(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 624 835**

(51) Int. CI.:

G01N 33/68 (2006.01)
C07K 16/18 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.08.2010 PCT/JP2010/004925**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **10.02.2011 WO2011016238**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.08.2010 E 10806238 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.03.2017 EP 2462161**

(54) Título: **Anticuerpos que se unen específicamente a los oligómeros A beta y uso de los mismos**

(30) Prioridad:

06.08.2009 US 231797 P
26.02.2010 US 282533 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.07.2017

(73) Titular/es:

IMMUNAS PHARMA, INC. (100.0%)
Kanagawa Science Park R&D D11F 3-2-1 Sakado
Takatsu-ku Kawasaki-shi
Kanagawa 213-0012, JP

(72) Inventor/es:

YOKOSEKI, TATSUKI;
OKAMOTO, YASUHIDE;
UMEDA, MAKOTO;
TAKAMATSU, NAOFUMI;
ITO, TOSHIYUKI;
IMAI, YUKIHO y
FUJII, SHINOBU

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

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 específicamente a los oligómeros A beta y uso de los mismos

Campo técnico

Prioridad

La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional No. 61/231,797, presentada el 6 de agosto de 2009, y la Solicitud Provisional No. 61/282,533, presentada el 26 de febrero de 2010, cuyo contenido total se incorpora como referencia en el presente documento.

Campo técnico

La presente invención se refiere al uso de anticuerpos que se unen específicamente a los oligómeros A beta en un método para prevenir y/o tratar la enfermedad de Alzheimer.

Técnica antecedente

El número de pacientes con enfermedad de Alzheimer (AD) es más de aproximadamente 26 millones en todo el mundo en 2006, y se prevé que continúe aumentando en una sociedad que envejece (Publicación diferente de patente (NPL) 1). Sin embargo, no hay agente terapéutico curativo que detenga o invierta la progresión de la enfermedad de Alzheimer, aunque hay agentes terapéuticos que retardan la progresión de la enfermedad disponibles comercialmente.

Diversas evidencias han demostrado que el deterioro de la memoria surge de la disfunción sináptica desencadenada por oligómeros beta-amiloides (A beta) solubles (véanse las publicaciones diferentes de patente 2 y 3). La acumulación excesiva y la deposición de los oligómeros A beta pueden ser el desencadenante de una serie de cascadas patológicas que conducen a la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, la intervención terapéutica dirigida a los oligómeros beta puede ser eficaz para bloquear estas cascadas (véanse las publicaciones diferentes de patente 4 y 5).

Recientemente, se están desarrollando productos farmacéuticos de anticuerpos que tienen como objetivo A beta. Sin embargo, los anticuerpos de oligómeros anti-A beta previamente reportados no se unen específicamente a los oligómeros A beta, sino que se unen a todas las tres formas, es decir, monómeros, oligómeros y fibrillas A beta. De este modo, incluso si se administran in vivo, se piensa que la cantidad de anticuerpos que se unen a los oligómeros de A beta sería relativamente baja, y puede ser necesario aumentar la dosificación para obtener efecto. Además, puesto que los monómeros beta están presentes en el cerebro de individuos sanos, los efectos secundarios pueden ser causados por la unión de los anticuerpos a los monómeros A beta.

Además, la cantidad de oligómero A beta podría ser un índice de la enfermedad de Alzheimer; sin embargo, era difícil medir los oligómeros beta solo usando anticuerpos anti-A beta convencionales.

Técnica anterior. Se muestra a continuación información relacionada con la presente invención. En particular, el documento WO 03/104437 describe anticuerpos que se unen a ligandos difusibles derivados de beta-amiloide (ADDL) y su uso en la modulación de la formación y/o actividad de ADDL. El documento WO 2006/055178 describe anticuerpos que reconocen diferencialmente conformaciones multidimensionales de ADDL para detectar ADDL y diagnosticar la enfermedad de Alzheimer. El documento WO 2009/051220 describe anticuerpos monoclonales que son específicos de sólo oligómeros solubles de beta-amiloide, pero no reconocen monómeros beta-amiloides solubles que son útiles como anticuerpos monoclonales de diagnóstico/terapéuticos para la enfermedad de Alzheimer. Moretto et al. (2007) describen anticuerpos sensibles a la conformación contra beta-amiloides de Alzheimer por inmunización con un péptido de epítopo de células B con restricción de tiorredoxina. Lambert et al. (2007) describen anticuerpos monoclonales que se dirigen a conjuntos patológicos de beta amiloide.

Lista de citas

Literatura diferente a Patentes

NPL 1: Brookmeyer R et al., Alzheimers Dement. Jul; 3 (3): 186-91, 2007

NPL 2: Klein WL, Tendencias Neurosci. 24: 219 - 224, 2001

NPL 3: Selkoe DJ, Science 298: 789 - 791, 2002

NPL 4: Haass C y et al.: Nat Rev Mol Cell Biol. 8: 101-12, 2007

NPL 5: Lee EB, et al.: J. Biol. Chem. 281: 4292-4299, 2006

NPL 6: Moretto Nadia et al., J Biol. Chem. 282: 11436-11445, 2007

NPL 7: Lambert MP et al., J Neurochemistry, 100: 23-35

Literatura de Patentes

PL 1: WO 03/104437 A2

PL 2: WO 2006/055178 A2

PL 3: WO 2009/051220 A1

Resumen de la invención

Problema técnico

La presente invención se logró a la vista de las circunstancias anteriores. Un objetivo de la presente invención es proporcionar anticuerpos que se unan específicamente a los oligómeros A beta, y sus usos. Más específicamente, la presente invención proporciona anticuerpos que se unen específicamente a los oligómeros A beta para uso en un método para prevenir y/o tratar la enfermedad de Alzheimer.

Solución al problema

Los presentes inventores produjeron con éxito múltiples anticuerpos monoclonales que son específicos de solamente oligómeros beta-amiloides (A beta) solubles y no reconocen monómeros A beta solubles que son moléculas fisiológicas, usando un tetrámero A beta aislado como antígeno.

Por lo tanto, los presentes inventores revelan que los múltiples anticuerpos son candidatos prometedores para anticuerpos terapéuticos para tratar/prevenir la enfermedad de Alzheimer.

Más específicamente, la presente descripción proporciona lo siguiente:

[1] Un anticuerpo que reconoce un oligómero A beta aislado como antígeno, en el que el anticuerpo no se une a un monómero A beta.

[2] El anticuerpo de [1], que es cualquiera de (1) a (290) a continuación:

(1) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2290;

(2) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2292;

(3) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2294;

(4) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2296;

(5) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2298;

(6) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2300;

(7) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2302;

(8) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2304;

(9) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2306;

(10) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2308;

(11) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la ID de SEO NO 2310;

(12) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2312;

(13) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2314;

(14) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2316;

(15) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2318;

(16) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2320;

(17) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2322;

(18) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2324;

(19) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2326;

(20) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2328;

(21) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2330;

(22) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2332;

(23) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2334;

(24) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2336;

(25) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2338;

(26) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2340;

(27) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2342;

(28) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2344;

(29) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2346;

(30) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2348;

(31) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2350;

(32) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2352;

(33) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2354;

(34) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2356;

(35) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2358;

(36) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2360;

(37) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2362;

(38) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2364;

(39) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2366;

(40) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2368;

(41) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2370;

(42) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2372;

(43) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2374;

(44) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2376;

(45) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2378;

(46) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2380;

(47) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2382;

(48) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2384;

(49) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2386;

(50) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2388;

(51) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2390;

(52) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2392;

(53) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2394;

(54) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2396;

(55) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2398;

(56) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2400;

(57) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2402;

(58) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2404;

(59) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2406;

(60) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2408;

(61) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2410;

(62) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2412;

(63) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2414;

(64) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2416;

(65) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2418;

(66) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2420;

(67) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2422;

(68) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2424;

(69) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2426;

(70) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2428;

(71) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2430;

(72) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2432;

(73) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2434;

(74) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2436;

(75) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2438;

(76) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2440;

(77) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2442;

(78) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2444;

(79) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2446;

(80) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2448;

(81) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2450;

(82) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2452;

(83) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2454;

(84) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2456;

(85) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2458;

(86) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2460;

(87) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2462;

(88) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2464;

(89) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2466;

(90) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2468;

(91) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2470;

(92) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2472;

(93) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2474;

(94) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2476;

(95) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2478;

(96) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2480;

(97) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2482;

(98) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2484;

(99) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2486;

(100) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2488;

(101) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2490;

(102) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2492;

(103) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2494;

(104) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2496;

(105) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2498;

(106) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2500;

(107) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2502;

(108) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2504;

(109) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2506;

(110) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2508;

(111) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2510;

(112) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2512;

(113) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2514;

(114) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2516;

(115) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2518;

(116) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2520;

(117) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2522;

(118) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2524;

(119) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2526;

(120) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2528;

(121) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2530;

(122) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2532;

(123) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2534;

(124) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2536;

(125) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2538;

(126) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2540;

(127) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2542;

(128) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2544;

(129) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2546;

(130) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2548;

(131) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2550;

(132) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2552;

(133) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2554;

(134) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2556;

(135) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2558;

(136) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2560;

(137) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2562;

(138) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2564;

(139) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2566;

(140) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2568;

(141) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2570;

(142) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2572;

(143) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2574;

(144) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2576;

(145) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2578;

(146) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2580;

(147) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2582;

(148) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2584;

(149) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2586;

(150) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2588;

(151) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2590;

(152) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2592;

(153) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2594;

(154) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2596;

(155) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2598;

(156) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2600;

(157) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2602;

(158) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2604;

(159) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2606;

(160) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2608;

(161) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2610;

(162) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2612;

(163) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2614;

(164) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2616;

(165) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2618;

(166) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2620;

(167) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2622;

(168) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2624;

(169) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2626;

(170) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que

(171) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2630 (para el uso de acuerdo con la presente invención);

(172) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2632 (para el uso de acuerdo con la presente invención);

(173) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2634;

(174) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2636;

(175) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2638;

(176) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2640;

(177) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2642;

(178) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2644;

(179) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2646;

(180) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2648;

(181) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2650;

(182) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2652;

(183) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2654;

(184) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2656;

(185) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2658;

(186) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2660;

(187) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2662;

(188) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2664;

(189) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2666;

(190) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2668;

(191) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2670;

(192) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2672;

(193) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que

(194) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2676;

(195) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2678;

(196) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2680;

(197) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2682;

(198) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2684;

(199) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2686;

(200) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2688;

(201) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2690;

