | 141 - 251     | 163 - 175     | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 124       | 26 - 34       | 49 - 65                          | 98 - 113  | ELGLSIVGATTGALDM (SEQ ID NO: 2174)           |
| I074D03 | 1833              | 143 - 251     | 166 - 175     | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114  | GGYDILTQYPAEFFHP (SEQ ID NO: 2764)           |
| I074D04 | 1834              | 134 - 246     | 156 - 169     | 185 - 191     | 224 - 235     | 1 - 117       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 106  | DQGRYLDL (SEQ ID NO: 2175)                   |
| I074D05 | 1835              | 145 - 253     | 167 - 177     | 193 - 199     | 232 - 242     | 1 - 127       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 116  | DRYYDILTKGDYYYGMDV (SEQ ID NO: 3060)         |
| I074D07 | 1836              | 151 - 262     | 173 - 186     | 202 - 208     | 241 - 251     | 1 - 134       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 123  | VQGETYYDILTYVWGPKRDLY GMDV (SEQ ID NO: 3069) |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)     |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------------------------------|
| I074D08 | 1837              | 141-163-175   | 191-197       | 230-240       | 1-26-34       | 49-65         | 98-113        | ELGLSIVATTGALDM(SEQ ID NO: 2990)     |
| I074D11 | 1838              | 139-161-174   | 190-196       | 229-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-111        | ESEGGDYTNPFY (SEQ ID NO: 2991)       |
| I074E05 | 1839              | 134-155-169   | 185-191       | 224-234       | 1-26-35       | 50-66         | 99-106        | DQGRYLDL (SEQ ID NO: 2175)           |
| I074E07 | 1840              | 141-163-175   | 191-197       | 230-240       | 1-26-34       | 49-65         | 98-113        | ELGLSIVGATTGALDM(SEQ ID NO: 2174)    |
| I074E09 | 1841              | 147-168-182   | 198-204       | 237-247       | 1-26-35       | 50-68         | 101-119       | DPGNYDILTYYYGYGMDV (SEQ ID NO: 2935) |
| I074E11 | 1842              | 138-160-170   | 186-192       | 225-233       | 1-26-35       | 50-66         | 99-110        | VRLPHHHYFMAV (SEQ ID NO: 3075)       |
| I074H05 | 1843              | 144-166-178   | 194-200       | 233-243       | 1-26-35       | 50-66         | 99-115        | ESSTVNPYYFYGMDV (SEQ ID NO: 3025)    |
| I075A03 | 1844              | 135-158-168   | 184-190       | 223-231       | 1-26-35       | 50-66         | 99-106        | DQGRYLDL (SEQ ID NO: 2175)           |
| I075A10 | 1845              | 135-157-169   | 185-191       | 224-233       | 1-26-35       | 50-66         | 99-106        | DQGRYLDL (SEQ ID NO: 2175)           |
| I075B07 | 1846              | 144-166-178   | 194-200       | 233-243       | 1-26-35       | 50-66         | 99-116        | SPEGDYQLSSNYNWLDP (SEQ ID NO: 3011)  |
| I075D11 | 1847              | 134-156-169   | 185-191       | 224-235       | 1-26-36       | 51-66         | 99-106        | GKEGYNDN(SEQ ID NO: 3089)            |
| I075D12 | 1848              | 145-167-177   | 193-199       | 232-242       | 1-26-35       | 50-66         | 99-116        | GSGYDLLTYFTGSPLDY (SEQ ID NO: 2766)  |
| I075G02 | 1849              | 144-166-179   | 195-201       | 234-244       | 1-26-35       | 50-66         | 99-116        | SPEGDYQLSSNYNWLDP (SEQ ID NO: 3011)  |
| I075G09 | 1850              | 143-166-177   | 193-199       | 232-242       | 1-26-35       | 50-66         | 99-115        | MGHYDILTYRHYGMDV(SEQ ID NO: 2831)    |
| I075G10 | 1851              | 140-162-174   | 190-196       | 229-239       | 1-26-35       | 50-66         | 99-111        | GNYDILTYPHDL (SEQ ID NO: 3086)       |
| I075H05 | 1852              | 142-164-176   | 192-198       | 231-241       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | SYDILTYHTPLDY (SEQ ID NO: 2853)      |
| I075H07 | 1853              | 145-167-177   | 193-199       | 232-242       | 1-26-35       | 50-66         | 99-116        | GSGYDLLTYFTGSPLDY (SEQ ID NO: 2766)  |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)    |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------------------------------|
| I076A11 | 1854              | 142-164-177   | 193-199       | 232-243       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | DDRDILTNYLEYFQH(SEQ ID NO: 2868)    |
| I076A12 | 1855              | 144-166-178   | 194-200       | 233-246       | 1-26-35       | 50-66         | 99-116        | GSYDVLTYFTGSPDY (SEQ ID NO: 3057)   |
| I076B06 | 1856              | 142-164-174   | 190-196       | 229-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-113        | GRYDILTYFTSFY (SEQ ID NO: 3066)     |
| I076B10 | 1857              | 142-164-177   | 193-199       | 232-243       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | DDRDILTNYLEYFQH(SEQ ID NO: 2868)    |
| I076B12 | 1858              | 145-167-177   | 193-199       | 232-242       | 1-26-35       | 50-66         | 99-116        | GTGYDILTYMGSAFDQ (SEQ ID NO: 2800)  |
| I076C06 | 1859              | 143-166-177   | 193-199       | 232-242       | 1-26-35       | 50-66         | 99-115        | MGHYDILTYRHYGMDV (SEQ ID NO: 2831)  |
| I076C11 | 1860              | 134-156-168   | 184-190       | 223-234       | 1-26-35       | 50-66         | 99-106        | DQGRYLDL (SEQ ID NO: 2175)          |
| I076D06 | 1861              | 141-163-176   | 192-198       | 231-241       | 1-26-34       | 49-65         | 98-113        | ELGLSIVGATTGALDM(SEQ ID NO: 2174)   |
| I076E05 | 1862              | 144-166-179   | 195-201       | 234-244       | 1-26-35       | 50-66         | 99-116        | GTGYDILTYMGSAFDQ (SEQ ID NO: 2800)  |
| I076E08 | 1863              | 135-157-167   | 183-189       | 222-232       | 1-26-35       | 50-66         | 99-106        | DQGRYLDL (SEQ ID NO: 2175)          |
| I076F06 | 1864              | 134-156-169   | 185-191       | 224-234       | 1-26-36       | 51-66         | 99-106        | RDVQGAPY (SEQ ID NO: 3088)          |
| I076G01 | 1865              | 144-166-178   | 194-200       | 233-243       | 1-26-35       | 50-66         | 99-116        | VEGVYDILTYSFDAFDI (SEQ ID NO: 3078) |
| I076H01 | 1866              | 146-168-178   | 194-200       | 233-243       | 1-26-35       | 50-66         | 99-117        | EQGYDILTYPEGGFDP (SEQ ID NO: 2834)  |
| I076H03 | 1867              | 142-164-174   | 190-196       | 229-239       | 1-26-34       | 49-66         | 98-113        | ELGLSIVGATTGALDM(SEQ ID NO: 2174)   |
| I077B05 | 1868              | 147-169-182   | 198-204       | 237-246       | 1-26-37       | 52-69         | 102-120       | DKSYYDILTYYYYGMDV (SEQ ID NO: 3052) |
| I077C10 | 1869              | 141-163-176   | 192-198       | 231-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | MEYDILTYGGYFDY(SEQ ID NO: 2179)     |
| I077D01 | 1870              | 141-163-176   | 192-198       | 231-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | MEYDILTYGGYFDY(SEQ ID NO: 2179)     |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |          |                                      |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|----------|--------------------------------------|
| I077D04 | 1871              | 140 - 248     | 162 - 172     | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | MEYDILTGYYGGYFDY(SEQID NO: 2179)     |
| I077D11 | 1872              | 141 - 251     | 163 - 176     | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | MEYDILTGYYGGYFDY(SEQID NO: 2179)     |
| I077D12 | 1873              | 139 - 247     | 161 - 171     | 187 - 193     | 226 - 236     | 1 - 124       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 113 | EKYDILTGYYDAFDI (SEQ ID NO: 3046)    |
| I077E01 | 1874              | 142 - 252     | 164 - 177     | 193 - 199     | 232 - 241     | 1 - 126       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 115 | EMGYDILTGYYLNYMDV (SEQ ID NO: 2862)  |
| I077E03 | 1875              | 142 - 252     | 164 - 177     | 193 - 199     | 232 - 241     | 1 - 126       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 115 | EMGYDILTGYYLNYMDV (SEQ ID NO: 2862)  |
| I077E08 | 1876              | 141 - 248     | 164 - 174     | 190 - 196     | 229 - 237     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | MEYDILTGYYGGYFDY(SEQID NO: 2179)     |
| I077F05 | 1877              | 140 - 248     | 162 - 172     | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | MEYDILTGYYGGYFDY(SEQID NO: 2179)     |
| I077G06 | 1878              | 141 - 251     | 163 - 176     | 192 - 198     | 231 - 240     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | MEYDILTGYYGGYFDY(SEQID NO: 2179)     |
| I077H02 | 1879              | 141 - 248     | 164 - 174     | 190 - 196     | 229 - 237     | 1 - 125       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 114 | MEYDILTGYYGGYFDY(SEQID NO: 2179)     |
| I078B05 | 1880              | 143 - 253     | 165 - 178     | 194 - 200     | 233 - 242     | 1 - 127       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 116 | ESHYDILTGYYSNPSFDI (SEQ ID NO: 2994) |
| I079E02 | 1881              | 137 - 244     | 160 - 170     | 186 - 192     | 225 - 233     | 1 - 121       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 110 | DSGSYYDAFDI (SEQ ID NO: 2194)        |
| I079F11 | 1882              | 132 - 239     | 155 - 165     | 181 - 187     | 220 - 228     | 1 - 116       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 105 | TGSGFDY (SEQ ID NO: 2192)            |
| I082G02 | 1883              | 136 - 243     | 159 - 169     | 185 - 191     | 224 - 232     | 1 - 120       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 109 | DGYRTNDALDI (SEQ ID NO: 2191)        |
| I082H08 | 1884              | 132 - 242     | 154 - 167     | 183 - 189     | 222 - 231     | 1 - 115       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 104 | DWDMDV (SEQ ID NO: 2193)             |
| I069D03 | 1885              | 137 - 247     | 159 - 172     | 188 - 194     | 227 - 236     | 1 - 120       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 109 | DNGGGTIGFDY (SEQ ID NO: 2195)        |
| I079B05 | 1886              | 130 - 240     | 152 - 165     | 181 - 187     | 220 - 229     | 1 - 114       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 103 | FVLDDY (SEQ ID NO: 2210)             |
| I079B12 | 1887              | 134 - 241     | 157 - 167     | 183 - 189     | 222 - 230     | 1 - 118       | 26 - 35       | 50 - 66                          | 99 - 107 | WTSSGAFDI(SEQ ID NO: 2205)           |