(202) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2692;

(203) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2694;

(204) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2696;

(205) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2698;

(206) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2700;

(207) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2702;

(208) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2704;

(209) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2706;

(210) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2708;

(211) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2710;

(212) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2712;

(213) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2714;

(214) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2716;

(215) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2718;

(216) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2720;

(217) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2722;

(218) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2724;

(219) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2726;

(220) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2728;

(221) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2730;

(222) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2732;

(223) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2734;

(224) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2736;

(225) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2738;

(226) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2740;

(227) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2742;

(228) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2744;

(229) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2746;

(230) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2748;

(231) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2750;

(232) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2752;

(233) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2754;

(234) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2756;

(235) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2758;

(236) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2760;

(237) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2762;

(238) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2764;

(239) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2766;

(240) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2768;

(241) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2770;

(242) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2772;

(243) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2774;

(244) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2776;

(245) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2778;

(246) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2780;

(247) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2782;

(248) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2784;

(249) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2786;

(250) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2788;

(251) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2790;

(252) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2792;

(253) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2794;

(254) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2796;

(255) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2798;

(256) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2800;

(257) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2802;

(258) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2804;

(259) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2806;

(260) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2808;

(261) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2810;

(262) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2812;

(263) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2814;

(264) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2816;

(265) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2818;

(266) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2820;

(267) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2822;

(268) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2824;

(269) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2826;

(270) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2828;

(271) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2830;

(272) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2832;

(273) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2834;

(274) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2836;

(275) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2838;

(276) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2840;

(277) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2842;

(278) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2844;

(279) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2846;

(280) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2848;

(281) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2850;

(282) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2852;

(283) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2854;

(284) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2856;

(285) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2858;

(286) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2860;

(287) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2862;

(288) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2864;

(289) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2878;

(290) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2880.

[3] El anticuerpo de [1], que es uno cualquiera de (1) a (872) a continuación:

(1) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 como CDR3;

(2) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 como CDR3;

(3) un anticuerpo que comprende la cadena H de (1) y la cadena L de (2);

(4) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2290 como VH;

(5) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2292 como VL;

(6) un anticuerpo que comprende la cadena H de (4) y la cadena L de (5);

(7) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 como CDR3;

(8) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 como CDR3;

(9) un anticuerpo que comprende la cadena H de (7) y la cadena L de (8);

(10) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2294 como VH;

(11) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2296 como VL;

(12) un anticuerpo que comprende la cadena H de (10) y la cadena L de (11);

(13) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 38 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42 como CDR3;

(14) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48 como CDR3;

(15) un anticuerpo que comprende la cadena H de (13) y la cadena L de (14);

(16) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2298 como VH;

(17) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2300 como VL;

(18) un anticuerpo que comprende la cadena H de (16) y la cadena L de (17);

(19) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 56 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58 como CDR3;

(20) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 64 como CDR3;

(21) un anticuerpo que comprende la cadena H de (19) y la cadena L de (20);

(22) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2302 como VH;

(23) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2304 como VL;

(24) un anticuerpo que comprende la cadena H de (22) y la cadena L de (23);

(25) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74 como CDR3;

(26) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 78 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80 como CDR3;

(27) un anticuerpo que comprende la cadena H de (25) y la cadena L de (26);

(28) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2306 como

VH;

(29) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2308 como VL;

(30) un anticuerpo que comprende la cadena H de (28) y la cadena L de (29);

(31) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 86 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 88 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 90 como CDR3;

(32) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 94 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96 como CDR3;

(33) un anticuerpo que comprende la cadena H de (31) y la cadena L de (32);

(34) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2310 como VH;

(35) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2312 como VL;

(36) un anticuerpo que comprende la cadena H de (34) y la cadena L de (35);

(37) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 102 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 106 como CDR3;

(38) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 110 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 112 como CDR3;

(39) un anticuerpo que comprende la cadena H de (37) y la cadena L de (38);

(40) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2314 como VH;

(41) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2316 como VL;

(42) un anticuerpo que comprende la cadena H de (40) y la cadena L de (41);

(43) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 118 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 120 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122 como CDR3;

(44) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 124 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 126 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128 como CDR3;

(45) un anticuerpo que comprende la cadena H de (43) y la cadena L de (44);

(46) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2318 como VH;

(47) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2320 como VL;

(48) un anticuerpo que comprende la cadena H de (46) y la cadena L de (47);

(49), un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO 134 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138 como CDR3;

(50) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 140 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144 como CDR3;

(51) un anticuerpo que comprende la cadena H de (49) y la cadena L de (50);

(52) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2322 como VH;

(53) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2324 como VL;

(54) un anticuerpo que comprende la cadena H de (52) y la cadena L de (53);

(55) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 150 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 152 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 154 como CDR3;

(56) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 156 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 158 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 160 como CDR3;

(57) un anticuerpo que comprende la cadena H de (55) y la cadena L de (56);

(58) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2326 como VH;

(59) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2328 como VL;

(60) un anticuerpo que comprende la cadena H de (58) y la cadena L de (59);

(61) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 166 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 170 como CDR3;

(62) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 172 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176 como CDR3;

(63) un anticuerpo que comprende la cadena H de (61) y la cadena L de (62);

(64) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2330 como VH;

(65) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2332 como VL;

(66) un anticuerpo que comprende la cadena H de (64) y la cadena L de (65);

(67) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 182 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 184 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 186 como CDR3;

(68) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 188 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 190 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 192 como CDR3;

(69) un anticuerpo que comprende la cadena H (67) y la cadena L de (68);

(70) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2334 como VH;

(71) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2336 como VL;

(72) un anticuerpo que comprende la cadena H de (70) y la cadena L de (71);

(73) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 198 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 200 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 202 como CDR3;

(74) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 204 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 206 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208 como CDR3;

(75) un anticuerpo que comprende la cadena H de (73) y la cadena L de (74);

(76) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2338 como VH;

(77) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2340 como VL;

(78) un anticuerpo que comprende la cadena H de (76) y la cadena L de (77);

(79) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 214 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 216 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 218 como CDR3;

(80) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 220 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 222 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 224 como CDR3;

(81) un anticuerpo que comprende la cadena H de (79) y la cadena L de (80);

(82) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2342 como VH;

(83) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2344 como VL;

(84) un anticuerpo que comprende la cadena H de (82) y la cadena L de (83);

(85) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 230 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 232 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 234 como CDR3;

(86) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 236 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 238 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 240 como CDR3;

(87) un anticuerpo que comprende la cadena H de (85) y la cadena L de (86);

(88) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2346 como VH;

(89) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2348 como VL;

(90) un anticuerpo que comprende la cadena H de (88) y la cadena L de (89);

(91) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 246 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 248 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 250 como CDR3;

(92) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 252 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 254 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 256 como CDR3;

(93) un anticuerpo que comprende la cadena H de (91) y la cadena L de (92);

(94) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2350 como VH;

(95) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2352 como VL;

(96) un anticuerpo que comprende la cadena H de (94) y la cadena L de (95);

(97) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 262 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 264 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 266 como CDR3;

(98) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 268 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 270 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:

272 como CDR3;

(99) un anticuerpo que comprende la cadena H de (97) y la cadena L de (98);

(100) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2354 como VH;

(101) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2356 como VL;

(102) un anticuerpo que comprende la cadena H de (100) y la cadena L de (101);

(103) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 278 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 280 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 282 como CDR3;

(104) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 284 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 286 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 como CDR3;

(105) un anticuerpo que comprende la cadena H de (103) y la cadena L de (104);

(106) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2358 como VH;

(107) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2360 como VL;

(108) un anticuerpo que comprende la cadena H de (106) y la cadena L de (107);

(109) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 294 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 296 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 298 como CDR3;

(110) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 300 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 302 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 304 como CDR3;

(111) un anticuerpo que comprende la cadena H de (109) y la cadena L de (110);

(112) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2362 como VH;

(113) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2364 como VL;

(114) un anticuerpo que comprende la cadena H de (112) y la cadena L de (113);

(115) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 310 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 312 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 314 como CDR3;

(116) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 316 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 318 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 320 como CDR3;

(117) un anticuerpo que comprende la cadena H de (115) y la cadena L de (116);

(118) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2366 como VH;

(119) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2368 como VL;

(120) un anticuerpo que comprende la cadena H de (118) y la cadena L de (119);

(121) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 326 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 328 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 330 como CDR3;

(122) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 332 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 334 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 336 como CDR3;

(123) un anticuerpo que comprende la cadena H de (121) y la cadena L de (122);

(124) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2370 como VH;

(125) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2372 como VL;

(126) un anticuerpo que comprende la cadena H de (124) y la cadena L de (125);

(127) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 342 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 344 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 346 como CDR3;

(128) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 348 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 350 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 352 como CDR3;

(129) un anticuerpo que comprende la cadena H de (127) y la cadena L de (128);

(130) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2374 como VH;

(131) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2376 como VL;

(132) un anticuerpo que comprende la cadena H de (130) y la cadena L de (131);

(133) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 358 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 360 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 362 como CDR3;

(134) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 364 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 366 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 368 como CDR3;

(135) un anticuerpo que comprende la cadena H de (133) y la cadena L de (134);

(136) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2378 como VH;

(137) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2380 como VL;

(138) un anticuerpo que comprende la cadena H de (136) y la cadena L de (137);

(139) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 374 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 376 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 378 como CDR3;

(140) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 380 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 382 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 384 como CDR3;

(141) un anticuerpo que comprende la cadena H de (139) y la cadena L de (140);

(142) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2382 como VH;

(143) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2384 como VL;

(144) un anticuerpo que comprende la cadena H de (142) y la cadena L de (143);

(145) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 390 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 392 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:

394 como CDR3;

(146) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 396 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 398 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 400 como CDR3;

(147) un anticuerpo que comprende la cadena H de (145) y la cadena L de (146);

(148) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2386 como VH;

(149) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2388 como VL;

(150) un anticuerpo que comprende la cadena H de (148) y la cadena L de (149);

(151) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 406 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 408 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 410 como CDR3;

(152) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 412 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 414 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 416 como CDR3;

(153) un anticuerpo que comprende la cadena H de (151) y la cadena L de (152);

(154) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2390 como VH;

(155) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2392 como VL;

(156) un anticuerpo que comprende la cadena H de (154) y la cadena L de (155);

(157) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 422 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 424 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 426 como CDR3;

(158) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 428 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 430 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 432 como CDR3;

(159) un anticuerpo que comprende la cadena H de (157) y la cadena L de (158);

(160) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2394 como VH;

(161) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2396 como VL;

(162) un anticuerpo que comprende la cadena H de (160) y la cadena L de (161);

(163) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 438 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 440 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 442 como CDR3;

(164) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 444 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 446 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 448 como CDR3;

(165) un anticuerpo que comprende la cadena H de (163) y la cadena L de (164);

(166) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2398 como VH;

(167) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2400 como VL;

(168) un anticuerpo que comprende la cadena H de (166) y la cadena L de (167);

(169) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 454 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 456 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 458 como CDR3;

(170) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 460 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 462 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 464 como CDR3;

(171) un anticuerpo que comprende la cadena H de (169) y la cadena L de (170);

(172) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2402 como VH;

(173) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2404 como VL;

(174) un anticuerpo que comprende la cadena H de (172) y la cadena L de (173);

(175) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 470 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 472 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 474 como CDR3;

(176) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 476 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 478 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 480 como CDR3;

(177) un anticuerpo que comprende la cadena H de (175) y la cadena L de (176);

(178) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2406 como VH;

(179) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2408 como VL;

(180) un anticuerpo que comprende la cadena H de (178) y la cadena L de (179);

(181) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 486 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 488 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 490 como CDR3;

(182) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 492 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 494 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 496 como CDR3;

(183) un anticuerpo que comprende la cadena H de (181) y la cadena L de (182);

(184) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2410 como VH;

(185) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2412 como VL;

(186) un anticuerpo que comprende la cadena H de (184) y la cadena L de (185);

(187) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 502 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 504 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 506 como CDR3;

(188) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 508 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 510 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 512 como CDR3;

(189) un anticuerpo que comprende la cadena H de (187) y la cadena L de (188);

(190) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2414 como VH;

(191) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2416 como VL;

(192) un anticuerpo que comprende la cadena H de (190) y la cadena L de (191);

(193) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 518 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 520 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 522 como CDR3;

(194) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 524 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 526 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 528 como CDR3;

(195) un anticuerpo que comprende la cadena H de (193) y la cadena L de (194);

(196) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2418 como VH;

(197) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2420 como VL;

(198) un anticuerpo que comprende la cadena H de (196) y la cadena L de (197);

(199) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 534 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 536 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 538 como CDR3;

(200) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 540 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 542 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 544 como CDR3;

(201) un anticuerpo que comprende la cadena H de (199) y la cadena L de (200);

(202) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2422 como VH;

(203) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2424 como VL;

(204) un anticuerpo que comprende la cadena H de (202) y la cadena L de (203);

(205) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 550 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 552 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 554 como CDR3;

(206) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 556 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 558 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 560 como CDR3;

(207) un anticuerpo que comprende la cadena H de (205) y la cadena L de (206);

(208) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2426 como VH;

(209) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2428 como VL;

(210) un anticuerpo que comprende la cadena H de (208) y la cadena L de (209);

(211) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 566 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 568 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 570 como CDR3;

(212) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 572 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 574 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 576 como CDR3;

(213) un anticuerpo que comprende la cadena H de (211) y la cadena L de (212);

(214) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2430 como VH;

(215) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2432 como

VL;

(216) un anticuerpo que comprende la cadena H de (214) y la cadena L de (215);

(217) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 582 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 584 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 586 como CDR3;

(218) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 588 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 590 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 592 como CDR3;

(219) un anticuerpo que comprende la cadena H de (217) y la cadena L de (218);

(220) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2434 como VH;

(221) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2436 como VL;

(222) un anticuerpo que comprende la cadena H de (220) y la cadena L de (221);

(223) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 598 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 600 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEO ID NO: 602 como CDR3;

(224) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 604 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 606 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 608 como CDR3;

(225) un anticuerpo que comprende la cadena H de (223) y la cadena L de (224);

(226) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2438 como VH;

(227) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2440 como VL;

(228) un anticuerpo que comprende la cadena H de (226) y la cadena L de (227);

(229) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 614 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 616 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 618 como CDR3;

(230) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 620 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 622 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 624 como CDR3;

(231) un anticuerpo que comprende la cadena H de (229) y la cadena L de (230);

(232) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2442 como VH;

(233) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2444 como VL;

(234) un anticuerpo que comprende la cadena H de (232) y la cadena L de (233);

(235) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 630 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 632 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 634 como CDR3;

(236) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 636 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 638 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 640 como CDR3;

(237) un anticuerpo que comprende la cadena H de (235) y la cadena L de (236);

(238) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2446 como VH;

(239) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2448 como VL;

(240) un anticuerpo que comprende la cadena H de (238) y la cadena L de (239);

(241) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 646 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 648 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 650 como CDR3;

(242) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 652 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 654 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 656 como CDR3;

(243) un anticuerpo que comprende la cadena H de (241) y la cadena L de (242);

(244) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2450 como VH;

(245) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2452 como VL;

(246) un anticuerpo que comprende la cadena H de (244) y la cadena L de (245);

(247) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 662 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 664 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 666 como CDR3;

(248) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 668 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 670 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 672 como CDR3;

(249) un anticuerpo que comprende la cadena H de (247) y la cadena L de (248);

(250) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2454 como VH;

(251) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2456 como VL;

(252) un anticuerpo que comprende la cadena H de (250) y la cadena L de (251);

(253) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 678 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 680 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 682 como CDR3;

(254) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 684 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 686 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 688 como CDR3;

(255) un anticuerpo que comprende la cadena H de (253) y la cadena L de (254);

(256) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2458 como VH;

(257) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2460 como VL;

(258) un anticuerpo que comprende la cadena H de (256) y la cadena L de (257);

(259) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 694 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 696 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 698 como CDR3;

(260) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 700 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 702 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 704 como CDR3;

(261) un anticuerpo que comprende la cadena H de (259) y la cadena L de (260);

(262) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2462 como

VH;

(263) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2464 como VL;

(264) un anticuerpo que comprende la cadena H de (262) y la cadena L de (263);

(265) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 710 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 712 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 714 como CDR3;

(266) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 716 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 718 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 720 como CDR3;

(267) un anticuerpo que comprende la cadena H de (265) y la cadena L de (266);

(268) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2466 como VH;

(269) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2468 como VL;

(270) un anticuerpo que comprende la cadena H de (268) y la cadena L de (269);

(271) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 726 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 728 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 730 como CDR3;

(272) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 732 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 734 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 736 como CDR3;

(273) un anticuerpo que comprende la cadena H de (271) y la cadena L de (272);

(274) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2470 como VH;

(275) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2472 como VL;

(276) un anticuerpo que comprende la cadena H de (274) y la cadena L de (275);

(277) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 742 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 744 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 746 como CDR3;

(278) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 748 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 750 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 752 como CDR3;

(279) un anticuerpo que comprende la cadena H de (277) y la cadena L de (278);

(280) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2474 como VH;

(281) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2476 como VL;

(282) un anticuerpo que comprende la cadena H de (280) y la cadena L de (281);

(283) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 758 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 760 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 762 como CDR3;

(284) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 764 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 766 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 768 como CDR3;

(285) un anticuerpo que comprende la cadena H de (283) y la cadena L de (284);

(286) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2478 como VH;

(287) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2480 como VL;

(288) un anticuerpo que comprende la cadena H de (286) y la cadena L de (287);

(289) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 774 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 776 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 778 como CDR3;

(290) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 780 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 782 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 784 como CDR3;

(291) un anticuerpo que comprende la cadena H de (289) y la cadena L de (290);

(292) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2482 como VH;

(293) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2484 como VL;

(294) un anticuerpo que comprende la cadena H de (292) y la cadena L de (293);

(295) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 790 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 792 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 794 como CDR3;

(296) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 796 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 798 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 800 como CDR3;

(297) un anticuerpo que comprende la cadena H de (295) y la cadena L de (296);

(298) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2486 como VH;

(299) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2488 como VL;

(300) un anticuerpo que comprende la cadena H de (298) y la cadena L de (299);

(301) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 806 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 808 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 810 como CDR3;

(302) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 812 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 814 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 816 como CDR3;

(303) un anticuerpo que comprende la cadena H de (301) y la cadena L de (302);

(304) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2490 como VH;

(305) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2492 como VL;

(306) un anticuerpo que comprende la cadena H de (304) y la cadena L de (305);

(307) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 822 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 824 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 826 como CDR3;

(308) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 828 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 830 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 832 como CDR3;

(309) un anticuerpo que comprende la cadena H de (307) y la cadena L de (308);

(310) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2494 como VH;

(311) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2496 como VL;

(312) un anticuerpo que comprende la cadena H de (310) y la cadena L de (311);

(313) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 838 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 840 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 842 como CDR3;

(314) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 844 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 846 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 848 como CDR3;

(315) un anticuerpo que comprende la cadena H de (313) y la cadena L de (314);

(316) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2498 como VH;

(317) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2500 como VL;

(318) un anticuerpo que comprende la cadena H de (316) y la cadena L de (317);

(319) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 854 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 856 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 858 como CDR3;

(320) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 860 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 862 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEO ID NO: 864 como CDR3;

(321) un anticuerpo que comprende la cadena H de (319) y la cadena L de (320);

(322) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2502 como VH;

(323) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2504 como VL;

(324) un anticuerpo que comprende la cadena H de (322) y la cadena L de (323);

(325) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 870 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 872 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 874 como CDR3;

(326) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 876 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 878 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 880 como CDR3;

(327) un anticuerpo que comprende la cadena H de (325) y la cadena L de (326);

(328) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2506 como VH;

(329) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2508 como VL;

(330) un anticuerpo que comprende la cadena H de (328) y la cadena L de (329);

(331) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 886 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 888 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 890 como CDR3;

(332) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 892 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 894 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:

896 como CDR3;

(333) un anticuerpo que comprende la cadena H de (331) y la cadena L de (332);

(334) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2510 como VH;

(335) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2512 como VL;

(336) un anticuerpo que comprende la cadena H de (334) y la cadena L de (335);

(337) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 902 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 904 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 906 como CDR3;

(338) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 908 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 910 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 912 como CDR3;

(339) un anticuerpo que comprende la cadena H de (337) y la cadena L de (338);

(340) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ IDNO: 2514 como VH;

(341) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2516 como VL;

(342) un anticuerpo que comprende la cadena H de (340) y la cadena L de (341);

(343) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 918 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 920 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 922 como CDR3;

(344) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 924 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 926 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 928 como CDR3;

(345) un anticuerpo que comprende la cadena H de (343) y la cadena L de (344);

(346) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2518 como VH;

(347) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2520 como VL;