(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |        |                                     |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|--------|-------------------------------------|
| I079C01 | 1888              | 131-241       | 153-166       | 182-188       | 221-230       | 1-115         | 26-35         | 50-66                            | 99-104 | DWDMDV (SEQ ID NO: 2193)            |
| I079F06 | 1889              | 134-241       | 157-167       | 183-189       | 222-230       | 1-118         | 26-35         | 50-66                            | 99-107 | DNLHAAFDI (SEQ ID NO: 2202)         |
| I079F08 | 1890              | 138-248       | 160-172       | 188-194       | 227-237       | 1-122         | 26-35         | 50-66                            | 99-111 | YYYHSSGSDAFDI (SEQ ID NO: 2206)     |
| I080A03 | 1891              | 139-249       | 161-173       | 189-195       | 228-238       | 1-122         | 26-35         | 50-66                            | 99-111 | VGKAAAVDNFY (SEQ ID NO: 2197)       |
| I080A08 | 1892              | 136-247       | 158-171       | 187-193       | 226-236       | 1-119         | 26-35         | 50-66                            | 99-108 | VHSTGYAFEN (SEQ ID NO: 2200)        |
| I080B01 | 1893              | 144-254       | 166-178       | 194-200       | 233-243       | 1-126         | 26-35         | 50-66                            | 99-115 | EYSGYHYVEGGSYAMDV (SEQ ID NO: 2201) |
| I080D03 | 1894              | 139-249       | 161-173       | 189-195       | 228-238       | 1-122         | 26-35         | 50-66                            | 99-111 | VGKAAAVDNFY (SEQ ID NO: 2197)       |
| I080E05 | 1895              | 142-253       | 164-177       | 193-199       | 232-242       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114 | EGGGDAYDVAPYYFDY (SEQ ID NO: 2204)  |
| I080G07 | 1896              | 138-245       | 161-172       | 188-194       | 227-234       | 1-120         | 26-35         | 50-66                            | 99-109 | EGPGYYGMDV (SEQ ID NO: 2209)        |
| I080G09 | 1897              | 137-249       | 159-172       | 188-194       | 227-238       | 1-120         | 26-35         | 50-66                            | 99-109 | DNGGGTIGFDY (SEQ ID NO: 2195)       |
| I082A05 | 1898              | 131-240       | 153-165       | 181-187       | 220-229       | 1-115         | 26-35         | 50-66                            | 99-104 | DLDFDY (SEQ ID NO: 2208)            |
| I082B08 | 1899              | 137-247       | 159-171       | 187-193       | 226-236       | 1-121         | 26-35         | 50-66                            | 99-110 | DLGIAGTIYFDY (SEQ ID NO: 2207)      |
| I082C03 | 1900              | 138-245       | 161-171       | 187-193       | 226-234       | 1-122         | 26-35         | 50-66                            | 99-111 | DASRDIVVLPLAI (SEQ ID NO: 2198)     |
| I082D07 | 1901              | 134-241       | 157-167       | 183-189       | 222-230       | 1-118         | 26-35         | 50-66                            | 99-107 | WTSSGAFDI (SEQ ID NO: 2205)         |
| I082G01 | 1902              | 138-245       | 161-171       | 187-193       | 226-234       | 1-122         | 26-35         | 50-66                            | 99-111 | DRGSGWPNWYFDL (SEQ ID NO: 2212)     |
| I083B12 | 1903              | 139-247       | 161-171       | 187-193       | 226-236       | 1-121         | 26-35         | 50-66                            | 99-110 | ESGAGGYDDY (SEQ ID NO: 2196)        |
| I083G03 | 1904              | 139-249       | 161-173       | 189-195       | 228-238       | 1-122         | 26-35         | 50-66                            | 99-111 | VGKAAAVDNFY (SEQ ID NO: 2197)       |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)        |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------------------------------|
| I084A01 | 1905              | 152 - 164     | 180 - 186     | 219 - 229     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)                 |
|         | 240               |               |               |               | 114           |               |               |                                         |
| I084B02 | 1906              | 153 - 163     | 179 - 185     | 218 - 226     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)                 |
|         | 237               |               |               |               | 114           |               |               |                                         |
| I084C04 | 1907              | 152 - 162     | 178 - 184     | 217 - 227     | 1 - 25 - 34   | 49 - 65       | 98 - 104      | NLWGLDY (SEQ ID NO: 2199)               |
|         | 238               |               |               |               | 115           |               |               |                                         |
| I084C11 | 1908              | 156 - 169     | 185 - 191     | 224 - 233     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 107      | GNAWGAFDI (SEQ ID NO: 2211)             |
|         | 244               |               |               |               | 118           |               |               |                                         |
| I079A01 | 1909              | 155 - 168     | 184 - 190     | 223 - 232     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 107      | EGVAAGEDY (SEQ ID NO: 3123)             |
|         | 243               |               |               |               | 118           |               |               |                                         |
| I079A03 | 1910              | 155 - 169     | 185 - 191     | 224 - 233     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 107      | GGMDWDFDY (SEQ ID NO: 3183)             |
|         | 244               |               |               |               | 118           |               |               |                                         |
| I079A04 | 1911              | 155 - 165     | 181 - 187     | 220 - 230     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 107      | VDSSGYAYY (SEQ ID NO: 3213)             |
|         | 241               |               |               |               | 118           |               |               |                                         |
| I079A06 | 1912              | 154 - 164     | 180 - 186     | 219 - 229     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 106      | DAAVTAEG (SEQ ID NO: 3142)              |
|         | 240               |               |               |               | 117           |               |               |                                         |
| I079A07 | 1913              | 158 - 170     | 186 - 192     | 225 - 235     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 109      | GSNYSPDAFDI (SEQ ID NO: 3112)           |
|         | 246               |               |               |               | 120           |               |               |                                         |
| I079A10 | 1914              | 168 - 179     | 195 - 201     | 234 - 244     | 1 - 26 - 35   | 50 - 68       | 101 - 121     | LPPDLRYCDGGICPGFDWLGP (SEQ ID NO: 3163) |
|         | 255               |               |               |               | 132           |               |               |                                         |
| I079A11 | 1915              | 158 - 168     | 184 - 190     | 223 - 231     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 108      | GPSYYMAY (SEQ ID NO: 3114)              |
|         | 242               |               |               |               | 119           |               |               |                                         |
| I079B02 | 1916              | 155 - 168     | 184 - 190     | 223 - 232     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 107      | EGVAAGEDY (SEQ ID NO: 3123)             |
|         | 243               |               |               |               | 118           |               |               |                                         |
| I079B03 | 1917              | 158 - 170     | 186 - 192     | 225 - 235     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 109      | GSNYSPDAFDI (SEQ ID NO: 3112)           |
|         | 246               |               |               |               | 120           |               |               |                                         |
| I079B04 | 1918              | 152 - 165     | 181 - 187     | 220 - 229     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | LLSDY (SEQ ID NO: 3168)                 |
|         | 240               |               |               |               | 114           |               |               |                                         |
| I079B07 | 1919              | 159 - 169     | 185 - 191     | 224 - 234     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 111      | DLSGYFSRYFDY (SEQ ID NO: 3193)          |
|         | 245               |               |               |               | 122           |               |               |                                         |
| I079B09 | 1920              | 162 - 172     | 188 - 194     | 227 - 235     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | VEWEDIW/GSAFDI (SEQ ID NO: 3128)        |
|         | 246               |               |               |               | 123           |               |               |                                         |
| I079C02 | 1921              | 167 - 177     | 193 - 199     | 232 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | VTSLYSSSSGGYYGGMDV (SEQ ID NO: 3145)    |
|         | 251               |               |               |               | 128           |               |               |                                         |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)        |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------------------------------|
| I079C04 | 1922              | 132 - 239     | 181 - 187     | 220 - 228     | 1 - 116       | 50 - 66       | 99 - 105      | GWRGVVDY (SEQ ID NO: 3195)              |
| I079C05 | 1923              | 140 - 247     | 189 - 195     | 228 - 236     | 1 - 124       | 50 - 66       | 99 - 113      | AGNPRSGSLVYFDY (SEQ ID NO: 3225)        |
| I079C07 | 1924              | 136 - 244     | 184 - 190     | 223 - 233     | 1 - 121       | 50 - 66       | 99 - 110      | GLDVYAIYGLDV (SEQ ID NO: 3176)          |
| I079D01 | 1925              | 144 - 254     | 195 - 201     | 234 - 243     | 1 - 128       | 50 - 66       | 99 - 117      | EVRNYDLLTRSYLAGPLDN (SEQ ID NO: 2751)   |
| I079D02 | 1926              | 135 - 245     | 185 - 191     | 224 - 234     | 1 - 119       | 50 - 66       | 99 - 108      | EIGWEGAFDI (SEQ ID NO: 3178)            |
| I079D04 | 1927              | 133 - 243     | 183 - 189     | 222 - 232     | 1 - 117       | 50 - 66       | 99 - 106      | VRPGLMDV (SEQ ID NO: 3132)              |
| I079D06 | 1928              | 137 - 247     | 187 - 193     | 226 - 236     | 1 - 121       | 50 - 66       | 99 - 110      | EAYTSSWAEFDF (SEQ ID NO: 3190)          |
| I079D07 | 1929              | 135 - 243     | 183 - 189     | 222 - 232     | 1 - 120       | 50 - 66       | 99 - 109      | NITPLAMV/GDF (SEQ ID NO: 3146)          |
| I079D08 | 1930              | 130 - 240     | 181 - 187     | 220 - 229     | 1 - 114       | 50 - 66       | 99 - 103      | LIEDF (SEQ ID NO: 3161)                 |
| I079D09 | 1931              | 130 - 238     | 178 - 184     | 217 - 227     | 1 - 115       | 50 - 66       | 99 - 104      | DSGSPD (SEQ ID NO: 3108)                |
| I079D11 | 1932              | 134 - 241     | 183 - 189     | 222 - 230     | 1 - 118       | 50 - 66       | 99 - 107      | EGVAAGEDY (SEQ ID NO: 3123)             |
| I079E06 | 1933              | 136 - 244     | 184 - 190     | 223 - 233     | 1 - 120       | 50 - 66       | 99 - 109      | EKRGSRRVFDI (SEQ ID NO: 3093)           |
| I079E08 | 1934              | 137 - 247     | 187 - 193     | 226 - 236     | 1 - 121       | 50 - 66       | 99 - 110      | EAYASSWAEFDF (SEQ ID NO: 3189)          |
| I079E11 | 1935              | 136 - 243     | 185 - 191     | 224 - 232     | 1 - 120       | 50 - 66       | 99 - 109      | PYGSGSYAFDI (SEQ ID NO: 3185)           |
| I079E12 | 1936              | 143 - 253     | 193 - 199     | 232 - 242     | 1 - 127       | 50 - 66       | 99 - 116      | ARDYYDSSGGYVPDAFDI (SEQ ID NO: 3107)    |
| I079F01 | 1937              | 132 - 241     | 180 - 186     | 219 - 230     | 1 - 117       | 50 - 66       | 99 - 106      | GHFYGMIDV (SEQ ID NO: 3098)             |
| I079F02 | 1938              | 147 - 253     | 195 - 201     | 234 - 242     | 1 - 132       | 50 - 68       | 101 - 121     | LPPDLRYCDGGMCSGFDWLGP (SEQ ID NO: 3219) |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)   |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------------------------------|
| I079F03 | 139-247           | 161-171       | 187-193       | 226-236       | 1-26-35       | 50-66         | 99-113        | ESLLTEEYCGSDCY (SEQ ID NO: 3115)   |
| I079F04 | 135-243           | 157-167       | 183-189       | 222-232       | 1-26-35       | 50-66         | 99-109        | NSAPPAPSM DV (SEQ ID NO: 3099)     |
| I079F09 | 129-237           | 151-161       | 177-183       | 216-226       | 1-26-35       | 50-66         | 99-103        | RYDY (SEQ ID NO: 3139)             |
| I079F10 | 135-243           | 157-167       | 183-189       | 222-232       | 1-26-35       | 50-66         | 99-109        | NITPLAMV/GDF (SEQ ID NO: 3146)     |
| I079F12 | 136-243           | 159-169       | 185-191       | 224-232       | 1-26-35       | 50-66         | 99-109        | ADYSNDYYMDV (SEQ ID NO: 3166)      |
| I079G02 | 135-243           | 157-167       | 183-189       | 222-232       | 1-26-35       | 50-66         | 99-109        | NITPLAMV/GDF (SEQ ID NO: 3146)     |
| I079G05 | 136-243           | 159-169       | 185-191       | 224-232       | 1-26-35       | 50-66         | 99-109        | FPLESYYMDV (SEQ ID NO: 3124)       |
| I079G06 | 135-245           | 157-170       | 186-192       | 225-234       | 1-26-35       | 50-66         | 99-108        | GNSFGR TLDY (SEQ ID NO: 3158)      |
| I079H05 | 135-243           | 157-167       | 183-189       | 222-232       | 1-26-35       | 50-66         | 99-109        | DVPPPDGYLEV (SEQ ID NO: 3192)      |
| I079H06 | 134-241           | 157-167       | 183-189       | 222-230       | 1-26-35       | 50-66         | 99-107        | ASYPVPFDY (SEQ ID NO: 3171)        |
| I080A01 | 132-242           | 154-166       | 182-188       | 221-231       | 1-26-35       | 50-66         | 99-104        | GGWLDD (SEQ ID NO: 3210)           |
| I080A02 | 134-245           | 155-169       | 185-191       | 224-234       | 1-26-35       | 50-66         | 99-106        | EHSSFDY (SEQ ID NO: 3111)          |
| I080A05 | 142-253           | 164-177       | 193-199       | 232-242       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | EGEGDGYNVAPYYFDY (SEQ ID NO: 3160) |
| I080A06 | 143-250           | 166-176       | 192-198       | 231-239       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | EAGGSGSYHFSFPFDY (SEQ ID NO: 3188) |
| I080A07 | 136-247           | 158-171       | 187-193       | 226-236       | 1-26-35       | 50-66         | 99-108        | TGIWGYFDY (SEQ ID NO: 3175)        |
| I080A10 | 142-252           | 164-176       | 192-198       | 231-241       | 1-26-35       | 50-66         | 99-114        | DGNLNYDGSTDYGMDV (SEQ ID NO: 3140) |
| I080B02 | 140-248           | 162-172       | 188-194       | 227-237       | 1-26-35       | 50-66         | 99-111        | LGRNYTSSWSLDY (SEQ ID NO: 3181)    |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)      |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------------------------------|
| I080B03 | 1956              | 139 - 249     | 189 - 195     | 228 - 238     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 111      | VGGYSSLTGLTDV (SEQ ID NO: 3096)       |
| I080B05 | 1957              | 139 - 249     | 189 - 195     | 228 - 238     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 110      | LGVARGREAFDL (SEQ ID NO: 3206)        |
| I080B06 | 1958              | 143 - 254     | 193 - 199     | 232 - 243     | 26 - 37       | 52 - 69       | 102 - 115     | AVRSPGYYYMDV (SEQ ID NO: 3125)        |
| I080B07 | 1959              | 135 - 243     | 183 - 189     | 222 - 232     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 106      | GRKPLFDY (SEQ ID NO: 3141)            |
| I080B08 | 1960              | 137 - 248     | 188 - 194     | 227 - 237     | 26 - 37       | 52 - 67       | 100 - 109     | KQRREKYFDY (SEQ ID NO: 3100)          |
| I080B09 | 1961              | 143 - 254     | 194 - 200     | 233 - 243     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 115      | EKAIIETTSGEADPFDI (SEQ ID NO: 3151)   |
| I080B10 | 1962              | 139 - 249     | 189 - 195     | 228 - 238     | 26 - 37       | 52 - 67       | 100 - 111     | RPALRSLWYFDL (SEQ ID NO: 3102)        |
| I080B11 | 1963              | 138 - 248     | 188 - 194     | 227 - 237     | 26 - 35       | 50 - 68       | 101 - 110     | LHCTGGSCGF (SEQ ID NO: 3186)          |
| I080B12 | 1964              | 141 - 253     | 195 - 201     | 234 - 242     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 112      | NPYYDSSEGFFDY (SEQ ID NO: 3109)       |
| I080C03 | 1965              | 140 - 248     | 188 - 194     | 227 - 237     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 111      | SGRQAYYYGMDV (SEQ ID NO: 3091)        |
| I080C06 | 1966              | 146 - 254     | 194 - 200     | 233 - 243     | 26 - 36       | 51 - 66       | 99 - 117      | DYDGSYSSGDYYMDV (SEQ ID NO: 3227)     |
| I080C07 | 1967              | 145 - 256     | 196 - 202     | 235 - 245     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 117      | DSDLVVIPTAIQGRYYFDN (SEQ ID NO: 3113) |
| I080C08 | 1968              | 138 - 249     | 189 - 195     | 228 - 238     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 110      | GKRYSGWYFDI (SEQ ID NO: 3130)         |
| I080C10 | 1969              | 132 - 243     | 183 - 189     | 222 - 232     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 104      | DTPLDP (SEQ ID NO: 3094)              |
| I080C11 | 1970              | 138 - 249     | 189 - 195     | 228 - 238     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 110      | EGDPTDNDADFV (SEQ ID NO: 3155)        |
| I080C12 | 1971              | 139 - 249     | 189 - 195     | 228 - 238     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 111      | DGPTYARPYLDH (SEQ ID NO: 3153)        |
| I080D01 | 1972              | 138 - 245     | 187 - 193     | 226 - 234     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 109      | DGTKYDWGFDY (SEQ ID NO: 3220)         |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)    |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------------------------------|
| I080D02 | 1973              | 142 - 164 - 177 | 193 - 199     | 232 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 114      | ETFSHCSGGSCYPFDY (SEQ ID NO: 3212)  |
| I080D04 | 1974              | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 111      | SGRQAYYYGMDV (SEQ ID NO: 3091)      |
| I080D05 | 1975              | 138 - 160 - 170 | 186 - 192     | 225 - 235     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 109      | EFFGYVLT DY (SEQ ID NO: 3165)       |
| I080D08 | 1976              | 138 - 160 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 68       | 101 - 110     | LHCTGGSCGF (SEQ ID NO: 3186)        |
| I080D09 | 1977              | 139 - 161 - 174 | 190 - 196     | 229 - 239     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 111      | VDYTDYEMGA FEI (SEQ ID NO: 3187)    |
| I080D11 | 1978              | 136 - 160 - 171 | 187 - 193     | 226 - 236     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 108      | VGNFGYFEY (SEQ ID NO: 3196)         |
| I080D12 | 1979              | 137 - 160 - 170 | 185 - 191     | 224 - 234     | 1 - 26 - 35   | 50 - 68       | 101 - 108     | SSRNGGDY (SEQ ID NO: 3214)          |
| I080E01 | 1980              | 138 - 160 - 170 | 186 - 192     | 225 - 235     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 109      | DLRVAGRFDY (SEQ ID NO: 3164)        |
| I080E04 | 1981              | 137 - 160 - 171 | 187 - 193     | 226 - 236     | 1 - 26 - 37   | 52 - 67       | 100 - 109     | HDVYGDLFDY (SEQ ID NO: 3211)        |
| I080E06 | 1982              | 138 - 160 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 68       | 101 - 110     | LHCSGGSCGF (SEQ ID NO: 3221)        |
| I080E07 | 1983              | 143 - 165 - 178 | 194 - 200     | 233 - 243     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | EGSIVGATLTINDAFDI (SEQ ID NO: 3150) |
| I080E08 | 1984              | 138 - 160 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 110      | GKRYSGWYFDI (SEQ ID NO: 3130)       |
| I080E12 | 1985              | 132 - 154 - 166 | 182 - 188     | 221 - 231     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | DPFDY (SEQ ID NO: 3134)             |
| I080F04 | 1986              | 139 - 161 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 111      | DGPTYARPYLDH (SEQ ID NO: 3153)      |
| I080F05 | 1987              | 143 - 165 - 177 | 193 - 199     | 232 - 242     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | ESSGTLGEFSLELPFDY (SEQ ID NO: 3203) |
| I080F06 | 1988              | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 111      | LGRNYTSSWSLDY (SEQ ID NO: 3181)     |
| I080F08 | 1989              | 132 - 154 - 164 | 180 - 186     | 219 - 229     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | NAFDY (SEQ ID NO: 3121)             |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)     |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--------------------------------------|
| I080G03 | 1990              | 142-164-174   | 190-196       | 229-239       | 1-26-36       | 51-66         | 99-113        | GRGYSSSSSVYGMDI (SEQ ID NO: 3095)    |
| I080G04 | 1991              | 133-155-171   | 187-193       | 226-233       | 1-26-35       | 50-66         | 99-104        | VHSSGS (SEQ ID NO: 3216)             |
| I080G10 | 1992              | 145-167-177   | 193-199       | 232-241       | 1-26-35       | 50-66         | 99-116        | KRGDFGVIRLHHYGM DV (SEQ ID NO: 3136) |
| I080G11 | 1993              | 137-159-171   | 187-193       | 226-236       | 1-26-37       | 52-67         | 100-109       | HDVYGD L FDS (SEQ ID NO: 3205)       |
| I080H01 | 1994              | 142-164-176   | 192-198       | 231-241       | 1-26-37       | 52-67         | 100-113       | LRPDADYGDYGF DY (SEQ ID NO: 3218)    |
| I080H02 | 1995              | 140-162-172   | 188-194       | 227-237       | 1-26-35       | 50-66         | 99-112        | TSERGT YRQWDFDN (SEQ ID NO: 3204)    |
| I080H03 | 1996              | 136-158-170   | 186-192       | 225-235       | 1-26-35       | 50-66         | 99-108        | EAGEVA AIDY (SEQ ID NO: 3180)        |
| I080H04 | 1997              | 138-160-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-110        | GK RYSYGWYFDI (SEQ ID NO: 3130)      |
| I080H05 | 1998              | 137-159-171   | 187-193       | 226-236       | 1-26-37       | 52-67         | 100-109       | HDVYGD L FDS (SEQ ID NO: 3205)       |
| I080H06 | 1999              | 138-160-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-35       | 50-66         | 99-110        | GK RYSYGWYFDV (SEQ ID NO: 3217)      |
| I080H07 | 2000              | 138-160-172   | 188-194       | 227-237       | 1-26-35       | 50-68         | 101-110       | LHCTGGSCGF (SEQ ID NO: 3186)         |
| I080H08 | 2001              | 140-162-175   | 191-197       | 230-240       | 1-26-35       | 50-66         | 99-111        | ERGGRDGDYALDF (SEQ ID NO: 3148)      |
| I080H09 | 2002              | 141-163-173   | 189-195       | 228-238       | 1-26-36       | 51-66         | 99-112        | RTPDHNGDSGPPDY (SEQ ID NO: 3215)     |
| I081A01 | 2003              | 130-153-163   | 179-185       | 218-226       | 1-26-35       | 50-66         | 99-103        | DTT DY (SEQ ID NO: 2203)             |
| I081A03 | 2004              | 135-157-170   | 186-192       | 225-234       | 1-26-35       | 50-66         | 99-108        | ESLTGGAFDI (SEQ ID NO: 3117)         |
| I081A04 | 2005              | 130-153-163   | 179-185       | 218-226       | 1-26-35       | 50-66         | 99-103        | DTT DY (SEQ ID NO: 2203)             |
| I081A06 | 2006              | 129-151-161   | 177-183       | 216-226       | 1-26-35       | 50-66         | 99-103        | DTT DY (SEQ ID NO: 2203)             |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|
| I081A08 | 2007              | 130 - 152 - 164 | 180 - 186     | 219 - 229     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)          |
|         |                   | 240             |               |               | 114           |               |               |                                  |
| I081A09 | 2008              | 133 - 155 - 165 | 181 - 187     | 220 - 230     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 107      | GAGSRYFDL (SEQ ID NO: 3118)      |
|         |                   | 241             |               |               | 118           |               |               |                                  |
| I081A10 | 2009              | 133 - 155 - 168 | 184 - 190     | 223 - 232     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 106      | GGDRAFDI (SEQ ID NO: 3119)       |
|         |                   | 243             |               |               | 117           |               |               |                                  |
| I081B01 | 2010              | 129 - 151 - 161 | 177 - 183     | 216 - 225     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)          |
|         |                   | 236             |               |               | 114           |               |               |                                  |
| I081B04 | 2011              | 134 - 155 - 169 | 185 - 191     | 224 - 233     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 107      | GNAWGAFDI (SEQ ID NO: 2211)      |
|         |                   | 244             |               |               | 118           |               |               |                                  |
| I081B05 | 2012              | 133 - 155 - 168 | 184 - 190     | 223 - 232     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 106      | GGDRAFDI (SEQ ID NO: 3119)       |
|         |                   | 243             |               |               | 117           |               |               |                                  |
| I081B06 | 2013              | 132 - 154 - 164 | 180 - 186     | 219 - 229     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 106      | VKRYFDY (SEQ ID NO: 3179)        |
|         |                   | 240             |               |               | 117           |               |               |                                  |
| I081B07 | 2014              | 135 - 157 - 167 | 183 - 189     | 222 - 232     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 109      | ELTGANDAFDI (SEQ ID NO: 3104)    |
|         |                   | 243             |               |               | 120           |               |               |                                  |
| I081B08 | 2015              | 131 - 153 - 163 | 179 - 185     | 218 - 228     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 105      | RRYALDY (SEQ ID NO: 2920)        |
|         |                   | 239             |               |               | 116           |               |               |                                  |
| I081B09 | 2016              | 130 - 152 - 164 | 180 - 186     | 219 - 229     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)          |
|         |                   | 240             |               |               | 114           |               |               |                                  |
| I081B10 | 2017              | 130 - 153 - 163 | 179 - 185     | 218 - 226     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)          |
|         |                   | 237             |               |               | 114           |               |               |                                  |
| I081B11 | 2018              | 131 - 153 - 163 | 179 - 185     | 218 - 228     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 105      | GFALYKD (SEQ ID NO: 3169)        |
|         |                   | 239             |               |               | 116           |               |               |                                  |
| I081C07 | 2019              | 130 - 153 - 163 | 179 - 185     | 218 - 226     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)          |
|         |                   | 237             |               |               | 114           |               |               |                                  |
| I081C08 | 2020              | 130 - 153 - 163 | 179 - 185     | 218 - 226     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)          |
|         |                   | 237             |               |               | 114           |               |               |                                  |
| I081D04 | 2021              | 134 - 155 - 166 | 182 - 188     | 221 - 231     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 108      | EDLTGDAFDI (SEQ ID NO: 3103)     |
|         |                   | 242             |               |               | 119           |               |               |                                  |
| I081D06 | 2022              | 131 - 153 - 163 | 179 - 185     | 218 - 228     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 105      | GDAYFDY (SEQ ID NO: 3147)        |
|         |                   | 239             |               |               | 116           |               |               |                                  |
| I081D08 | 2023              | 131 - 153 - 163 | 179 - 185     | 218 - 228     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 105      | GDAYFDY (SEQ ID NO: 3147)        |
|         |                   | 239             |               |               | 116           |               |               |                                  |