(348) un anticuerpo que comprende la cadena H de (346) y la cadena L de (347);

(349) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 934 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 936 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 938 como CDR3;

(350) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 940 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 942 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 944 como CDR3;

(351) un anticuerpo que comprende la cadena H de (349) y la cadena L de (350);

(352) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2522 como VH;

(353) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2524 como VL;

(354) un anticuerpo que comprende la cadena H de (352) y la cadena L de (353);

(355) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 950 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 952 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 954 como CDR3;

(356) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 956 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 958 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 960 como CDR3;

(357) un anticuerpo que comprende la cadena H de (355) y la cadena L de (356);

(358) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2526 como VH;

(360) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2528 como VL; un anticuerpo que comprende la cadena H de (358) y la cadena L de (359);

(361) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 966 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 968 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 970 como CDR3;

(362) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 972 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 974 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 976 como CDR3;

(363) un anticuerpo que comprende la cadena H de (361) y la cadena L de (362);

(364) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2530 como VH;

(365) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2532 como VL;

(366) un anticuerpo que comprende la cadena H de (364) y la cadena L de (365);

(367) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 982 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 984 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 986 como CDR3;

(368) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 988 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 990 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 992 como CDR3;

(369) un anticuerpo que comprende la cadena H de (367) y la cadena L de (368);

(370) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2534 como VH;

(371) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2536 como VL;

(372) un anticuerpo que comprende la cadena H de (370) y la cadena L de (371);

(373) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 998 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1000 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1002 como CDR3;

(374) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1004 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1006 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1008 como CDR3;

(375) un anticuerpo que comprende la cadena H de (373) y la cadena L de (374);

(376) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2538 como VH;

(377) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2540 como VL;

(378) un anticuerpo que comprende la cadena H de (376) y la cadena L de (377);

(379) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1014 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1016 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1018 como CDR3;

(380) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1020 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1022 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1024 como CDR3;

(381) un anticuerpo que comprende la cadena H de (379) y la cadena L de (380);

(382) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2542 como VH;

(383) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2544 como VL;

(384) un anticuerpo que comprende la cadena H de (382) y la cadena L de (383);

(385) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1030 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1032 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1034 como CDR3;

(386) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1036 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1038 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1040 como CDR3;

(387) un anticuerpo que comprende la cadena H de (385) y la cadena L de (386);

(388) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2546 como VH;

(389) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2548 como VL;

(390) un anticuerpo que comprende la cadena H de (388) y la cadena L de (389);

(391) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1046 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1048 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1050 como CDR3;

(392) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1052 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1054 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1056 como CDR3;

(393) un anticuerpo que comprende la cadena H de (391) y la cadena L de (392);

(394) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2550 como VH;

(395) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2552 como VL;

(396) un anticuerpo que comprende la cadena H de (394) y la cadena L de (395);

(398) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1062 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1064 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1066 como CDR3;

(399) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1068 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1070 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1072 como CDR3;

(400) un anticuerpo que comprende la cadena H de (397) y la cadena L de (398);

(401) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2554 como VH;

(402) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2556 como VL;

(403) un anticuerpo que comprende la cadena H de (400) y la cadena L de (401);

(404) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1078 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1080 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:

1082 como CDR3;

(405) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1084 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1086 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1088 como CDR3;

(406) un anticuerpo que comprende la cadena H de (403) y la cadena L de (404);

(407) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2558 como VH;

(408) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2560 como VL;

(409) un anticuerpo que comprende la cadena H de (406) y la cadena L de (407);

(410) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1094 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1096 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1098 como CDR3;

(411) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1100 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1102 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1104 como CDR3;

(412) un anticuerpo que comprende la cadena H de (409) y la cadena L de (410);

(413) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2562 como VH;

(414) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2564 como VL;

(415) un anticuerpo que comprende la cadena H de (412) y la cadena L de (413);

(416) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1110 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1112 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1114 como CDR3;

(417) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1116 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1118 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1120 como CDR3;

(417) un anticuerpo que comprende la cadena H de (415) y la cadena L de (416);

(418) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2566 como VH;

(419) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2568 como VL;

(420) un anticuerpo que comprende la cadena H de (418) y la cadena L de (419);

(421) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1126 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1128 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1130 como CDR3;

(422) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1132 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1134 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1136 como CDR3;

(423) un anticuerpo que comprende la cadena H de (421) y la cadena L de (422);

(424) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2570 como VH;

(425) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2572 como VL;

(426) un anticuerpo que comprende la cadena H de (424) y la cadena L de (425);

(427) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1142 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1144 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1146 como CDR3;

(428) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1148 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1150 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1152 como CDR3;

(429) un anticuerpo que comprende la cadena H de (427) y la cadena L de (428);

(430) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2574 como VH;

(431) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2576 como VL;

(432) un anticuerpo que comprende la cadena H de (430) y la cadena L de (431);

(433) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1158 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1160 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1162 como CDR3;

(434) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1164 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1166 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1168 como CDR3;

(435) un anticuerpo que comprende la cadena H de (433) y la cadena L de (434);

(436) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2578 como VH;

(437) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2580 como VL;

(438) un anticuerpo que comprende la cadena H de (436) y la cadena L de (437);

(439), un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de la ID de SEQ NO: 1174 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1176 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1178 como CDR3;

(440) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1180 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1182 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1184 como CDR3;

(441) un anticuerpo que comprende la cadena H de (439) y la cadena L de (440);

(442) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2582 como VH;

(443) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2584 como VL;

(444) un anticuerpo que comprende la cadena H de (442) y la cadena L de (443);

(445) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1190 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1192 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1194 como CDR3 ;

(446) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1196 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1198 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1200 como CDR3;

(447) un anticuerpo que comprende la cadena H de (445) y la cadena L de (446);

(448) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2586 como VH;

(449) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2588 como VL;

(450) un anticuerpo que comprende la cadena H de (448) y la cadena L de (449);

(451) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1206 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1208 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1210 como CDR3;

(452) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1212 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1214 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1216 como CDR3;

(453) un anticuerpo que comprende la cadena H de (451) y la cadena L de (452);

(454) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2590 como VH;

(455) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2592 como VL;

(456) un anticuerpo que comprende la cadena H de (454) y la cadena L de (455);

(457) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1222 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1224 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1226 como CDR3;

(458) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1228 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1230 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1232 como CDR3;

(459) un anticuerpo que comprende la cadena H de (457) y la cadena L de (458);

(460) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2594 como VH;

(461) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2596 como VL;

(462) un anticuerpo que comprende la cadena H de (460) y la cadena L de (461);

(463) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1238 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1240 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1242 como CDR3;

(464) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1244 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1246 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1248 como CDR3;

(465) un anticuerpo que comprende la cadena H de (463) y la cadena L de (464);

(466) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2598 como VH;

(467) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2600 como VL;

(468) un anticuerpo que comprende la cadena H de (466) y la cadena L de (467);

(469) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1254 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1256 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1258 como CDR3;

(470) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1260 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1262 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1264 como CDR3;

(471) un anticuerpo que comprende la cadena H de (469) y la cadena L de (470);

(472) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2602 como VH;

(473) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2604 como

VL;

(474) un anticuerpo que comprende la cadena H de (472) y la cadena L de (473);

(475) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1270 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1272 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1274 como CDR3;

(476) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1276 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1278 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1280 como CDR3;

(477) un anticuerpo que comprende la cadena H de (475) y la cadena L de (476);

(478) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2606 como VH;

(479) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2608 como VL;

(480) un anticuerpo que comprende la cadena H de (478) y la cadena L de (479);

(481) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1286 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1288 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1290 como CDR3;

(482) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1292 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1294 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1296 como CDR3;

(483) un anticuerpo que comprende la cadena H de (481) y la cadena L de (482);

(484) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2610 como VH;

(485) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2612 como VL;

(486) un anticuerpo que comprende la cadena H de (484) y la cadena L de (485);

(487) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1302 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1304 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1306 como CDR3;

(488) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1308 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1310 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1312 como CDR3;

(489) un anticuerpo que comprende la cadena H de (487) y la cadena L de (488);

(490) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2614 como VH;

(491) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2616 como VL;

(492) un anticuerpo que comprende la cadena H de (490) y la cadena L de (491);

(493) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1318 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1320 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1322 como CDR3;

(494) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1324 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1326 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1328 como CDR3;

(495) un anticuerpo que comprende la cadena H de (493) y la cadena L de (494);

(496) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2618 como VH;

(497) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2620 como VL;

(498) un anticuerpo que comprende la cadena H de (496) y la cadena L de (497);

(499) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1334 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1336 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1338 como CDR3;

(500) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1340 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1342 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1344 como CDR3;

(501) un anticuerpo que comprende la cadena H de (499) y la cadena L de (500);

(502) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2622 como VH;

(503) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2624 como VL;

(504) un anticuerpo que comprende la cadena H de (502) y la cadena L de (503);

(505) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1350 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1352 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1354 como CDR3;

(506) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1356 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1358 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1360 como CDR3;

(507) un anticuerpo que comprende la cadena H de (505) y la cadena L de (506);

(508) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2626 como VH;

(509) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2628 como VL;

(510) un anticuerpo que comprende la cadena H de (508) y la cadena L de (509);

(511) un anticuerpo (para el uso de acuerdo con la presente invención) que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1366 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1368 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1370 como CDR3;

(512) un anticuerpo (para el uso de acuerdo con la presente invención) que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1372 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1374 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1376 como CDR3;

(513) un anticuerpo que comprende la cadena H de (511) y la cadena L de (512);

(514) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2630 como VH (para el uso de acuerdo con la presente invención);

(515) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2632 como VL (para el uso de acuerdo con la presente invención);

(516) un anticuerpo que comprende la cadena H de (514) y la cadena L de (515);

(517) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1382 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1384 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1386 como CDR3;

(518) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1388 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1390 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1392 como CDR3;

(519) un anticuerpo que comprende la cadena H de (517) y la cadena L de (518);

(520) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2634 como

VH;

(521) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2636 como VL;

(522) un anticuerpo que comprende la cadena H de (520) y la cadena L de (521);

(523) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1398 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1400 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1402 como CDR3;

(524) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1404 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1406 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1408 como CDR3;

(525) un anticuerpo que comprende la cadena H de (523) y la cadena L de (524);

(526) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2638 como VH;

(527) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2640 como VL;

(528) un anticuerpo que comprende la cadena H de (526) y la cadena L de (527);

(529) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1414 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1416 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1418 como CDR3;

(530) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1420 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1422 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1424 como CDR3;

(531) un anticuerpo que comprende la cadena H de (529) y la cadena L de (530);

(532) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2642 como VH;

(533) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2644 como VL;

(534) un anticuerpo que comprende la cadena H de (532) y la cadena L de (533);

(535) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1430 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1432 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1434 como CDR3;

(536) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1436 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1438 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1440 como CDR3;

(537) un anticuerpo que comprende la cadena H de (535) y la cadena L de (536);

(538) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2646 como VH;

(539) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2648 como VL;

(540) un anticuerpo que comprende la cadena H de (538) y la cadena L de (539);

(541) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1446 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1448 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1450 como CDR3;

(542) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1452 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1454 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1456 como CDR3;

(543) un anticuerpo que comprende la cadena H de (541) y la cadena L de (542);

(544) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2650 como VH;

(545) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2652 como VL;

(546) un anticuerpo que comprende la cadena H de (544) y la cadena L de (545);

(547) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1462 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1464 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1466 como CDR3;

(548) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1468 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1470 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1472 como CDR3;

(550) un anticuerpo que comprende la cadena H de (547) y la cadena L de (548); un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2654 como VH;

(551) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2656 como VL;

(552) un anticuerpo que comprende la cadena H de (550) y la cadena L de (551);

(553) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1478 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1480 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1482 como CDR3;

(554) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1484 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1486 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1488 como CDR3;

(555) un anticuerpo que comprende la cadena H de (553) y la cadena L de (554);

(556) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2658 como VH;

(557) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2660 como VL;

(558) un anticuerpo que comprende la cadena H de (556) y la cadena L de (557);

(559) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1494 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1496 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1498 como CDR3;

(560) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1500 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1502 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1504 como CDR3;

(561) un anticuerpo que comprende la cadena H de (559) y la cadena L de (560);

(562) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2662 como VH;

(563) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2664 como VL;

(564) un anticuerpo que comprende la cadena H de (562) y la cadena L de (563);

(565) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1510 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1512 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1514 como CDR3;

(566) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1516 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1518 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1520 como CDR3 ;

(567) un anticuerpo que comprende la cadena H de (565) y la cadena L de (566);

(568) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2666 como VH;

(569) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2668 como VL;

(570) un anticuerpo que comprende la cadena H de (568) y la cadena L de (569);

(571) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1526 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1528 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1530 como CDR3;

(572) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1532 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1534 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1536 como CDR3;

(573) un anticuerpo que comprende la cadena H de (571) y la cadena L de (572);

(574) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2670 como VH;

(575) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2672 como VL;

(576) un anticuerpo que comprende la cadena H de (574) y la cadena L de (575);

(577) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1542 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1544 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1546 como CDR3;

(578) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1548 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1550 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1552 como CDR3;

(579) un anticuerpo que comprende la cadena H de (577) y la cadena L de (578);

(580) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2674 como VH;

(581) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2676 como VL;

(582) un anticuerpo que comprende la cadena H de (580) y la cadena L de (581);

(583) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1558 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1560 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1562 como CDR3;

(584) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1564 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1566 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1568 como CDR3;

(585) un anticuerpo que comprende la cadena H de (583) y la cadena L de (584);

(586) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2678 como VH;

(587) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2680 como VL;

(588) un anticuerpo que comprende la cadena H de (586) y la cadena L de (587);

(589) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1574 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1576 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1578 como CDR3;

(590) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1580 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1582 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1584 como CDR3;

(591) un anticuerpo que comprende la cadena H de (589) y la cadena L de (590);

(592) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2682 como VH;

(593) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2684 como VL;

(594) un anticuerpo que comprende la cadena H de (592) y la cadena L de (593);

(595) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1590 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1592 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1594 como CDR3;

(596) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1596 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1598 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1600 como CDR3;

(597) un anticuerpo que comprende la cadena H de (595) y la cadena L de (596);

(598) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2686 como VH;

(599) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2688 como VL;

(600) un anticuerpo que comprende la cadena H de (598) y la cadena L de (599);

(601) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1606 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1608 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1610 como CDR3;

(602) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1612 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1614 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1616 como CDR3;

(603) un anticuerpo que comprende la cadena H de (601) y la cadena L de (602);

(604) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2690 como VH;

(605) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2692 como VL;

(606) un anticuerpo que comprende la cadena H de (604) y la cadena L de (605);

(607) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1622 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1624 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1626 como CDR3;

(608) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1628 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1630 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1632 como CDR3;

(609) un anticuerpo que comprende la cadena H de (607) y la cadena L de (608);

(610) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2694 como VH;

(611) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2696 como VL;

(612) un anticuerpo que comprende la cadena H de (610) y la cadena L de (611);

(613) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1638 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1640 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1642 como CDR3;

(614) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1644 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1646 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:

1648 como CDR3;

(615) un anticuerpo que comprende la cadena H de (613) y la cadena L de (614);

(616) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2698 como VH;

(617) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2700 como VL;

(618) un anticuerpo que comprende la cadena H de (616) y la cadena L de (617);

(619) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1654 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1656 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1658 como CDR3;

(620) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1660 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1662 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1664 como CDR3;

(621) un anticuerpo que comprende la cadena H de (619) y la cadena L de (620);

(622) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2702 como VH;

(623) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2704 como VL;

(624) un anticuerpo que comprende la cadena H de (622) y la cadena L de (623);

(625) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1670 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1672 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1674 como CDR3;

(626) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1676 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1678 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1680 como CDR3;

(627) un anticuerpo que comprende la cadena H de (625) y la cadena L de (626);

(628) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2706 como VH;

(629) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2708 como VL;

(630) un anticuerpo que comprende la cadena H de (628) y la cadena L de (629);

(631) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1686 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1688 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1690 como CDR3;

(632) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1692 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1694 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1696 como CDR3;

(633) un anticuerpo que comprende la cadena H de (631) y la cadena L de (632);

(634) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ IDNO: 2710 como VH;

(635) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2712 como VL;

(636) un anticuerpo que comprende la cadena H de (634) y la cadena L de (635);

(637) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1702 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1704 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1706 como CDR3;

(638) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1708 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1710 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1712 como CDR3;

(639) un anticuerpo que comprende la cadena H de (637) y la cadena L de (638);

(640) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2714 como VH;

(641) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2716 como VL;

(642) un anticuerpo que comprende la cadena H de (640) y la cadena L de (641);

(643) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1718 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1720 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1722 como CDR3;

(644) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1724 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1726 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1728 como CDR3;

(645) un anticuerpo que comprende la cadena H de (643) y la cadena L de (644);

(646) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2718 como VH;

(647) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2720 como VL;

(648) un anticuerpo que comprende la cadena H de (646) y la cadena L de (647);

(649) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1734 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1736 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1738 como CDR3;

(650) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1740 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1742 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1744 como CDR3;

(651) un anticuerpo que comprende la cadena H de (649) y la cadena L de (650);

(652) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2722 como VH;

(653) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2724 como VL;

(654) un anticuerpo que comprende la cadena H de (652) y la cadena L de (653);

(655) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1750 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1752 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1754 como CDR3;

(656) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1756 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1758 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1760 como CDR3;

(657) un anticuerpo que comprende la cadena H de (655) y la cadena L de (656);

(658) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2726 como VH;

(659) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2728 como VL;

(660) un anticuerpo que comprende la cadena H de (658) y la cadena L de (659);

(661) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1766 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1768 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:

1770 como CDR3;

(662) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1772 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1774 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1776 como CDR3;

(664) un anticuerpo que comprende la cadena H de (661) y la cadena L de (662);

(665) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2730 como VH;

(666) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2732 como VL;

(667) un anticuerpo que comprende la cadena H de (664) y la cadena L de (665);

(668) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1782 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1784 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1786 como CDR3;

(669) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1788 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1790 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1792 como CDR3;

(670) un anticuerpo que comprende la cadena H de (667) y la cadena L de (668);

(671) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2734 como VH;

(672) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2736 como VL;

(673) un anticuerpo que comprende la cadena H de (670) y la cadena L de (671);

(674) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1798 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1800 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1802 como CDR3;

(675) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1804 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1806 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1808 como CDR3;

(676) un anticuerpo que comprende la cadena H de (673) y la cadena L de (674);

(677) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2738 como VH;

(678) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2740 como VL;

(679) un anticuerpo que comprende la cadena H de (676) y la cadena L de (677);

(680) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1814 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1816 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1818 como CDR3;

(681) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1820 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1822 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1824 como CDR3;

(682) un anticuerpo que comprende la cadena H de (679) y la cadena L de (680);

(683) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2742 como VH;

(683) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2744 como VL;

(684) un anticuerpo que comprende la cadena H de (682) y la cadena L de (683);

(685) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1830 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1832 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1834 como CDR3;

(686) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1836 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1838 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1840 como CDR3;

(687) un anticuerpo que comprende la cadena H de (685) y la cadena L de (686);

(688) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2746 como VH;

(689) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2748 como VL;

(690) un anticuerpo que comprende la cadena H de (688) y la cadena L de (689);

(691) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1846 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1848 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1850 como CDR3;

(692) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1852 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1854 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1856 como CDR3;

(693) un anticuerpo que comprende la cadena H de (691) y la cadena L de (692);

(694) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2750 como VH;

(695) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2752 como VL;

(696) un anticuerpo que comprende la cadena H de (694) y la cadena L de (695);

(697) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1862 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1864 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1866 como CDR3;

(698) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1868 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1870 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1872 como CDR3;

(699) un anticuerpo que comprende la cadena H de (697) y la cadena L de (698);

(700) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2754 como VH;

(702) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2756 como VL; un anticuerpo que comprende la cadena H de (700) y la cadena L de (701);

(703) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1878 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1880 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1882 como CDR3;

(704) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1884 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1886 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1888 como CDR3;

(705) un anticuerpo que comprende la cadena H de (703) y la cadena L de (704);

(706) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2758 como VH;

(707) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2760 como VL;

(708) un anticuerpo que comprende la cadena H de (706) y la cadena L de (707);

(709) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1894 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1896 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1898 como CDR3;

(710) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1900 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1902 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1904 como CDR3;

(711) un anticuerpo que comprende la cadena H de (709) y la cadena L de (710);

(712) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2762 como VH;

(713) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2764 como VL;

(714) un anticuerpo que comprende la cadena H de (712) y la cadena L de (713);

(715) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1910 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1912 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1914 como CDR3;

(716) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1916 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1918 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1920 como CDR3;

(717) un anticuerpo que comprende la cadena H de (715) y la cadena L de (716);