(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)   |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|------------------------------------|
| I081D09 | 2024              | 130 - 152 - 162 | 178 - 184     | 217 - 227     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)            |
|         | 238               |                 |               |               | 114           |               |               |                                    |
| I081D10 | 2025              | 130 - 152 - 164 | 180 - 186     | 219 - 229     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)            |
|         | 240               |                 |               |               | 114           |               |               |                                    |
| I081D11 | 2026              | 134 - 155 - 169 | 185 - 191     | 224 - 233     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 107      | EGLLDAFDI (SEQ ID NO: 3200)        |
|         | 244               |                 |               |               | 118           |               |               |                                    |
| I081D12 | 2027              | 130 - 153 - 163 | 179 - 185     | 218 - 226     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)            |
|         | 237               |                 |               |               | 114           |               |               |                                    |
| I081E02 | 2028              | 130 - 153 - 163 | 179 - 185     | 218 - 226     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)            |
|         | 237               |                 |               |               | 114           |               |               |                                    |
| I081E03 | 2029              | 130 - 152 - 164 | 180 - 186     | 219 - 229     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)            |
|         | 240               |                 |               |               | 114           |               |               |                                    |
| I081E05 | 2030              | 130 - 152 - 164 | 180 - 186     | 219 - 229     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)            |
|         | 240               |                 |               |               | 114           |               |               |                                    |
| I081E06 | 2031              | 133 - 155 - 165 | 181 - 187     | 220 - 230     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 107      | VGYGKGDY (SEQ ID NO: 3137)         |
|         | 241               |                 |               |               | 118           |               |               |                                    |
| I081E07 | 2032              | 133 - 155 - 165 | 181 - 187     | 220 - 230     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 107      | GAGSRYFDL (SEQ ID NO: 3118)        |
|         | 241               |                 |               |               | 118           |               |               |                                    |
| I081E10 | 2033              | 141 - 163 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 115      | GLAPIVGGMTNDAFDI (SEQ ID NO: 3184) |
|         | 249               |                 |               |               | 126           |               |               |                                    |
| I081F01 | 2034              | 130 - 152 - 164 | 180 - 186     | 219 - 228     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)            |
|         | 239               |                 |               |               | 114           |               |               |                                    |
| I081F04 | 2035              | 131 - 153 - 163 | 179 - 185     | 218 - 228     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 105      | RLIRKAR (SEQ ID NO: 3170)          |
|         | 239               |                 |               |               | 116           |               |               |                                    |
| I081F05 | 2036              | 129 - 151 - 161 | 177 - 183     | 216 - 226     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)            |
|         | 237               |                 |               |               | 114           |               |               |                                    |
| I081F06 | 2037              | 134 - 156 - 169 | 185 - 191     | 224 - 233     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 107      | ERGNQAFDI (SEQ ID NO: 3156)        |
|         | 244               |                 |               |               | 118           |               |               |                                    |
| I081F07 | 2038              | 131 - 153 - 163 | 179 - 185     | 218 - 228     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 105      | RRYALDY (SEQ ID NO: 2920)          |
|         | 239               |                 |               |               | 116           |               |               |                                    |
| I081F11 | 2039              | 129 - 151 - 161 | 177 - 183     | 216 - 226     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)            |
|         | 237               |                 |               |               | 114           |               |               |                                    |
| I081G01 | 2040              | 130 - 153 - 163 | 179 - 185     | 218 - 226     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)            |
|         | 237               |                 |               |               | 114           |               |               |                                    |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|
| I081G04 | 2041              | 130 - 152 - 164 | 180 - 186     | 219 - 229     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)          |
|         | 240               |                 |               |               | 114           |               |               |                                  |
| I081G06 | 2042              | 135 - 157 - 170 | 186 - 192     | 225 - 234     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 108      | SRSPYDAFDI (SEQ ID NO: 3097)     |
|         | 245               |                 |               |               | 119           |               |               |                                  |
| I081G10 | 2043              | 130 - 153 - 163 | 179 - 185     | 218 - 226     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)          |
|         | 237               |                 |               |               | 114           |               |               |                                  |
| I081H02 | 2044              | 130 - 152 - 164 | 180 - 186     | 219 - 229     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)          |
|         | 240               |                 |               |               | 114           |               |               |                                  |
| I081H03 | 2045              | 130 - 152 - 164 | 180 - 186     | 219 - 229     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)          |
|         | 240               |                 |               |               | 114           |               |               |                                  |
| I081H04 | 2046              | 134 - 155 - 166 | 182 - 188     | 221 - 231     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 108      | SNWGGDAFDI (SEQ ID NO: 3202)     |
|         | 242               |                 |               |               | 119           |               |               |                                  |
| I081H06 | 2047              | 130 - 152 - 165 | 181 - 187     | 220 - 229     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | LAFDI (SEQ ID NO: 3174)          |
|         | 240               |                 |               |               | 114           |               |               |                                  |
| I081H08 | 2048              | 130 - 152 - 164 | 180 - 186     | 219 - 229     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)          |
|         | 240               |                 |               |               | 114           |               |               |                                  |
| I082A02 | 2049              | 139 - 161 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 112      | PAASSRGPKDAFDI (SEQ ID NO: 3129) |
|         | 249               |                 |               |               | 123           |               |               |                                  |
| I082A04 | 2050              | 130 - 152 - 165 | 181 - 187     | 220 - 229     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | LSGDS (SEQ ID NO: 3122)          |
|         | 240               |                 |               |               | 114           |               |               |                                  |
| I082A08 | 2051              | 134 - 156 - 168 | 184 - 190     | 223 - 232     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 107      | EGVAAGEDY (SEQ ID NO: 3123)      |
|         | 243               |                 |               |               | 118           |               |               |                                  |
| I082A11 | 2052              | 130 - 152 - 165 | 181 - 187     | 220 - 229     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | FVLDDY (SEQ ID NO: 2210)         |
|         | 240               |                 |               |               | 114           |               |               |                                  |
| I082B06 | 2053              | 131 - 154 - 164 | 180 - 186     | 219 - 227     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 104      | GNGKDV (SEQ ID NO: 3135)         |
|         | 238               |                 |               |               | 115           |               |               |                                  |
| I082B09 | 2054              | 134 - 157 - 167 | 183 - 189     | 222 - 230     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 107      | EGVAAGEDY (SEQ ID NO: 3123)      |
|         | 241               |                 |               |               | 118           |               |               |                                  |
| I082B12 | 2055              | 131 - 153 - 166 | 182 - 188     | 221 - 230     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 104      | DLDFDY (SEQ ID NO: 2208)         |
|         | 241               |                 |               |               | 115           |               |               |                                  |
| I082C01 | 2056              | 135 - 157 - 167 | 183 - 189     | 222 - 232     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 109      | VNDIVWDMDV (SEQ ID NO: 3143)     |
|         | 243               |                 |               |               | 120           |               |               |                                  |
| I082C05 | 2057              | 135 - 157 - 167 | 183 - 189     | 222 - 232     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 109      | EKRGRRRVFDI (SEQ ID NO: 3093)    |
|         | 243               |                 |               |               | 120           |               |               |                                  |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)    |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------------------------------------|
| I082C08 | 2058              | 158 - 168     | 184 - 190     | 223 - 233     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 110      | LSNRNDNLRDLY (SEQ ID NO: 3106)      |
| I082D02 | 2059              | 152 - 165     | 181 - 187     | 220 - 229     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 103      | FVLDY (SEQ ID NO: 2210)             |
| I082E05 | 2060              | 155 - 165     | 181 - 187     | 220 - 230     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 107      | TWATNTFDM (SEQ ID NO: 3152)         |
| I082E06 | 2061              | 152 - 165     | 181 - 187     | 220 - 229     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 103      | FDLDY (SEQ ID NO: 3167)             |
| I082E07 | 2062              | 162 - 172     | 188 - 194     | 227 - 235     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 112      | VEWEDIW/GSAFDI (SEQ ID NO: 3128)    |
| I082F11 | 2063              | 159 - 169     | 185 - 191     | 224 - 232     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 109      | GGDMTTVTTDY (SEQ ID NO: 3177)       |
| I082G07 | 2064              | 159 - 169     | 185 - 191     | 224 - 232     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 109      | ADYSNDYYMDV (SEQ ID NO: 3166)       |
| I082G10 | 2065              | 160 - 173     | 189 - 195     | 228 - 238     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 107      | EGVAAGEDY (SEQ ID NO: 3123)         |
| I082G11 | 2066              | 164 - 174     | 190 - 196     | 229 - 239     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 116      | GPIYYFDGSAYEGYFDY (SEQ ID NO: 3222) |
| I082H04 | 2067              | 153 - 163     | 179 - 185     | 218 - 227     | 26 - 35       | 50 - 65       | 98 - 105      | MINADAFEI (SEQ ID NO: 3223)         |
| I082H09 | 2068              | 160 - 170     | 186 - 192     | 225 - 235     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 112      | PAASSRGPKDAFDI (SEQ ID NO: 3129)    |
| I083A06 | 2069              | 159 - 169     | 185 - 191     | 224 - 233     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 109      | DSRPTNRAFHY (SEQ ID NO: 3110)       |
| I083A09 | 2070              | 160 - 172     | 188 - 194     | 227 - 237     | 26 - 35       | 50 - 68       | 101 - 110     | LHCTGGSCGF (SEQ ID NO: 3186)        |
| I083A11 | 2071              | 158 - 171     | 187 - 193     | 226 - 237     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 108      | VRDDSAGFDY (SEQ ID NO: 3173)        |
| I083B03 | 2072              | 161 - 171     | 187 - 193     | 226 - 236     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 110      | VLVRGQYRGMDL (SEQ ID NO: 3138)      |
| I083B05 | 2073              | 161 - 174     | 190 - 196     | 229 - 239     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 111      | VDYTDYEMGAFDL (SEQ ID NO: 3172)     |
| I083B06 | 2074              | 161 - 174     | 190 - 196     | 229 - 239     | 26 - 35       | 50 - 66       | 99 - 111      | DRIAAAGGDAFDI (SEQ ID NO: 3194)     |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |         |                                          |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|---------|------------------------------------------|
| I083B10 | 2075              | 139-246       | 162-172       | 188-194       | 227-236       | 1-121         | 26-35         | 50-66                            | 99-110  | DLKNGYALFDS (SEQ ID NO: 3197)            |
| I083C01 | 2076              | 136-247       | 158-171       | 187-193       | 226-236       | 1-119         | 26-35         | 50-66                            | 99-108  | DEYSSLYMDV (SEQ ID NO: 3201)             |
| I083C02 | 2077              | 136-246       | 158-171       | 187-193       | 226-236       | 1-119         | 26-35         | 50-66                            | 99-108  | FGAGRLYDDY (SEQ ID NO: 3224)             |
| I083C07 | 2078              | 137-249       | 158-172       | 188-194       | 227-238       | 1-120         | 26-35         | 50-66                            | 99-109  | DNGGGTIGFDY (SEQ ID NO: 2195)            |
| I083C12 | 2079              | 136-246       | 158-171       | 187-193       | 226-236       | 1-119         | 26-35         | 50-66                            | 99-108  | DQGIETANDY (SEQ ID NO: 3207)             |
| I083D04 | 2080              | 146-256       | 168-181       | 197-203       | 236-245       | 1-129         | 26-35         | 50-66                            | 99-118  | DILPDYDFWNPEDASSLDT (SEQ ID NO: 3133)    |
| I083D07 | 2081              | 150-262       | 173-188       | 204-210       | 243-251       | 1-132         | 26-35         | 50-66                            | 99-121  | DFQMVRGVFIANPPIYNYGMDV (SEQ ID NO: 3154) |
| I083D08 | 2082              | 143-254       | 165-178       | 194-200       | 233-243       | 1-126         | 26-35         | 50-66                            | 99-115  | DADEGLVEAETTNWFDS (SEQ ID NO: 3126)      |
| I083D10 | 2083              | 147-258       | 168-181       | 197-203       | 236-247       | 1-130         | 26-37         | 52-68                            | 102-119 | ATKSYDILTRMYYYHMDV (SEQ ID NO: 2748)     |
| I083D12 | 2084              | 134-242       | 156-166       | 182-188       | 221-231       | 1-116         | 26-35         | 50-66                            | 99-105  | DRTRMDV (SEQ ID NO: 3182)                |
| I083E02 | 2085              | 139-249       | 161-173       | 189-195       | 228-238       | 1-122         | 26-35         | 50-66                            | 99-111  | VGIKAAAVDNFEY (SEQ ID NO: 2197)          |
| I083E03 | 2086              | 136-248       | 158-171       | 187-193       | 226-237       | 1-119         | 26-35         | 50-66                            | 99-108  | DEIYNDAFDY (SEQ ID NO: 3105)             |
| I083E04 | 2087              | 144-255       | 166-179       | 195-201       | 234-244       | 1-127         | 26-35         | 50-66                            | 99-116  | DGDISDPINNQNQYAMDY (SEQ ID NO: 3101)     |
| I083E08 | 2088              | 140-248       | 162-172       | 188-194       | 227-237       | 1-122         | 26-35         | 50-66                            | 99-111  | RGGTSENYSGMDV (SEQ ID NO: 3209)          |
| I083E12 | 2089              | 135-245       | 157-170       | 186-192       | 225-234       | 1-118         | 26-35         | 50-66                            | 99-107  | DYPHNAFDI (SEQ ID NO: 3127)              |
| I083F02 | 2090              | 146-258       | 168-181       | 197-203       | 236-247       | 1-129         | 26-35         | 50-66                            | 99-118  | DVRSRDFWSSGGYFHYSGMDV (SEQ ID NO: 3131)  |
| I083F04 | 2091              | 138-248       | 160-172       | 188-194       | 227-237       | 1-121         | 26-35         | 50-66                            | 99-110  | STLEVGATDFDY (SEQ ID NO: 3199)           |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1 | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO) |         |                                    |
|---------|-------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------|---------|------------------------------------|
| I083F06 | 2092              | 135-247       | 157-170       | 186-192       | 225-236       | 1-118         | 26-35         | 50-66                            | 99-107  | SDDWGAYHI (SEQ ID NO: 3196)        |
| I083F08 | 2093              | 139-250       | 161-174       | 190-196       | 229-239       | 1-122         | 26-35         | 50-66                            | 99-111  | ERGGRDGDYALDF (SEQ ID NO: 3148)    |
| I083F11 | 2094              | 137-248       | 159-172       | 188-194       | 227-237       | 1-120         | 26-35         | 50-66                            | 99-109  | ELVGAPGGFDP (SEQ ID NO: 3191)      |
| I083G04 | 2095              | 139-250       | 161-174       | 190-196       | 229-239       | 1-122         | 26-35         | 50-66                            | 99-111  | VDYTDYEMGAFDL (SEQ ID NO: 3172)    |
| I083G05 | 2096              | 139-249       | 161-173       | 189-195       | 228-238       | 1-121         | 26-35         | 50-68                            | 101-110 | SVAGRGNFDY (SEQ ID NO: 3208)       |
| I083G06 | 2097              | 139-250       | 161-174       | 190-196       | 229-239       | 1-122         | 26-35         | 50-66                            | 99-111  | ERGGRDGDYALDF (SEQ ID NO: 3148)    |
| I083G08 | 2098              | 142-253       | 164-177       | 193-199       | 232-242       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114  | EGGGDAYDVAPYYFDY (SEQ ID NO: 2204) |
| I083G09 | 2099              | 132-242       | 154-166       | 182-188       | 221-231       | 1-114         | 26-35         | 50-66                            | 99-103  | DPFDY (SEQ ID NO: 3134)            |
| I083G11 | 2100              | 141-252       | 163-176       | 192-198       | 231-241       | 1-124         | 26-35         | 50-66                            | 99-113  | ALLGLPSDFSYYVDV (SEQ ID NO: 3159)  |
| I083H04 | 2101              | 142-253       | 164-177       | 193-199       | 232-242       | 1-125         | 26-35         | 50-66                            | 99-114  | EGEGDGYNVAPYYFDY (SEQ ID NO: 3160) |
| I083H05 | 2102              | 135-243       | 157-167       | 183-189       | 222-232       | 1-117         | 26-35         | 50-66                            | 99-106  | TDYGGFDY (SEQ ID NO: 3092)         |
| I083H07 | 2103              | 139-247       | 161-171       | 187-193       | 226-236       | 1-121         | 26-35         | 50-66                            | 99-110  | GGVGDSRGVDFP (SEQ ID NO: 3162)     |
| I084A03 | 2104              | 130-237       | 153-163       | 179-185       | 218-226       | 1-114         | 26-35         | 50-66                            | 99-103  | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)            |
| I084A08 | 2105              | 130-240       | 152-164       | 180-186       | 219-229       | 1-114         | 26-35         | 50-66                            | 99-103  | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)            |
| I084B08 | 2106              | 134-242       | 156-166       | 182-188       | 221-231       | 1-119         | 26-35         | 50-66                            | 99-108  | ESLTGDAFDI (SEQ ID NO: 3116)       |
| I084C02 | 2107              | 135-243       | 157-167       | 183-189       | 222-232       | 1-120         | 26-35         | 50-66                            | 99-109  | SPLHFSDAFDI (SEQ ID NO: 3120)      |
| I084D03 | 2108              | 130-240       | 152-164       | 180-186       | 219-229       | 1-114         | 26-35         | 50-66                            | 99-103  | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)            |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID NO de scFv | AA de VL CDR1   | AA de VL CDR2 | AA de VL CDR3 | AA de VH CDR1 | AA de VH CDR2 | AA de VH CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID NO)       |
|---------|-------------------|-----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------------------------------|
| I084D05 | 2109              | 133 - 155 - 168 | 184 - 190     | 223 - 232     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 106      | EVGGAFDI (SEQ ID NO: 3157)             |
| I084E01 | 2110              | 130 - 153 - 163 | 179 - 185     | 218 - 226     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)                |
| I084E06 | 2111              | 130 - 153 - 163 | 179 - 185     | 218 - 226     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)                |
| I084E10 | 2112              | 129 - 151 - 161 | 177 - 183     | 216 - 226     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)                |
| I084E12 | 2113              | 130 - 152 - 164 | 180 - 186     | 219 - 229     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)                |
| I084F04 | 2114              | 130 - 153 - 163 | 179 - 185     | 218 - 226     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)                |
| I084F07 | 2115              | 130 - 153 - 163 | 179 - 185     | 218 - 226     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)                |
| I084F12 | 2116              | 135 - 157 - 170 | 186 - 192     | 225 - 234     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 108      | ESLTGDAFDI (SEQ ID NO: 3116)           |
| I084G12 | 2117              | 130 - 152 - 164 | 180 - 186     | 219 - 229     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)                |
| I084H02 | 2118              | 130 - 153 - 163 | 179 - 185     | 218 - 226     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 103      | DTTDY (SEQ ID NO: 2203)                |
| I099B05 | 2119              | 146 - 168 - 180 | 196 - 202     | 235 - 245     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 118      | GAHYDRSPSHLKSYYWYFDL (SEQ ID NO: 3149) |
| I099G09 | 2120              | 139 - 161 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 111      | VGKAAAADNFY (SEQ ID NO: 2197)          |
| I099H01 | 2121              | 140 - 162 - 172 | 188 - 194     | 227 - 237     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 111      | LGRNYTSSWSLDY (SEQ ID NO: 3181)        |
| I099H06 | 2122              | 139 - 161 - 173 | 189 - 195     | 228 - 238     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 111      | VGKAAAADNFY (SEQ ID NO: 2197)          |
| I099H08 | 2123              | 145 - 167 - 179 | 195 - 201     | 234 - 244     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 117      | GGRYGYDGTGYVDAFDI (SEQ ID NO: 3226)    |
| I100A01 | 2124              | 137 - 159 - 172 | 188 - 194     | 227 - 236     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 109      | DNGGGTIGFDY (SEQ ID NO: 2195)          |
| I100A10 | 2125              | 141 - 163 - 175 | 191 - 197     | 230 - 240     | 1 - 26 - 35   | 50 - 66       | 99 - 113      | VRQIQADPPRSFFDP (SEQ ID NO: 3144)      |