(718) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2766 como VH;

(719) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2768 como VL;

(720) un anticuerpo que comprende la cadena H de (718) y la cadena L de (719);

(721) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1926 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1928 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1930 como CDR3;

(722) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1932 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1934 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1936 como CDR3;

(723) un anticuerpo que comprende la cadena H de (721) y la cadena L de (722);

(724) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2770 como VH;

(725) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2772 como VL;

(726) un anticuerpo que comprende la cadena H de (724) y la cadena L de (725);

(727) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1942 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1944 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1946 como CDR3;

(728) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1948 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1950 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1952 como CDR3;

(729) un anticuerpo que comprende la cadena H de (727) y la cadena L de (728);

(730) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2774 como VH;

(731) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2776 como VL;

(732) un anticuerpo que comprende la cadena H de (730) y la cadena L de (731);

(733) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1958 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1960 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1962 como CDR3;

(734) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1964 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1966 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1968 como CDR3;

(735) un anticuerpo que comprende la cadena H de (733) y la cadena L de (734);

(736) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2778 como VH;

(737) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2780 como VL;

(738) un anticuerpo que comprende la cadena H de (736) y la cadena L de (737);

(740) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1974 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1976 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1978 como CDR3; un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1980 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1982 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1984 como CDR3;

(741) un anticuerpo que comprende la cadena H de (739) y la cadena L de (740);

(742) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2782 como VH;

(743) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2784 como VL;

(744) un anticuerpo que comprende la cadena H de (742) y la cadena L de (743);

(745) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1990 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1992 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1994 como CDR3;

(746) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1996 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1998 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2000 como CDR3;

(747) un anticuerpo que comprende la cadena H de (745) y la cadena L de (746);

(748) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2786 como VH;

(749) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2788 como VL;

(750) un anticuerpo que comprende la cadena H de (748) y la cadena L de (749);

(751) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2006 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2008 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2010 como CDR3;

(752) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2012 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2014 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2016 como CDR3;

(753) un anticuerpo que comprende la cadena H de (751) y la cadena L de (752);

(754) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2790 como VH;

(755) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2792 como VL;

(756) un anticuerpo que comprende la cadena H de (754) y la cadena L de (755);

(757) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2022 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2024 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2026 como CDR3;

(758) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2028 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2030 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2032 como CDR3;

(759) un anticuerpo que comprende la cadena H de (757) y la cadena L de (758);

(760) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2794 como VH;

(761) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2796 como VL;

(762) un anticuerpo que comprende la cadena H de (760) y la cadena L de (761);

(763) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2038 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2040 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2042 como CDR3;

(764) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2044 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2046 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2048 como CDR3;

(765) un anticuerpo que comprende la cadena H de (763) y la cadena L de (764);

(766) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2798 como VH;

(767) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2800 como VL;

(768) un anticuerpo que comprende la cadena H de (766) y la cadena L de (767);

(769) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2054 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2056 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2058 como CDR3;

(770) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2060 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2062 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2064 como CDR3;

(771) un anticuerpo que comprende la cadena H de (769) y la cadena L de (770);

(772) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2802 como VH;

(773) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2804 como VL;

(774) un anticuerpo que comprende la cadena H de (772) y la cadena L de (773);

(775) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2070 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2072 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2074 como CDR3;

(776) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2076 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2078 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2080 como CDR3;

(777) un anticuerpo que comprende la cadena H de (775) y la cadena L de (776);

(778) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2806 como VH;

(779) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2808 como

VL;

(780) un anticuerpo que comprende la cadena H de (778) y la cadena L de (779);

(781) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2086 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2088 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2090 como CDR3;

(782) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2092 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2094 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2096 como CDR3;

(783) un anticuerpo que comprende la cadena H de (781) y la cadena L de (782);

(784) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2810 como VH;

(785) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2812 como VL;

(786) un anticuerpo que comprende la cadena H de (784) y la cadena L de (785);

(787) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2102 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2104 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2106 como CDR3;

(788) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2108 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2110 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2112 como CDR3;

(789) un anticuerpo que comprende la cadena H de (787) y la cadena L de (788);

(790) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2814 como VH;

(791) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2816 como VL;

(792) un anticuerpo que comprende la cadena H de (790) y la cadena L de (791);

(793) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2118 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2120 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2122 como CDR3;

(794) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2124 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2126 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2128 como CDR3;

(795) un anticuerpo que comprende la cadena H de (793) y la cadena L de (794);

(797) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2818 como VH; un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2820 como VL;

(798) un anticuerpo que comprende la cadena H de (796) y la cadena L de (797);

(799) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2134 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2136 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2138 como CDR3;

(800) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2140 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2142 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2144 como CDR3;

(801) un anticuerpo que comprende la cadena H de (799) y la cadena L de (800);

(802) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2822 como VH;

(803) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2824 como

VL;

(804) un anticuerpo que comprende la cadena H de (802) y la cadena L de (803);

(805) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2150 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2152 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2154 como CDR3;

(806) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2156 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2158 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2160 como CDR3;

(807) un anticuerpo que comprende la cadena H de (805) y la cadena L de (806);

(808) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2826 como VH;

(809) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2828 como VL;

(810) un anticuerpo que comprende la cadena H de (808) y la cadena L de (809);

(811) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2166 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2168 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2170 como CDR3;

(812) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2172 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2174 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2176 como CDR3;

(813) un anticuerpo que comprende la cadena H de (811) y la cadena L de (812);

(814) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2830 como VH;

(816) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2832 como VL; un anticuerpo que comprende la cadena H de (814) y la cadena L de (815);

(817) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2182 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2184 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2186 como CDR3;

(818) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2188 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2190 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2192 como CDR3;

(819) un anticuerpo que comprende la cadena H de (817) y la cadena L de (818);

(820) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2834 como VH;

(821) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2836 como VL;

(822) un anticuerpo que comprende la cadena H de (820) y la cadena L de (821);

(823) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2198 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2200 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2202 como CDR3;

(824) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2204 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2206 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2208 como CDR3;

(825) un anticuerpo que comprende la cadena H de (823) y la cadena L de (824);

(826) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2838 como VH;

(827) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2840 como

VL;

(828) un anticuerpo que comprende la cadena H de (826) y la cadena L de (827);

(829) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2214 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2216 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2218 como CDR3;

(830) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2220 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2222 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2224 como CDR3;

(831) un anticuerpo que comprende la cadena H de (829) y la cadena L de (830);

(832) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2842 como VH;

(833) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2844 como VL;

(834) un anticuerpo que comprende la cadena H de (832) y la cadena L de (833);

(835) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2230 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2232 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2234 como CDR3;

(836) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2236 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2238 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2240 como CDR3;

(837) un anticuerpo que comprende la cadena H de (835) y la cadena L de (836);

(838) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2846 como VH;

(839) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2848 como VL;

(840) un anticuerpo que comprende la cadena H de (838) y la cadena L de (839);

(841) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2246 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2248 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2250 como CDR3;

(842) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2252 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2254 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2256 como CDR3;

(843) un anticuerpo que comprende la cadena H de (841) y la cadena L de (842);

(844) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2850 como VH;

(845) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2852 como VL;

(846) un anticuerpo que comprende la cadena H de (844) y la cadena L de (845);

(847) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2262 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2264 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2266 como CDR3;

(848) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2268 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2270 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2272 como CDR3;

(849) un anticuerpo que comprende la cadena H de (847) y la cadena L de (848);

(850) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2854 como VH;

(851) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2856 como VL;

(852) un anticuerpo que comprende la cadena H de (850) y la cadena L de (851);

(854) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2278 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2280 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2282 como CDR3; un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2284 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2286 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2288 como CDR3;

(855) un anticuerpo que comprende la cadena H de (853) y la cadena L de (854);

(856) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2858 como VH;

(857) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2860 como VL;

(858) un anticuerpo que comprende la cadena H de (856) y la cadena L de (857);

(859) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2866 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2868 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2870 como CDR3;

(860) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2872 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2874 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2876 como CDR3;

(861) un anticuerpo que comprende la cadena H de (859) y la cadena L de (860);

(862) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2862 como VH;

(863) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2864 como VL;

(864) un anticuerpo que comprende la cadena H de (862) y la cadena L de (863);

(865) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2882 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2884 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2886 como CDR3;

(866) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2888 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2890 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2892 como CDR3;

(867) un anticuerpo que comprende la cadena H de (865) y la cadena L de (866);

(868) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2878 como VH;

(869) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2880 como VL;

(870) un anticuerpo que comprende la cadena H de (868) y la cadena L de (869);

(871) un anticuerpo que comprende una o más sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en el anticuerpo de uno cualquiera de (1) a (870), que tiene una actividad equivalente al anticuerpo de cualquiera de (1) a (870); y (872) un anticuerpo que se une al epítopo unido por el anticuerpo de cualquiera de (1) a (870).

[4] El anticuerpo de cualquiera de [1] a [3], en el que el anticuerpo es un anticuerpo quimérico o un anticuerpo humanizado.

[5] Un fragmento de unión al antígeno del anticuerpo de cualquiera de [1] a [4].

[6] Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión al antígeno de [5], y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[7] La composición de [6], que es un agente contra el deterioro cognitivo, un agente terapéutico para la enfermedad

de Alzheimer, un agente para suprimir la progresión de la enfermedad de Alzheimer, un agente para suprimir la formación de placas seniles, un agente para suprimir la acumulación de A beta, un agente antineurotóxico, un agente para inhibir la formación de fibrillas beta-amiloides o un agente contra la toxicidad sináptica.

[8] Un método para detectar un oligómero de A beta, que comprende la etapa de detectar un oligómero de A beta contenido en una muestra utilizando el anticuerpo de cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión a antígeno de [5].

[9] Método para diagnosticar si un sujeto es un posible paciente con enfermedad de Alzheimer, que comprende usar el anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión al antígeno de [5], para detectar un A beta en una muestra recogida de un sujeto.

[10] Método para diagnosticar si un sujeto es un posible paciente con enfermedad de Alzheimer, que comprende los siguientes pasos:

(a) poner en contacto una muestra recogida de un sujeto con el anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión al antígeno de [5]; y

(b) medir la cantidad de oligómero A beta en la muestra,

en el que se determina que el sujeto es un posible paciente con enfermedad de Alzheimer, cuando la cantidad medida en la etapa (b) es más alta que la de un individuo sano.