(continuación)

| ID Clon | SEQ ID<br>NO de<br>scFv | AA de VL<br>CDR1 | AA de VL<br>CDR2 | AA de VL<br>CDR3 | AA de VH<br>CDR1 | AA de VH<br>CDR2 | AA de VH<br>CDR3 | Secuencia de VH CDR3 (SEQ ID<br>NO) |          |                                     |
|---------|-------------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|-------------------------------------|----------|-------------------------------------|
| I100B03 | 2126                    | 137 -<br>247     | 159 - 172        | 188 - 194        | 227 - 236        | 1 -<br>120       | 26 - 35          | 50 - 66                             | 99 - 109 | DNGGGTIGFDY (SEQ ID NO:<br>2195)    |
| I100B04 | 2127                    | 137 -<br>247     | 159 - 172        | 188 - 194        | 227 - 236        | 1 -<br>120       | 26 - 35          | 50-66                               | 99 - 109 | DNGGGTIGFDY (SEQ ID NO:<br>2195)    |
| I100C03 | 2128                    | 141 -<br>251     | 163 - 175        | 191 - 197        | 230 - 240        | 1 -<br>124       | 26 - 35          | 50 - 66                             | 99 - 113 | VRQIADPPRSFFDP (SEQ ID<br>NO: 3144) |

## REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo humano o humanizado que neutraliza se une a la Proteína Estimuladora de Linfocitos B o un fragmento funcional del mismo, en el que dicho anticuerpo es
- 5 (a) un anticuerpo humano o humanizado que se une a la Proteína Estimuladora de Linfocitos B, en el que el anticuerpo comprende los restos de aminoácidos 26-35, 50-66, 99-112, 163-173, 189-195 y 228-238 de la SEQ ID NO: 2;
- (b) un anticuerpo monoclonal humano o humanizado que inhibe competitivamente la unión del anticuerpo producido por la línea celular que tiene el Número de Depósito ATCC PTA-3239 a la Proteína Estimuladora de Linfocitos B; o
- 10 (c) un anticuerpo monoclonal humano o humanizado que reduce la unión del anticuerpo producido por la línea celular que tiene el Número de Depósito ATCC PTA-3239 a la Proteína Estimuladora de Linfocitos B mediante un aumento dentro de un intervalo en porcentaje seleccionado del grupo que consiste en:
- (a) del 50 % hasta el 60 %;
- 15 (b) del 60 % hasta el 70 %;
- (c) del 70 % hasta el 80 %;
- (d) del 80 % hasta el 90 %; y
- (e) del 90 % hasta el 100 %.
2. El anticuerpo de la reivindicación 1, en el que el anticuerpo comprende una secuencia de aminoácidos al menos un 95 % idéntica a los restos de aminoácido 1-123 y 141-249 de la SEQ ID NO:2.
- 20 3. El anticuerpo de la reivindicación 1 o 2, en el que el anticuerpo comprende los restos de aminoácido 1-123 de la SEQ ID NO:2.
4. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el anticuerpo comprende los restos de aminoácido 141-249 de la SEQ ID NO:2.
- 25 5. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el anticuerpo comprende los restos de aminoácido 1-123 y 141-249 de la SEQ ID NO:2.
6. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 que se purifica a partir de la línea celular contenida en el Número de Depósito ATCC PTA-3239.
7. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el anticuerpo se une a la forma soluble de la Proteína Estimuladora de Linfocitos B.
- 30 8. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la Proteína Estimuladora de Linfocitos B:
- (a) comprende los restos de aminoácidos 1-285 de la SEQ ID NO: 3228;
- (b) comprende los restos de aminoácidos 134-285 de la SEQ ID NO: 3228; o
- (c) comprende un trímero de los restos de aminoácidos 134-285 de la SEQ ID NO: 3228.
- 35 9. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la Proteína Estimuladora de Linfocitos B es un homotrímero.
10. El anticuerpo de la reivindicación 9, en el que el homotrímero de la Proteína Estimuladora de Linfocitos B consiste en la forma madura de la Proteína Estimuladora de Linfocitos B.
11. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10, en el que el anticuerpo tiene una constante de disociación (KD) seleccionada del grupo que consistente en:
- 40 (a) una constante de disociación (KD) entre  $10^{-7}$  M y  $10^{-8}$  M;
- (b) una constante de disociación (KD) entre  $10^{-8}$  M y  $10^{-9}$  M;
- (c) una constante de disociación (KD) entre  $10^{-9}$  M y  $10^{-10}$  M;
- (d) una constante de disociación (KD) entre  $10^{-10}$  M y  $10^{-11}$  M;
- 45 (e) una constante de disociación (KD) entre  $10^{-11}$  M y  $10^{-12}$  M; y
- (f) una constante de disociación (KD) entre  $10^{-12}$  M y  $10^{-13}$  M.
12. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el anticuerpo se selecciona del grupo que consiste en:
- (a) una molécula de inmunoglobulina completa;
- 50 (b) un scFv;
- (c) un anticuerpo monoclonal;
- (d) un anticuerpo quimérico;
- (e) un fragmento Fab;



- (f) un fragmento Fab';
  - (g) un F (ab')<sub>2</sub>;
  - (h) un Fv; y
  - (i) un Fv unido por enlace disulfuro.
- 5 13. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que también comprende un dominio constante de inmunoglobulina de cadena pesada seleccionado del grupo que consiste en:
- (a) un dominio constante de IgM humana;
  - (b) un dominio constante de IgG1 humana;
  - (c) un dominio constante de IgG2 humana;
  - (d) un dominio constante de IgG3 humana;
  - (e) un dominio constante de IgG4 humana; y
  - (f) un dominio constante de IgA humana.
- 10 14. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que también comprende un dominio constante de inmunoglobulina de cadena ligera seleccionado del grupo que consiste en:
- (a) un dominio constante kappa de Ig humana;
  - (b) un dominio constante lambda de Ig humana.
- 15 15. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que disminuye o suprime la capacidad de la Proteína Estimuladora de Linfocitos B o un fragmento funcional de la misma para unirse a su receptor.
- 20 16. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que disminuye o suprime la capacidad de la Proteína Estimuladora de Linfocitos B o un fragmento funcional de la misma para estimular la proliferación de linfocitos B.
17. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, que disminuye o suprime la capacidad de la Proteína Estimuladora de Linfocitos B o un fragmento funcional de la misma para estimular la secreción de inmunoglobulina por los linfocitos B.
- 25 18. El anticuerpo de la reivindicación 15, en el que el receptor es TACI o BCMA.
19. Una molécula de ácido nucleico que codifica el anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18.
20. Un vector que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 19.
21. El vector de la reivindicación 20 que también comprende una secuencia de nucleótidos que regula la expresión del anticuerpo codificado por la molécula de ácido nucleico.
- 30 22. Una célula hospedadora que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 19 o el vector de la reivindicación 20 o 21.
23. Un procedimiento de producción de un anticuerpo que se une a la Proteína Estimuladora de Linfocitos B, que comprende cultivar la célula hospedadora de la reivindicación 22 en condiciones en las que se expresa dicha molécula de ácido nucleico.
- 35 24. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en el que el anticuerpo se produce por la célula hospedadora de la reivindicación 22.
25. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y 24.
- 40 26. Una línea celular modificada por ingeniería genética para que exprese el anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y 24.
27. Uso del anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y 24 para la preparación de una composición farmacéutica para tratar, prevenir o mejorar una enfermedad o trastorno del sistema inmune.
28. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y 24 para su uso en el tratamiento, prevención o mejora de una enfermedad o trastorno del sistema inmune.
- 45 29. El uso de la reivindicación 27 o el anticuerpo para su uso de acuerdo con la reivindicación 28, en el que la enfermedad o trastorno del sistema inmune es una enfermedad o trastorno autoinmune.
30. El uso o el anticuerpo para su uso de acuerdo con la reivindicación 29, en el que la enfermedad o trastorno del sistema inmune es una enfermedad o trastorno autoinmune seleccionado del grupo que consiste en:
- (a) Lupus Eritematoso Sistémico;

- (b) Artritis Reumatoide;
  - (c) Esclerosis Múltiple;
  - (d) Púrpura Trombocitopénica Idiopática;
  - (e) Síndrome de Sjögren;
  - 5 (f) Diabetes; y
  - (g) Vasculitis.
31. El uso de la reivindicación 27 o el anticuerpo para su uso de acuerdo con la reivindicación 28, en el que la enfermedad o el trastorno del sistema inmune es SIDA.
- 10 32. Uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y 24 para la preparación de una composición farmacéutica para tratar, prevenir o aliviar el rechazo de injerto o de trasplante.
33. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y 24 para su uso en el tratamiento, la prevención o la mejora del rechazo de injerto o de trasplante.
34. Uso del anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y 24 para la preparación de una composición farmacéutica para tratar, prevenir o mejorar el cáncer.
- 15 35. El anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18 y 24 para su uso en el tratamiento, prevención o mejora del cáncer.
36. El uso de la reivindicación 34 o del anticuerpo para su uso de acuerdo con la reivindicación 35, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste en:
- 20 (a) macroglobulinemia de Waldenstrom;
- (b) leucemia linfocítica aguda;
- (c) leucemia linfocítica crónica;
- (d) linfoma no Hodgkin; y
- (e) mieloma múltiple.

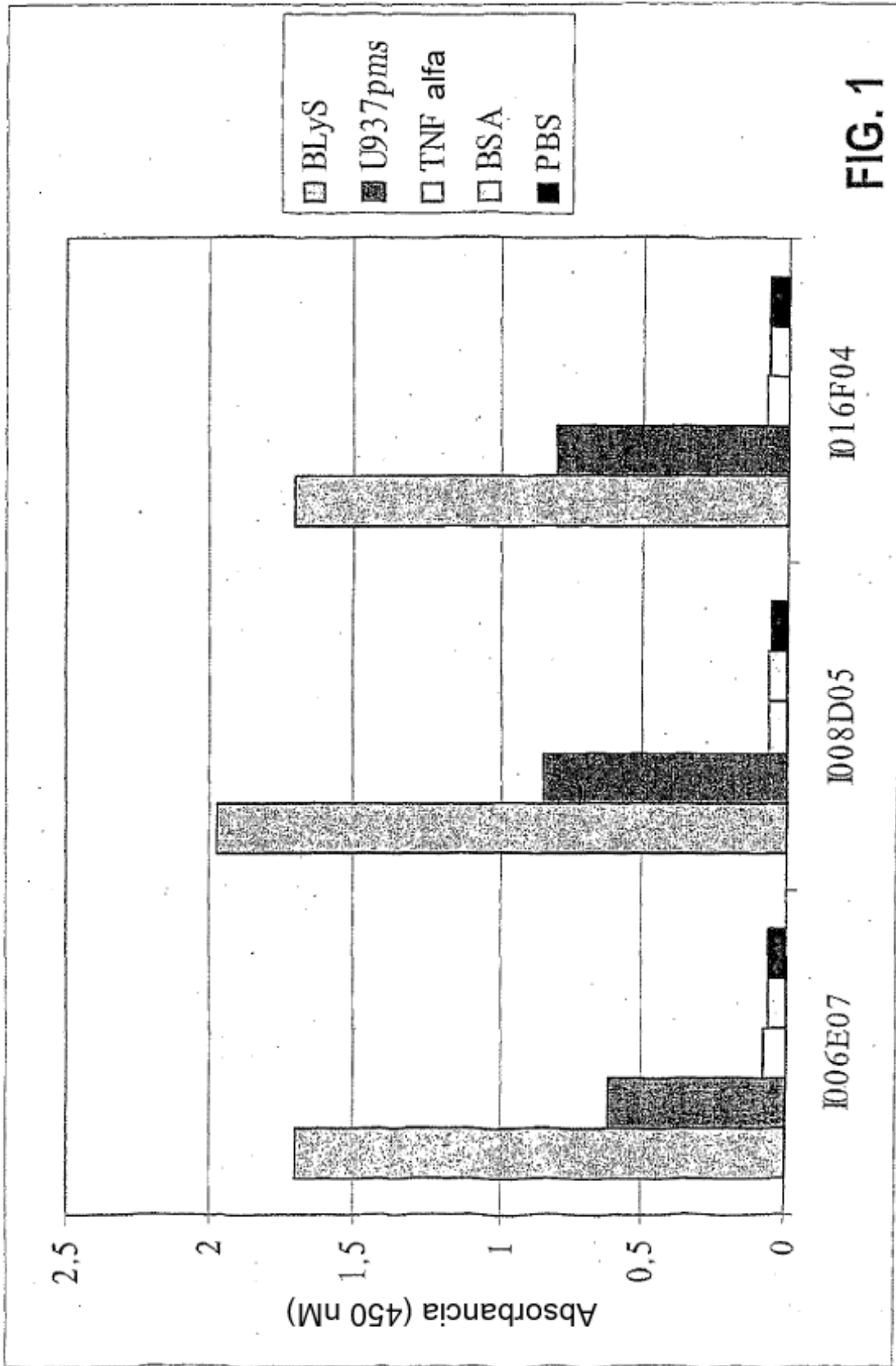
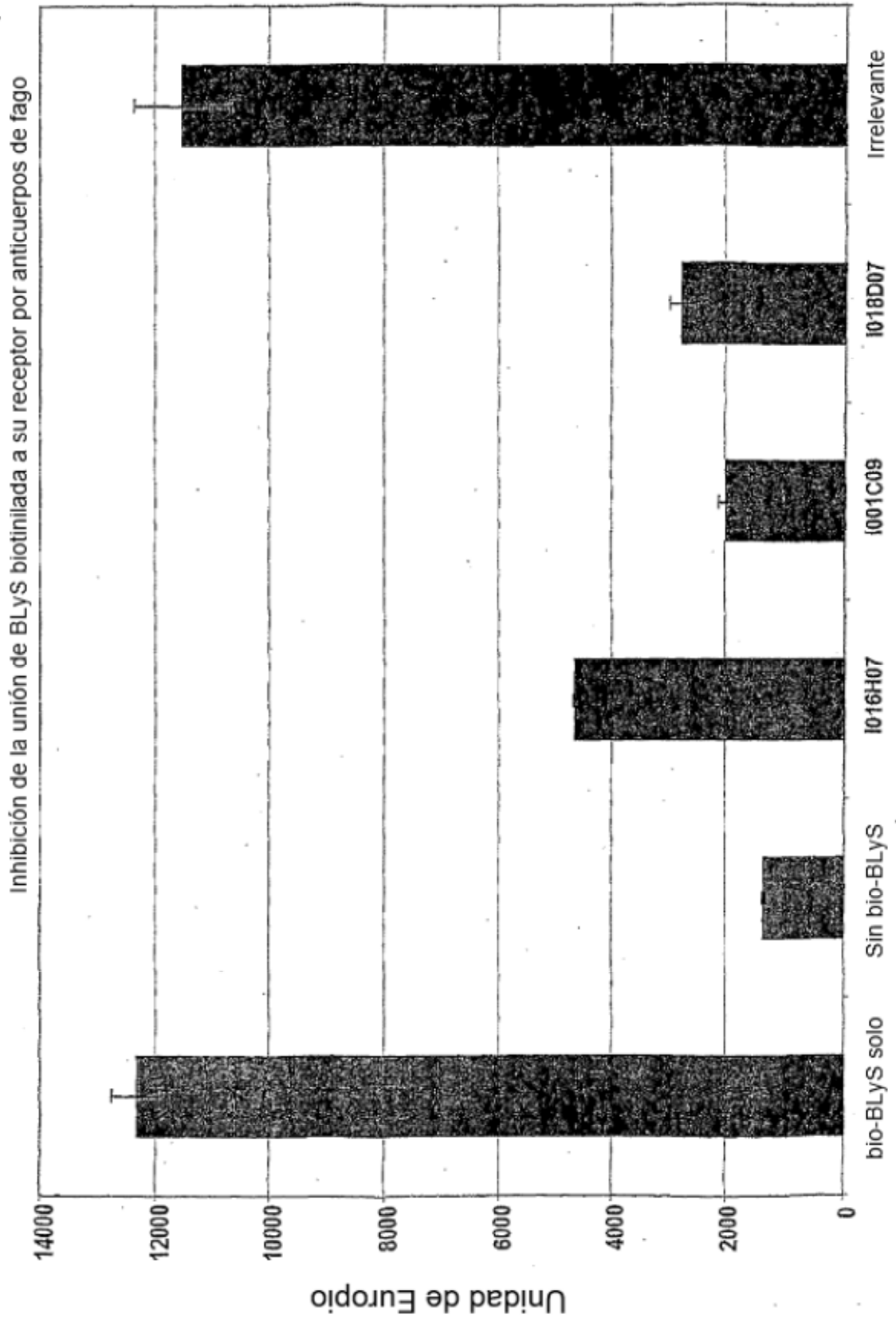