[11] Un método para diagnosticar si un sujeto es o no un posible paciente con enfermedad de Alzheimer, que comprende las etapas de:

(a) poner en contacto una muestra recogida de un sujeto con el anticuerpo de cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión al antígeno de [5], y un anticuerpo que se une a un monómero A beta; y

(b) medir la relación del oligómero A beta al monómero A beta en la muestra, en el que se determina que el sujeto es un posible paciente con enfermedad de Alzheimer, cuando la proporción medida en la etapa (b) es mayor que la de un individuo sano.

[12] El método de cualquiera de [8] a [11], en el que la muestra es sangre o líquido cefalorraquídeo.

[13] Un agente para el uso en el método de cualquiera de [8] a [12].

[14] Un kit para su uso en el método de cualquiera de [8] a [12].

Además, la presente invención proporciona lo siguiente:

[15] Uso del anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión al antígeno de [5] para la fabricación de un agente contra el deterioro cognitivo, un agente terapéutico para la enfermedad de Alzheimer, un agente para suprimir la progresión de la enfermedad de Alzheimer, un agente para suprimir la formación de placa senil, un agente para suprimir la acumulación de beta, un agente antineurotóxico, un agente para inhibir la formación de fibrillas beta-amiloides o un agente contra la toxicidad sináptica.

[16] El anticuerpo de cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión al antígeno de [5] para su uso en la prevención y/o el tratamiento del deterioro cognitivo.

[17] El anticuerpo de cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión al antígeno de [5] para su uso en la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

18] El anticuerpo de cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión al antígeno de [5] para suprimir la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

[19] El anticuerpo de cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión al antígeno de [5] para su uso en la supresión de la formación de placas seniles.

[20] El anticuerpo de cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión al antígeno de [5] para suprimir la acumulación de A beta.

[21] El anticuerpo de cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión al antígeno de [5] para su uso en neutralización (supresión) de la neurotoxicidad.

[22] El anticuerpo de cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión al antígeno de [5] para su uso en la inhibición de la formación de fibrillas beta amiloides.

[23] El anticuerpo de cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión al antígeno de [5] para su uso en la neutralización (supresión) de la toxicidad sináptica.

[24] Un método para prevenir y/o tratar el deterioro cognitivo, que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión al antígeno de [5].

[25] Un método para prevenir y/o tratar la enfermedad de Alzheimer, que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo de cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión al antígeno de [5].

[26] Método para suprimir la progresión de la enfermedad de Alzheimer, que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión al antígeno de [5].

[27] Un método para suprimir la formación de placa senil, que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo de cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión al antígeno de [5].

[28] Un método para suprimir la acumulación de beta, que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión al antígeno de [5].

[29] Método para neutralizar la neurotoxicidad, que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión al antígeno de [5].

[30] Un método para inhibir la formación de fibrillas beta-amiloides, que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión al antígeno de [5].

[31] Método para neutralizar la toxicidad sináptica, que comprende la etapa de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo de uno cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión al antígeno de [5].

[32] Uso del anticuerpo de cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión al antígeno de [5] para prevenir y/o tratar el deterioro cognitivo.

[33] Uso del anticuerpo de cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión al antígeno de [5] para prevenir y/o tratar la enfermedad de Alzheimer.

[34] Uso del anticuerpo de cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión al antígeno de [5] para suprimir la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

[35] Uso del anticuerpo de cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión al antígeno de [5] para suprimir la formación de placa senil.

[36] Uso del anticuerpo de cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión al antígeno de [5] para suprimir la acumulación de A beta.

[37] Uso del anticuerpo de cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión al antígeno de [5] para neutralizar la neurotoxicidad.

[38] Uso del anticuerpo de cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión al antígeno de [5] para inhibir la formación de fibrillas beta amiloides.

[39] Uso del anticuerpo de cualquiera de [1] a [4] o el fragmento de unión al antígeno de [5] para neutralizar (suprimir) la toxicidad sináptica.

Efectos ventajosos de la invención

Se espera que los anticuerpos proporcionados por la presente invención contribuyan al establecimiento de métodos preventivos/terapéuticos selectivos para moléculas responsables de evocar condiciones patológicas de la enfermedad de Alzheimer.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1-1 presenta fotografías de los resultados del análisis *por transferencia de puntos* en cada uno de los anticuerpos.

La figura 1-2 presenta fotografías de los resultados del análisis *por transferencia de puntos* en cada uno de los anticuerpos.

La figura 1-3 presenta fotografías de los resultados del análisis *por transferencia de puntos* en cada uno de los anticuerpos.

La figura 2-1 presenta resultados ELISA competitivos en cada uno de los anticuerpos. El eje vertical muestra la absorbancia a una longitud de onda de 450 nm y el eje horizontal muestra la concentración de oligómero o monómero A beta (mg/ml) utilizado como inhibidor. Las líneas de puntos de cada gráfico muestran la actividad de unión al antígeno

cuando se usó el oligómero A beta como inhibidor. Las líneas sólidas de cada gráfico muestran la actividad de unión al antígeno cuando se usó el monómero A beta como inhibidor.

La figura 2-2 presenta resultados ELISA competitivos en cada uno de los anticuerpos. El eje vertical muestra la absorbancia a una longitud de onda de 450 nm y el eje horizontal muestra la concentración de oligómero o monómero A beta (mg/ml) utilizado como inhibidor. Las líneas de puntos de cada gráfico muestran la actividad de unión al antígeno cuando se usó el oligómero A beta como inhibidor. Las líneas sólidas de cada gráfico muestran la actividad de unión al antígeno cuando se usó el monómero A beta como inhibidor.

La figura 2-3 presenta resultados ELISA competitivos en cada uno de los anticuerpos. El eje vertical muestra la absorbancia a una longitud de onda de 450 nm y el eje horizontal muestra la concentración de oligómero o monómero A beta (mg/ml) utilizado como inhibidor. Las líneas de puntos de cada gráfico muestran la actividad de unión al antígeno cuando se usó el oligómero A beta como inhibidor. Las líneas sólidas de cada gráfico muestran la actividad de unión al antígeno cuando se usó el monómero A beta como inhibidor.

La figura 2-4 presenta resultados ELISA competitivos en cada uno de los anticuerpos. El eje vertical muestra la absorbancia a una longitud de onda de 450 nm y el eje horizontal muestra la concentración de oligómero o monómero A beta (mg/ml) utilizado como inhibidor. Las líneas de puntos de cada gráfico muestran la actividad de unión al antígeno cuando se usó el oligómero A beta como inhibidor. Las líneas sólidas de cada gráfico muestran la actividad de unión al antígeno cuando se usó el monómero A beta como inhibidor.

La figura 2-5 presenta resultados ELISA competitivos en cada uno de los anticuerpos. El eje vertical muestra la absorbancia a una longitud de onda de 450 nm y el eje horizontal muestra la concentración de oligómero o monómero A beta (mg/ml) utilizado como inhibidor. Las líneas de puntos de cada gráfico muestran la actividad de unión al antígeno cuando se usó el oligómero A beta como inhibidor. Las líneas sólidas de cada gráfico muestran la actividad de unión al antígeno cuando se usó el monómero A beta como inhibidor.

La figura 2-6 presenta resultados ELISA competitivos en cada uno de los anticuerpos. El eje vertical muestra la absorbancia a una longitud de onda de 450 nm y el eje horizontal muestra la concentración de oligómero o monómero A beta (mg/ml) utilizado como inhibidor. Las líneas de puntos de cada gráfico muestran la actividad de unión al antígeno cuando se usó el oligómero A beta como inhibidor. Las líneas sólidas de cada gráfico muestran la actividad de unión al antígeno cuando se usó el monómero A beta como inhibidor.

La figura 2-7 presenta resultados ELISA competitivos en cada uno de los anticuerpos. El eje vertical muestra la absorbancia a una longitud de onda de 450 nm y el eje horizontal muestra la concentración de oligómero o monómero A beta (mg/ml) utilizado como inhibidor. Las líneas de puntos de cada gráfico muestran la actividad de unión al antígeno cuando se usó el oligómero A beta como inhibidor. Las líneas sólidas de cada gráfico muestran la actividad de unión al antígeno cuando se usó el monómero A beta como inhibidor.

La figura 3-1 presenta resultados ELISA competitivos en cada uno de los anticuerpos en los que la concentración de inhibidor se muestra como concentración molar. El eje vertical muestra la absorbancia a una longitud de onda de 450 nm y el eje horizontal muestra la concentración molar de un oligómero o monómero A beta (mol/L) utilizado como inhibidor. La concentración molar (mol/L) del oligómero A beta se calculó convirtiendo el número molar de oligómero A en el de monómero A beta.

La figura 3-2 presenta resultados ELISA competitivos en cada uno de los anticuerpos en los que la concentración de inhibidor se muestra como concentración molar. El eje vertical muestra la absorbancia a una longitud de onda de 450 nm y el eje horizontal muestra la concentración molar de un oligómero o monómero A beta (mol/L) utilizado como inhibidor. La concentración molar (mol/L) del oligómero A beta se calculó convirtiendo el número molar de oligómero A en el de monómero A beta.

La figura 3-3 presenta resultados de ELISA competitivos en cada uno de los anticuerpos en los que la concentración de inhibidor se muestra como concentración molar. El eje vertical muestra la absorbancia a una longitud de onda de 450 nm y el eje horizontal muestra la concentración molar de un oligómero o monómero A beta (mol/L) utilizado como inhibidor. La concentración molar (mol/L) del oligómero A beta se calculó convirtiendo el número molar de oligómero A en el de monómero A beta.

La figura 3-4 presenta resultados de ELISA competitivos en cada uno de los anticuerpos en los que la concentración de inhibidor se muestra como concentración molar. El eje vertical muestra la absorbancia a una longitud de onda de 450 nm y el eje horizontal muestra la concentración molar de un oligómero o monómero A beta (mol/L) utilizado como inhibidor. La concentración molar (mol/L) del oligómero A beta se calculó convirtiendo el número molar de oligómero A en el de monómero A beta.

La figura 3-5 presenta resultados ELISA competitivos en cada uno de los anticuerpos en los que la concentración de inhibidor se muestra como concentración molar. El eje vertical muestra la absorbancia a una longitud de onda de 450 nm y el eje horizontal muestra la concentración molar de un oligómero o monómero A beta (mol/L) utilizado como inhibidor. La concentración molar (mol/L) del oligómero A beta se calculó convirtiendo el número molar de oligómero A en el de monómero A beta.