FIG. 1

**FIG. 2**



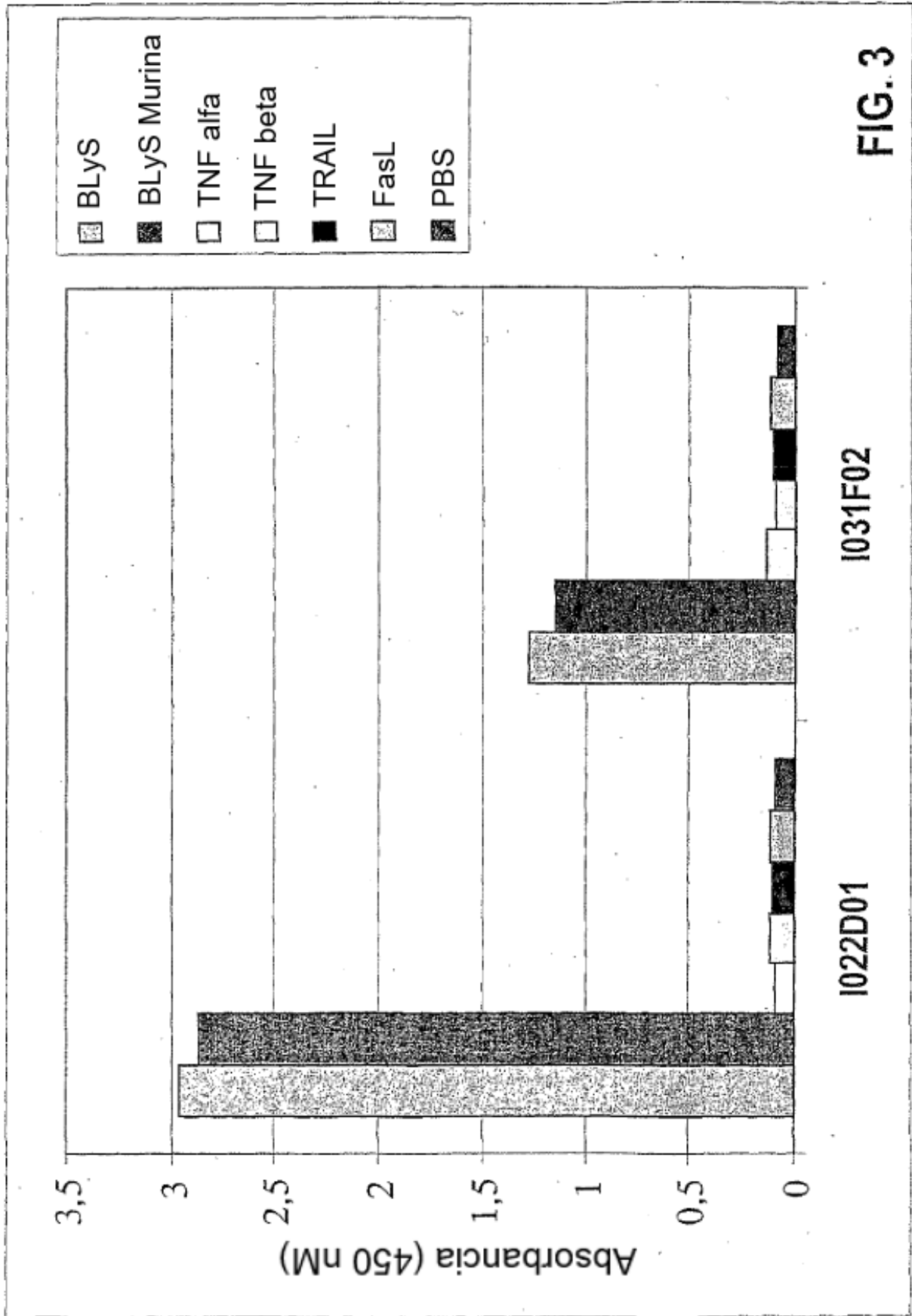
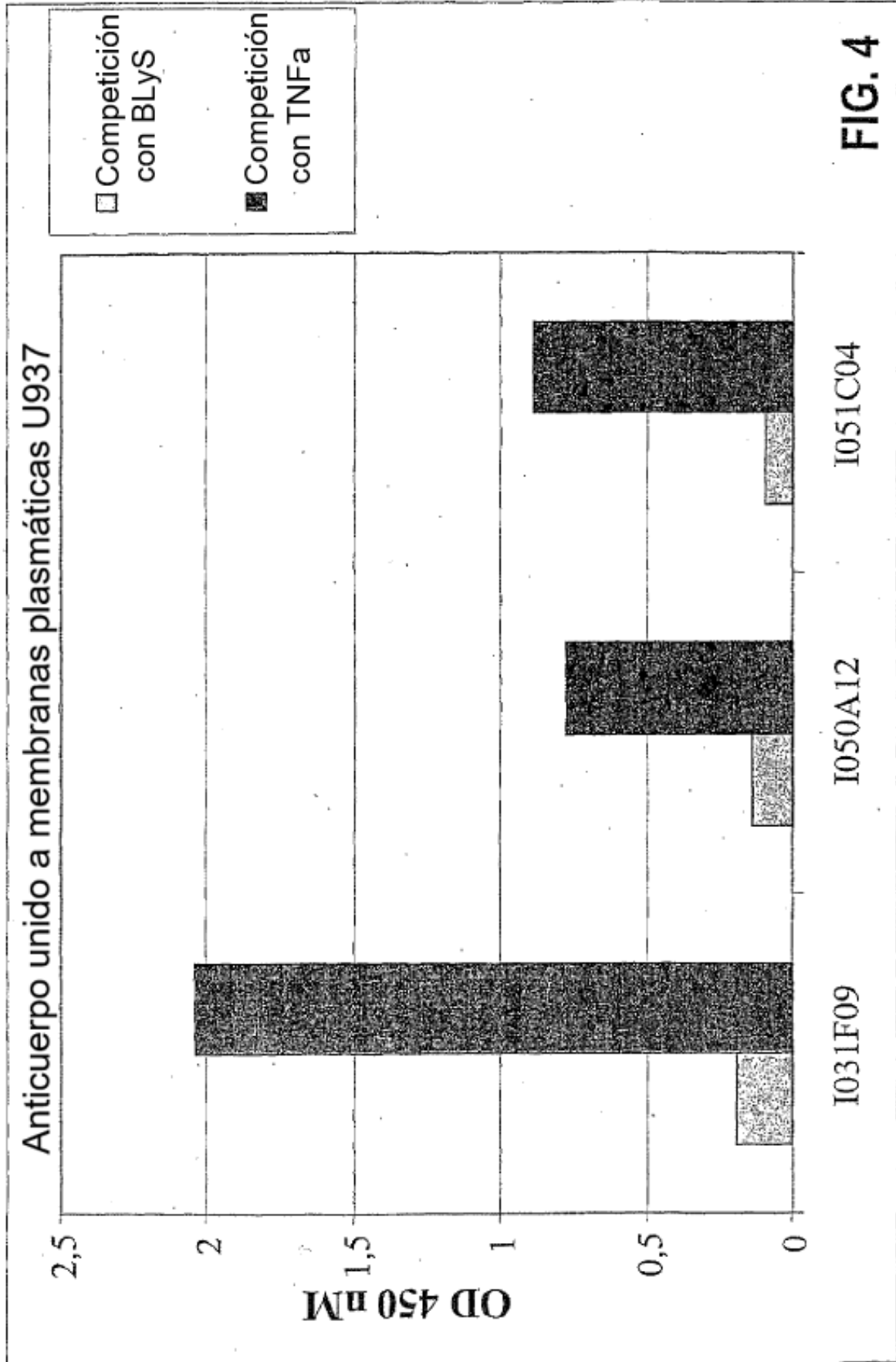
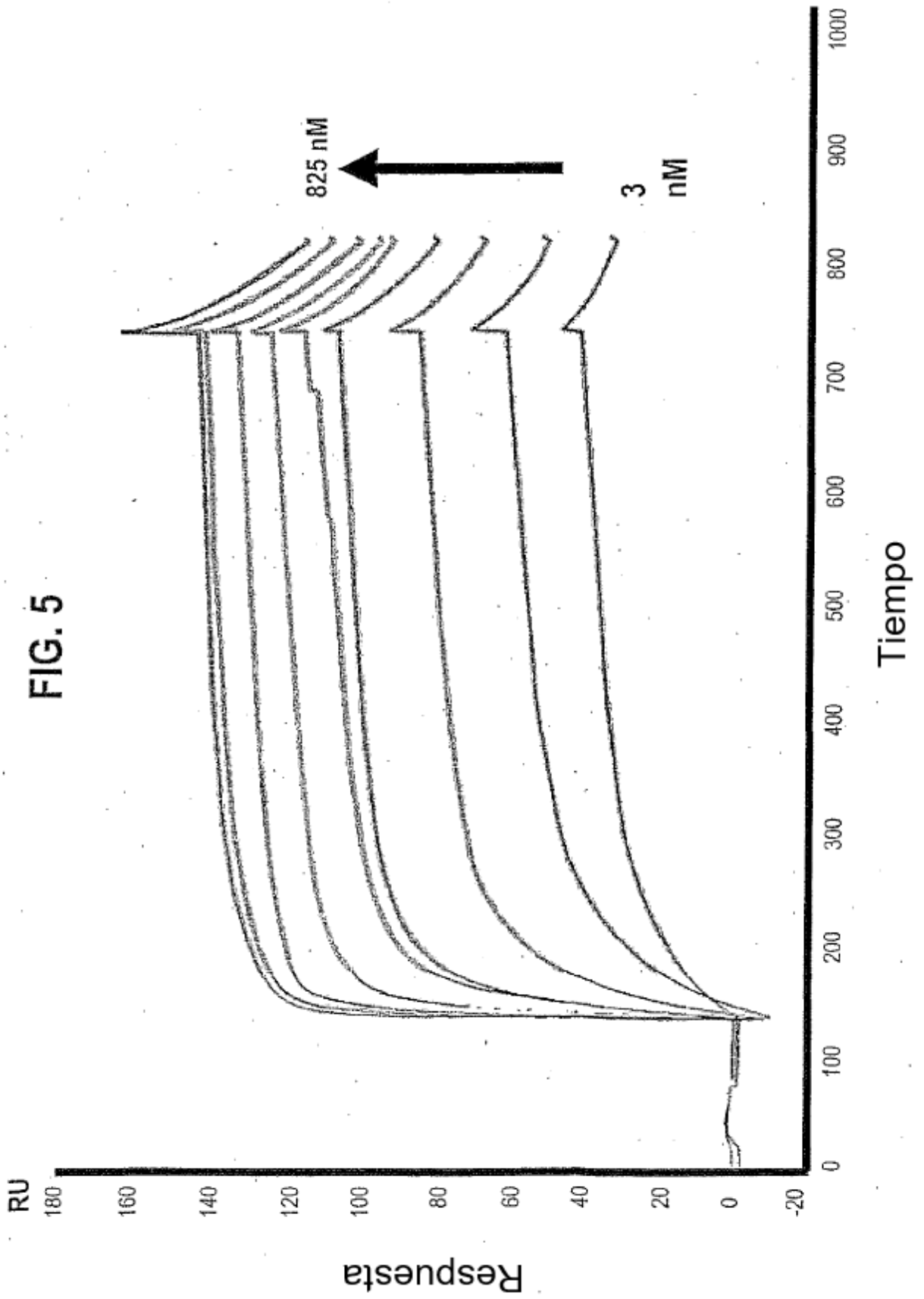
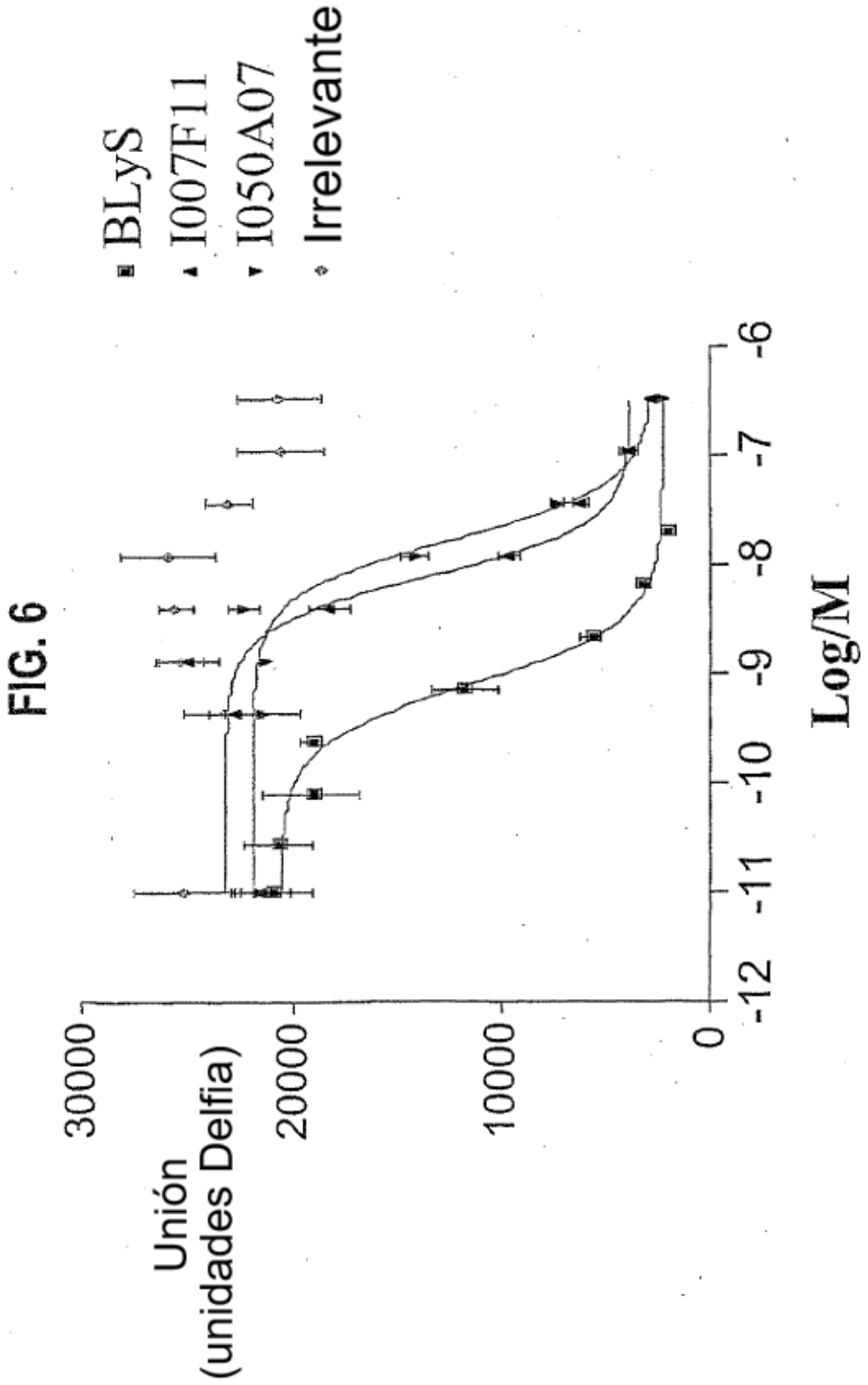


FIG. 3



**FIG. 4**







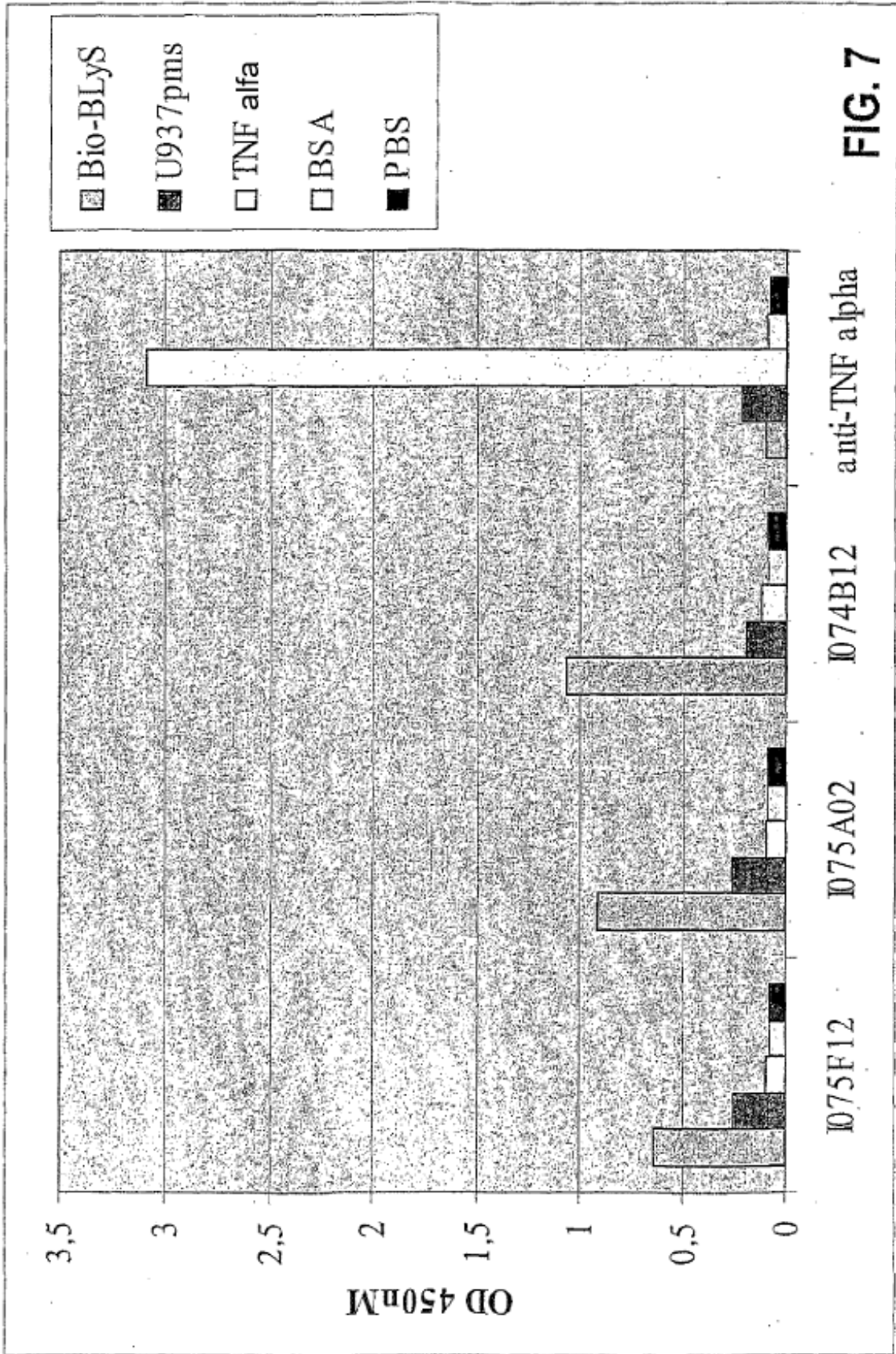
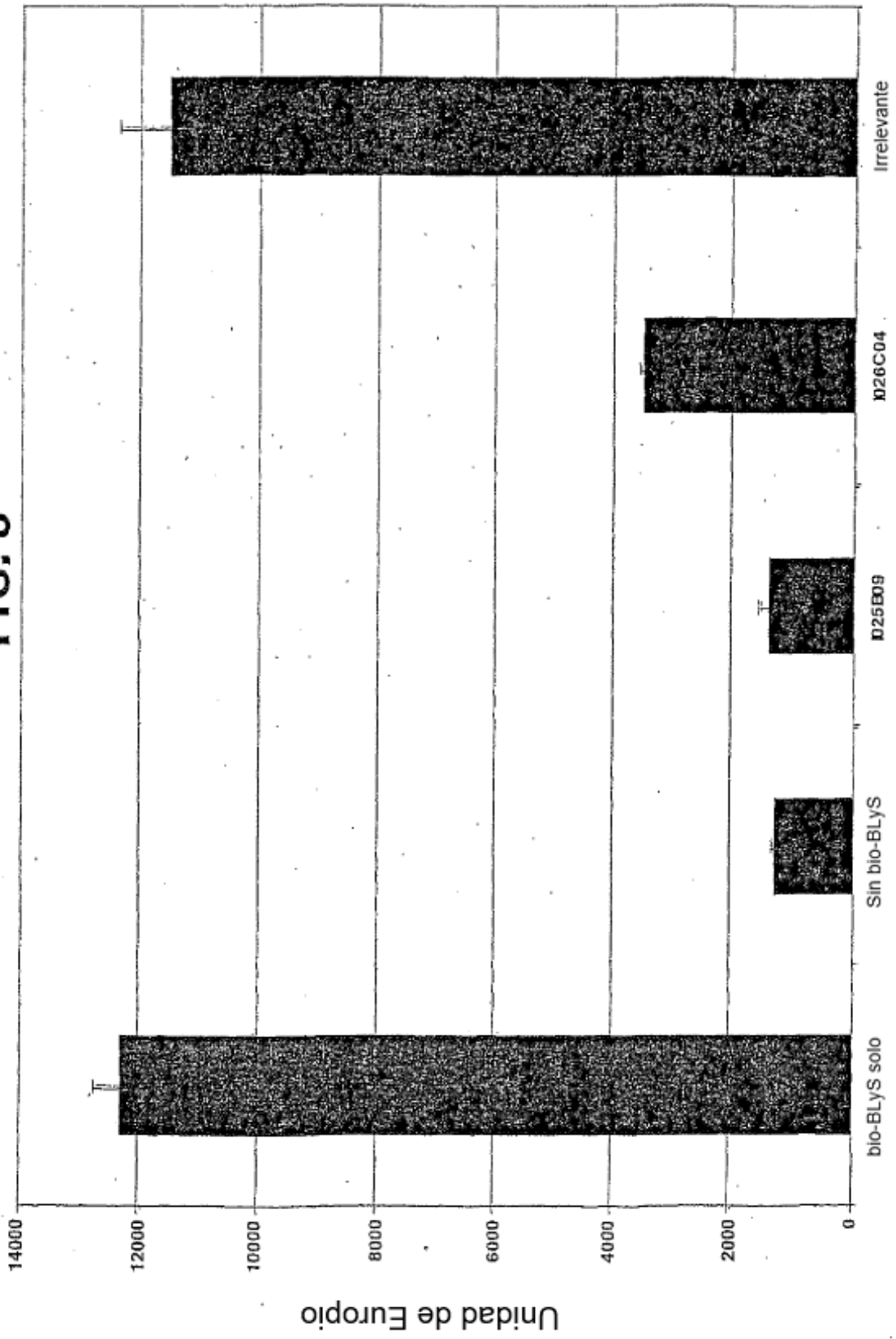
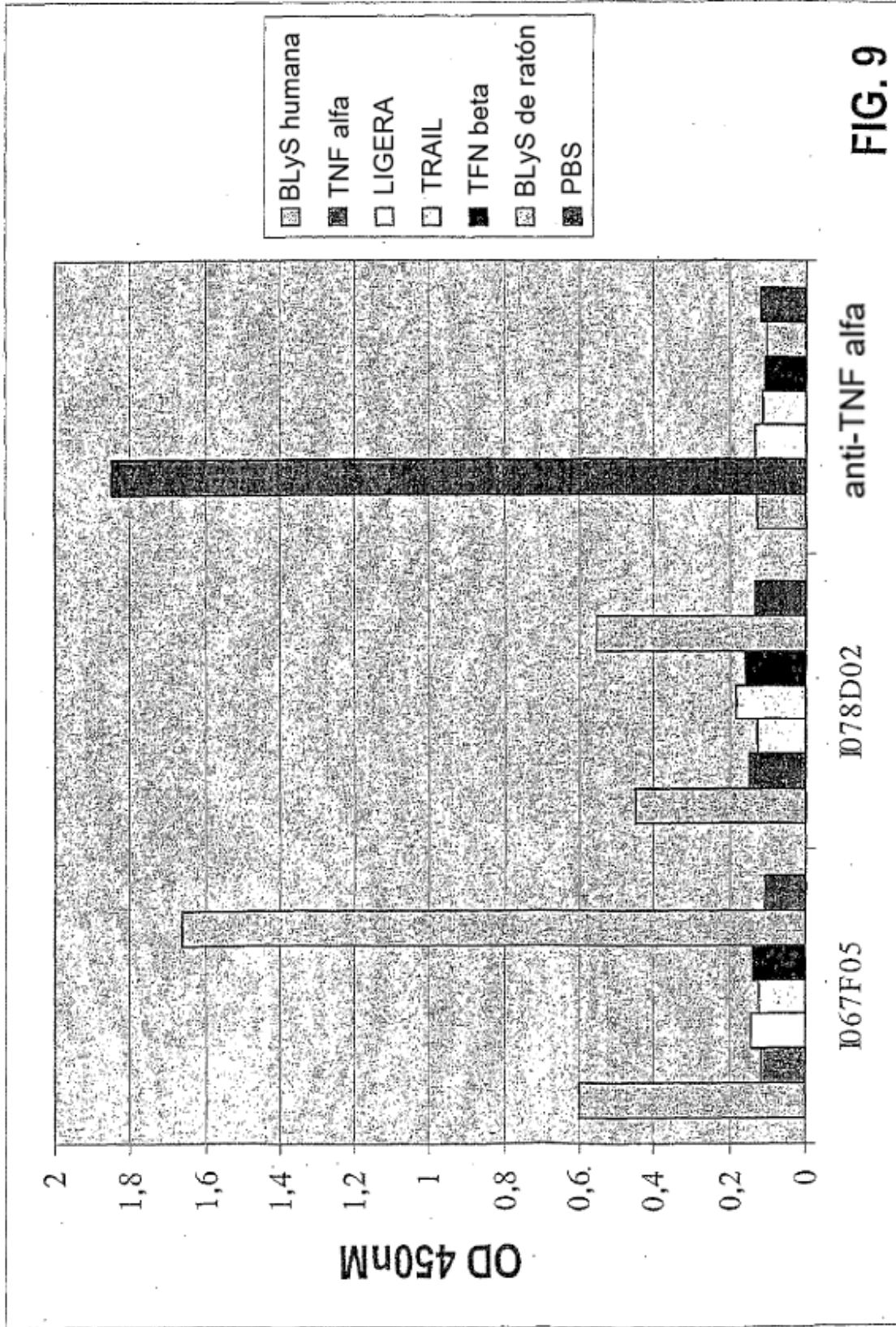
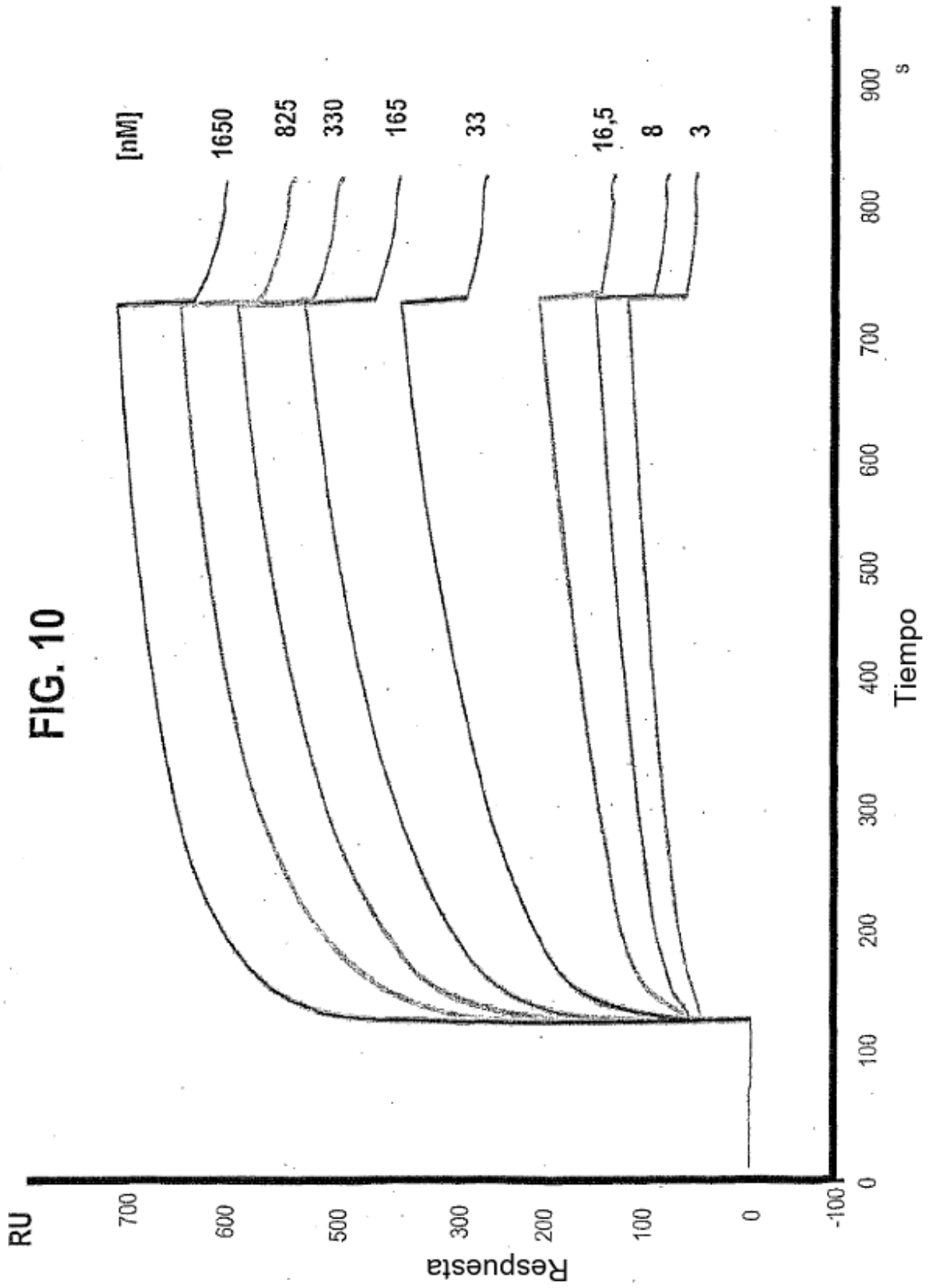


FIG. 7

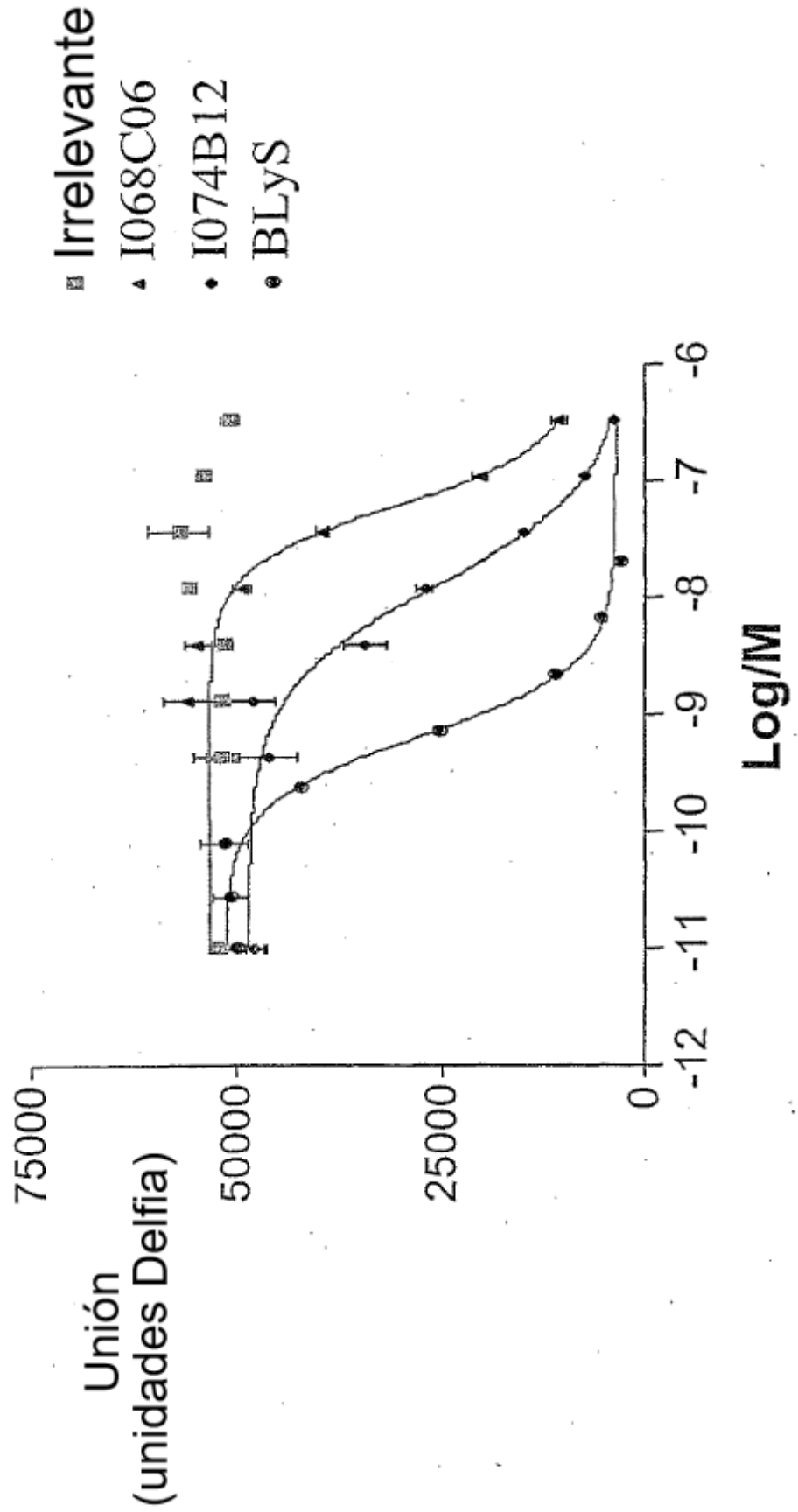
FIG. 8







**FIG. 11**  
**Scfvs para BLYS soluble solamente**



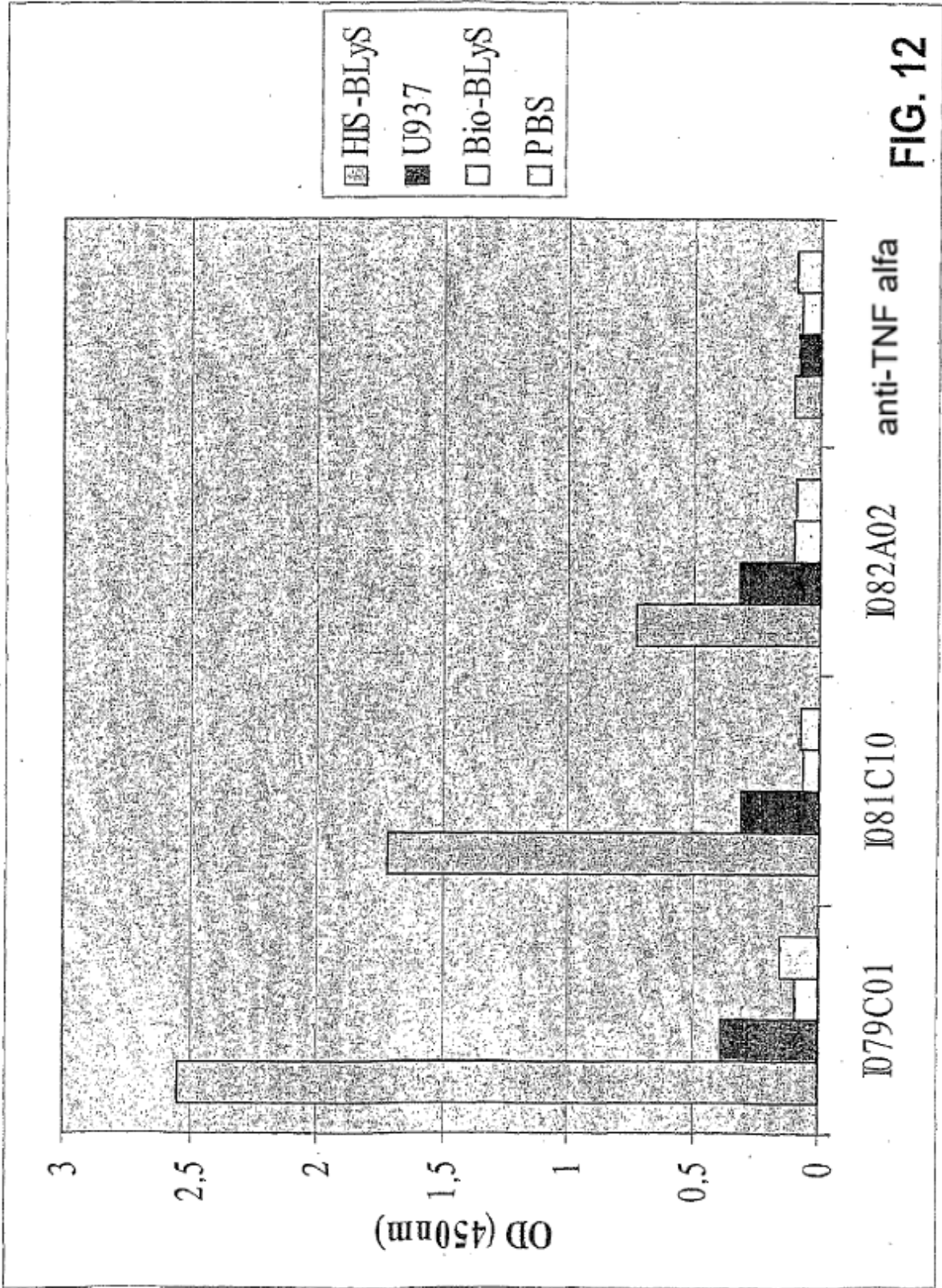
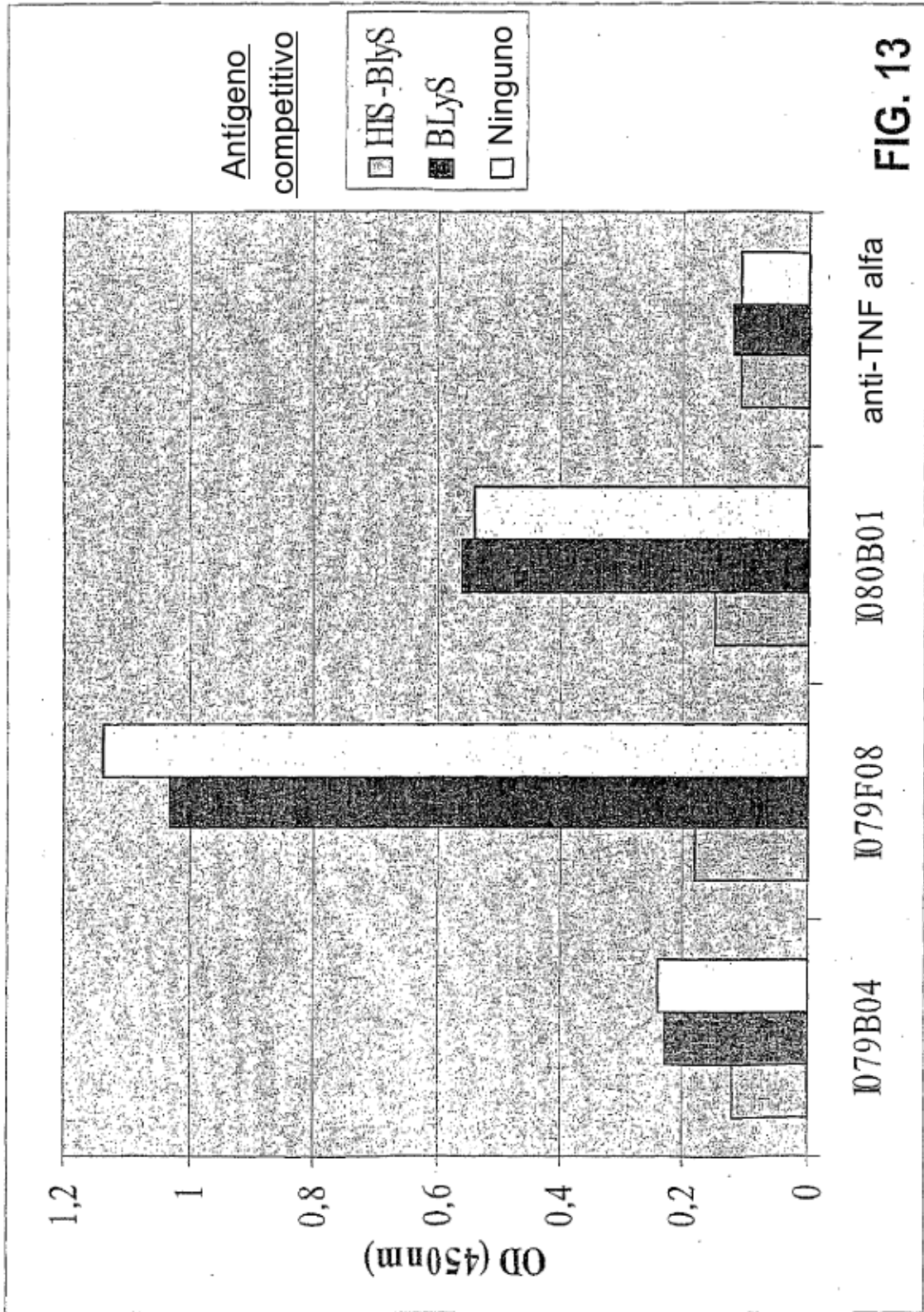


FIG. 12



**FIG. 14**  
Sensograma en placa 1079 - 8 Clones

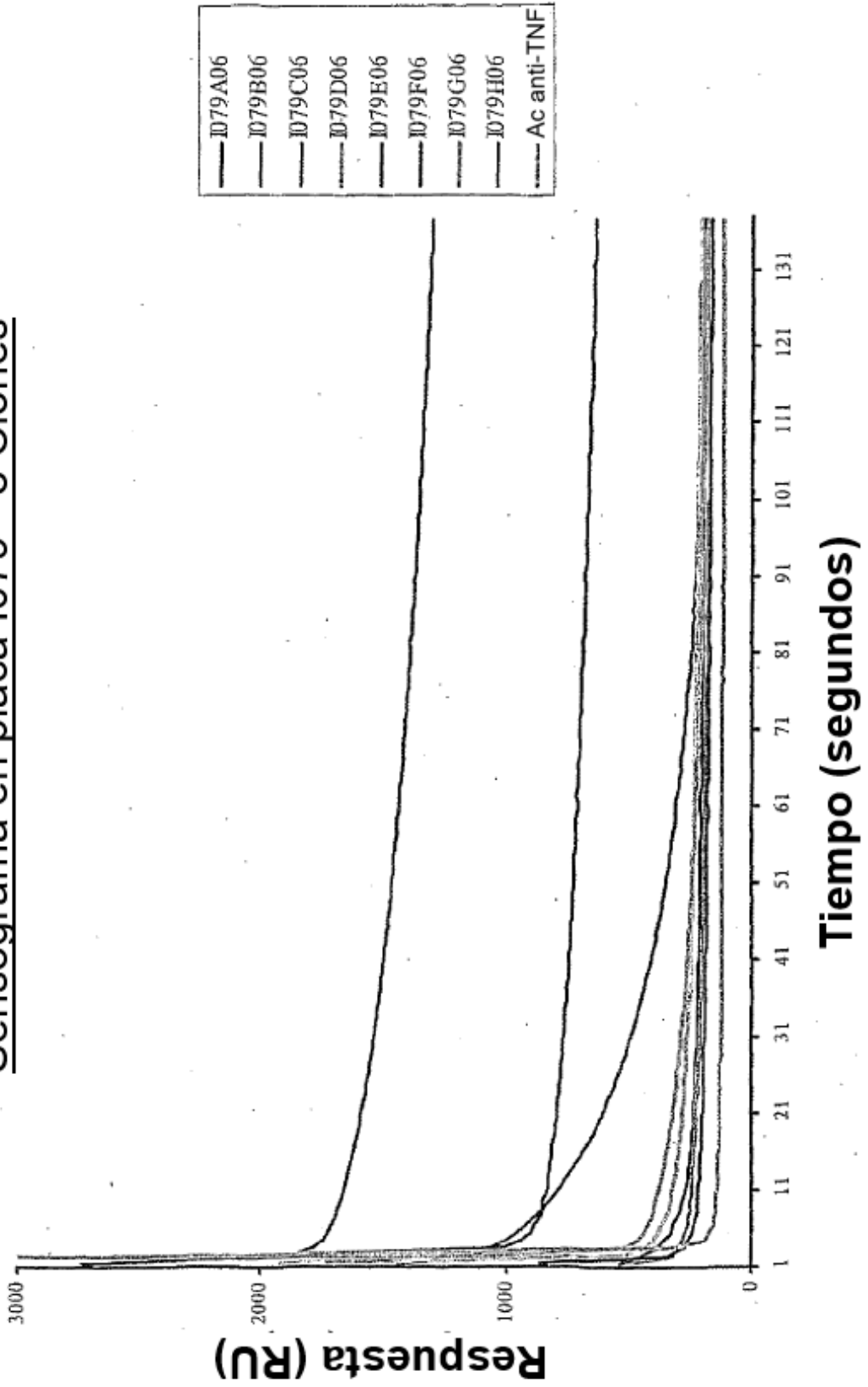
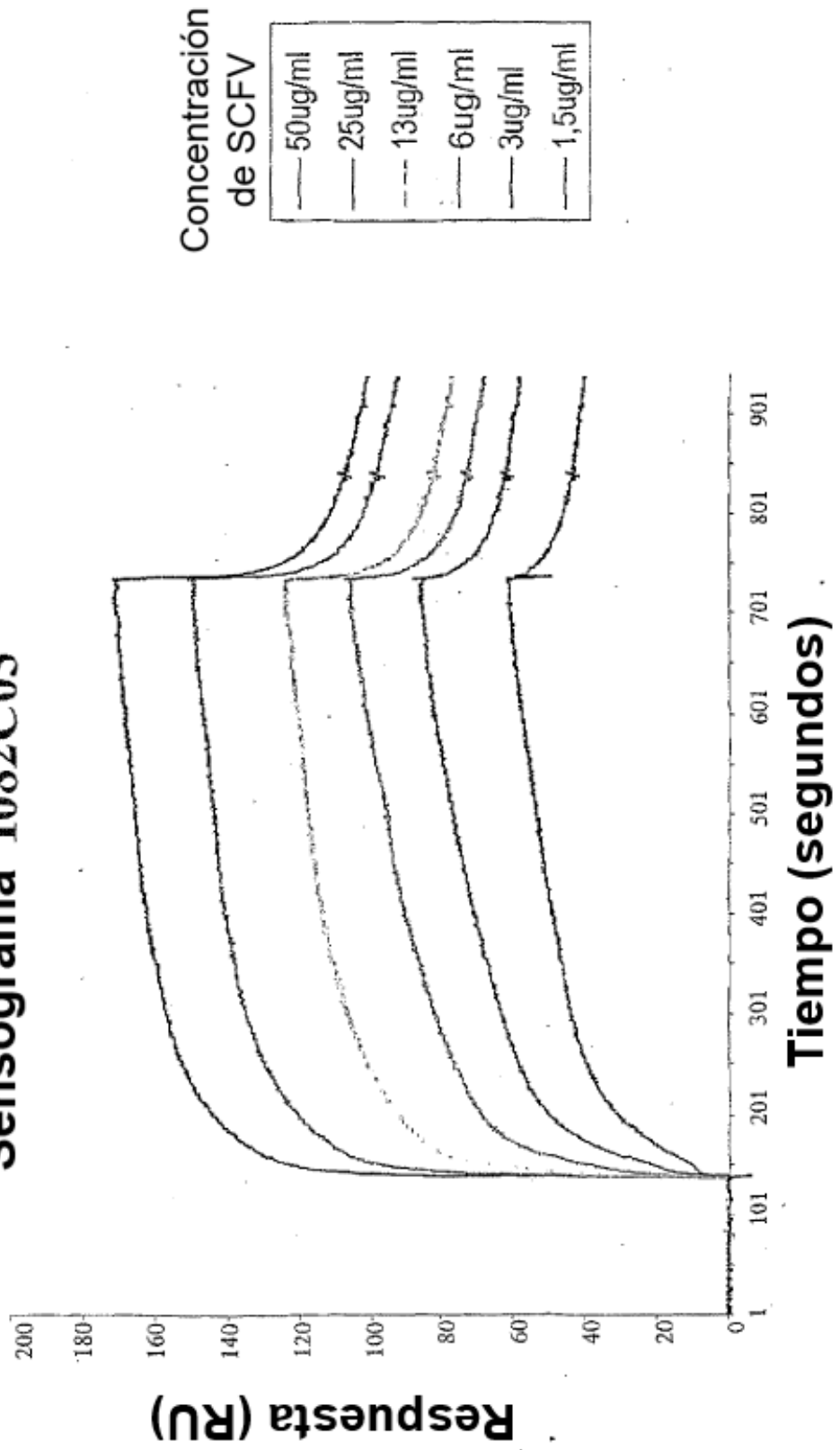




FIG. 15

Sensograma I082C03



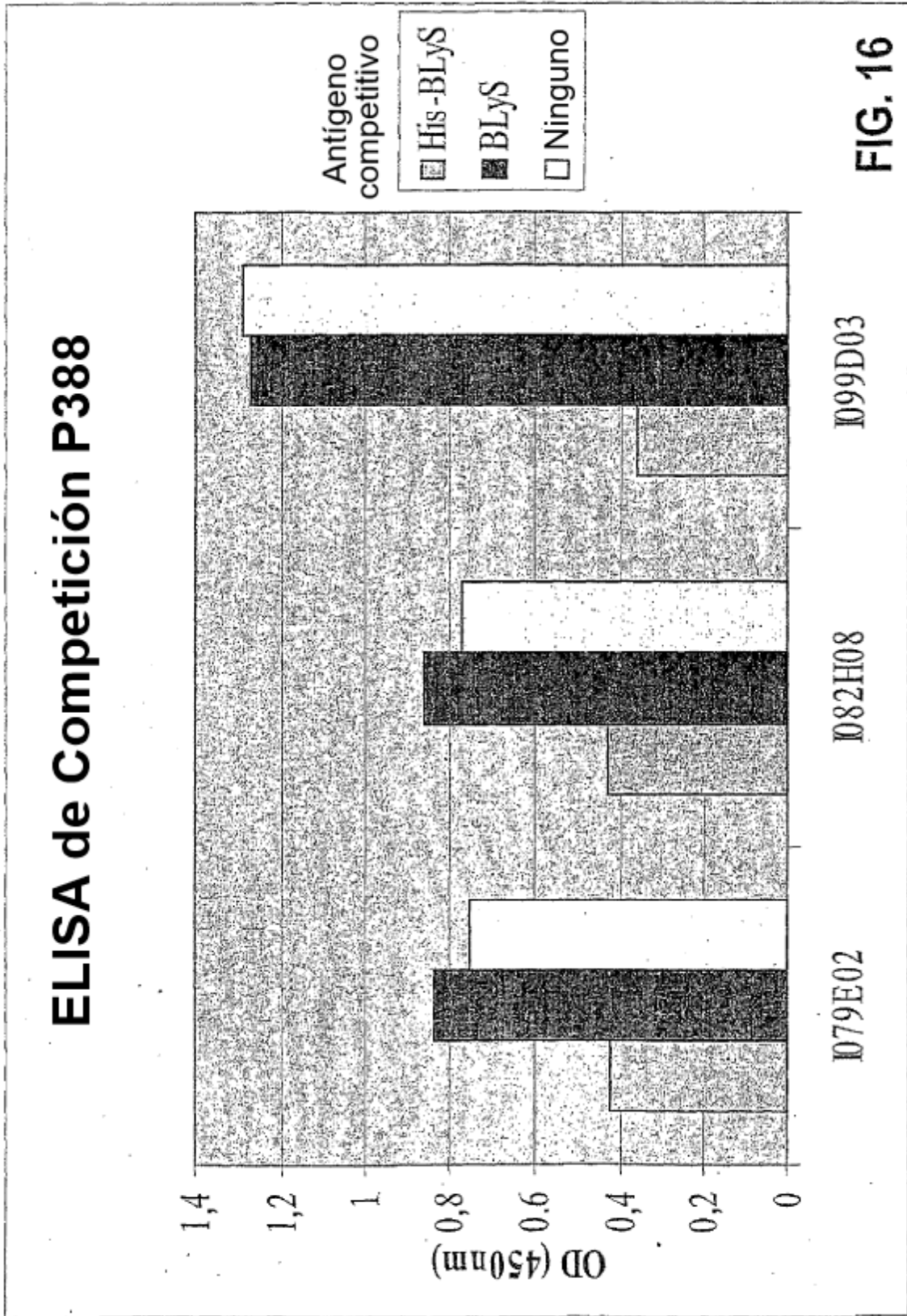


FIG. 16