La figura 3-6 presenta resultados de ELISA competitivos en cada uno de los anticuerpos en los que la concentración de inhibidor se muestra como concentración molar. El eje vertical muestra la absorbancia a una longitud de onda de 450 nm y el eje horizontal muestra la concentración molar de un oligómero o monómero A beta (mol/L) utilizado como inhibidor. La concentración molar (mol/L) del oligómero A beta se calculó convirtiendo el número molar de oligómero A en el de monómero A beta.

La figura 3-7 presenta resultados de ELISA competitivos en cada uno de los anticuerpos en los que la concentración de inhibidor se muestra como concentración molar. El eje vertical muestra la absorbancia a una longitud de onda de 450 nm y el eje horizontal muestra la concentración molar de un oligómero o monómero A beta (mol/L) utilizado como inhibidor. La concentración molar (mol/L) del oligómero A beta se calculó convirtiendo el número molar de oligómero A en el de monómero A beta.

La figura 3-8 presenta resultados ELISA competitivos en cada uno de los anticuerpos en los que la concentración de inhibidor se muestra como concentración molar. El eje vertical muestra la absorbancia a una longitud de onda de 450 nm y el eje horizontal muestra la concentración molar de un oligómero o monómero A beta (mol/L) utilizado como inhibidor. La concentración molar (mol/L) del oligómero A beta se calculó convirtiendo el número molar de oligómero A en el de monómero A beta.

La figura 3-9 presenta resultados de ELISA competitivos en cada uno de los anticuerpos en los que la concentración de inhibidor se muestra como concentración molar. El eje vertical muestra la absorbancia a una longitud de onda de 450 nm y el eje horizontal muestra la concentración molar de un oligómero o monómero A beta (mol/L) utilizado como inhibidor. La concentración molar (mol/L) del oligómero A beta se calculó convirtiendo el número molar de oligómero A en el de monómero A beta.

La figura 3-10 presenta resultados de ELISA competitivos en cada uno de los anticuerpos en los que la concentración de inhibidor se muestra como concentración molar. El eje vertical muestra la absorbancia a una longitud de onda de 450 nm y el eje horizontal muestra la concentración molar de un oligómero o monómero A beta (mol/L) utilizado como inhibidor. La concentración molar (mol/L) del oligómero A beta se calculó convirtiendo el número molar de oligómero A en el de monómero A beta.

La figura 3-11 presenta resultados ELISA competitivos sobre cada uno de los anticuerpos en los que la concentración del inhibidor se muestra como concentración molar. El eje vertical muestra la absorbancia a una longitud de onda de 450 nm y el eje horizontal muestra la concentración molar de un oligómero o monómero A beta (mol/L) utilizado como inhibidor. La concentración molar (mol/L) del oligómero A beta se calculó convirtiendo el número molar de oligómero A en el de monómero A beta.

La figura 4-1 muestra los resultados del análisis de la afinidad de cada uno de los anticuerpos frente a los oligómeros A beta, por Biacore 3000.

La figura 4-2 muestra los resultados del análisis de la afinidad de cada uno de los anticuerpos frente a los oligómeros A beta, por Biacore 3000.

La figura 4-3 muestra los resultados del análisis de la afinidad de cada uno de los anticuerpos frente a los oligómeros A beta por Biacore 3000.

La figura 4-4 muestra los resultados del análisis de la afinidad de cada uno de los anticuerpos frente a los oligómeros A beta por Biacore 3000.

La figura 4-5 muestra los resultados del análisis de la afinidad de cada uno de los anticuerpos frente a los oligómeros A beta, por Biacore 3000.

La figura 5-1 muestra los resultados del ensayo de neutralización frente a una citotoxicidad inducida por beta utilizando cada uno de los anticuerpos.

La figura 5-2 muestra los resultados del ensayo de neutralización frente a una citotoxicidad inducida por beta utilizando cada uno de los anticuerpos.

La figura 6-1 muestra los resultados del ensayo de inhibición contra la formación de fibrillas A beta usando cada uno de los anticuerpos.

La figura 6-2 muestra los resultados del ensayo de inhibición contra la formación de fibrillas A beta usando cada uno de los anticuerpos.

La figura 6-3 muestra los resultados del ensayo de inhibición contra la formación de fibrillas A beta usando cada uno de los anticuerpos.

La figura 6-4 muestra los resultados del ensayo de inhibición contra la formación de fibrillas A beta usando cada uno de los anticuerpos.

La figura 6-5 muestra los resultados del ensayo de inhibición contra la formación de fibrillas A beta usando cada uno de los anticuerpos.

La figura 6-6 muestra los resultados del ensayo de inhibición contra la formación de fibrillas A beta usando cada uno de los anticuerpos.

La figura 6-7 muestra los resultados del ensayo de inhibición contra la formación de fibrillas A beta usando cada uno de los anticuerpos.

La figura 7-1 muestra los resultados del ensayo de inmunotransferencia para evaluar si cada uno de los anticuerpos se une a la APP humana.

La APP humana se detectó en el resultado de Tg2576 usando anticuerpo de control 6E10, que está marcado por la flecha.

La figura 7-2 muestra los resultados del ensayo de inmunotransferencia para evaluar si cada uno de los anticuerpos se une a APP humano.

La APP humana se detectó en el resultado de Tg2576 usando anticuerpo de control 6E10, que está marcado por la flecha.

Descripción de realizaciones

La presente invención se describirá más específicamente a continuación.

Como se describió anteriormente, los presentes inventores tuvieron éxito en la obtención de anticuerpos que se unen específicamente a los oligómeros A beta pero no a los monómeros A beta. Es decir, se proporcionan anticuerpos que se unen a los oligómeros A beta pero no a los monómeros A beta. Además, se proporcionan anticuerpos que se unen a los oligómeros A beta pero no a los monómeros A beta y la proteína precursora amiloide (APP). Los anticuerpos se prefieren aislados o purificados.

Los términos "aislados" y "purificados" utilizados para sustancias (anticuerpos y similares) indican que las sustancias no incluyen sustancialmente al menos otra sustancia que pueda estar contenida en la fuente natural. Por lo tanto, "anticuerpos aislados" y "anticuerpos purificados" se refieren a anticuerpos que no incluyen sustancialmente materiales celulares tales como hidrocarburos, lípidos u otras proteínas contaminantes de la célula o fuente de tejido a partir de la cual se derivan los anticuerpos (proteínas). Cuando los anticuerpos se sintetizan químicamente, los términos se refieren a anticuerpos que no incluyen substancias químicas precursoras u otras sustancias químicas. En una realización preferida, los anticuerpos descritos se aíslan o purifican.

"Anticuerpos" se refiere a glicoproteínas que tienen las mismas características estructurales. Los anticuerpos muestran una especificidad de unión frente a antígenos específicos. En el presente documento, "antígenos" se refiere a proteínas que tienen la capacidad de unirse a los anticuerpos correspondientes, e inducen reacciones antígeno-anticuerpo in vivo.

En este caso, la cadena pesada del anticuerpo se puede denotar como "cadena H", la cadena ligera del anticuerpo se puede designar como "cadena L", la región variable de la cadena pesada se puede designar como "VH", la región variable de la cadena ligera se puede denotar como "VL", la región constante de la cadena pesada se puede denotar como "CH", la región constante de la cadena ligera se puede designar como "CL", la región de armazón se puede designar como "FR" y la región determinante de complementariedad puede denominarse como "CDR".

Las proteínas beta, que son los principales constituyentes de los amiloides, son péptidos que consisten en 40 a 42 aminoácidos y se sabe que se producen a partir de proteínas precursoras llamadas proteínas precursoras amiloides (APPs) por la acción de proteasas. Además de las fibrillas amiloides recogidas en fracciones de sedimento ultracentrifugado, las moléculas amiloides producidas a partir de APPs incluyen conjuntos oligoméricos no fibrosos además de monómeros solubles. Los "oligómeros beta" se refieren a conjuntos no fibrosos. El grado de polimerización A beta del "oligómero A beta" no está particularmente limitado, pero es típicamente de 2 a 150. Los "oligómeros A beta" incluyen, por ejemplo, los oligómeros A beta40 (A beta 1-40), A beta42 (A beta 1-42) y oligómeros beta40/A beta42 (en los que A beta40 y A beta42 se polimerizan). Por ejemplo, "A oligómeros beta", típicamente, moléculas que muestran un peso molecular de 45 a 160 kDa en SDS-PAGE y 22.5 a 1,035 kDa en PAGE Nativo Azul. Usando tamices moleculares, las moléculas se recogen principalmente en la solución de retención >100 kDa. Cuando se observan bajo un microscopio de fuerza atómica, las moléculas muestran morfologías mixtas de moléculas granulares, en forma de perlas y anulares que tienen una altura de 1.5 a 3.1 nm.

No hay limitación en el origen y la forma de los anticuerpos utilizados mientras se unan a los oligómeros A beta pero no a los monómeros A beta, o se unen a los oligómeros A beta pero no a los monómeros A beta y a la proteína precursora amiloide.

Los anticuerpos descritos se caracterizan por la característica de que se unen a los oligómeros A beta pero no a los monómeros A beta, o se unen a los oligómeros A beta pero no a los monómeros A beta y a la proteína precursora

amiloide. Preferiblemente, estos anticuerpos tienen las siguientes características.

En el análisis *por transferencia de puntos*, reaccionan con oligómeros A beta40 y oligómeros A beta42, pero no con monómeros A beta40.

En el ensayo ELISA competitivo usando oligómeros A beta inmovilizados, la concentración de inhibición al 50% (IC50) del monómero A beta para la unión de los anticuerpos a los oligómeros A beta inmovilizados es mayor que la del oligómero A beta. En el ensayo ELISA competitivo usando oligómeros A beta inmovilizados, IC50 del monómero A beta es 500 nmol/L o más, preferiblemente 1000 nmol/L o más, más preferiblemente 1500 nmol/L o más, o más preferiblemente 2000 nmol/L o más. En el ensayo ELISA competitivo usando oligómeros A beta inmovilizados, IC50 del oligómero A beta es 100 nmol/L o menos, preferiblemente 50 nmol/L o menos, más preferiblemente 25 nmol/L o menos, o más preferiblemente 20 nmol/L o menos.

En el ensayo ELISA competitivo usando oligómeros A beta inmovilizados, la selectividad antigénica mostrada por IC50 del monómero A beta frente al oligómero A beta para la unión de los anticuerpos a los oligómeros A beta inmovilizados, es decir, IC50 del monómero A beta/IC50 de un oligómero A beta, es 50 o más, preferiblemente 100 o más, más preferiblemente 150 o más, o más preferiblemente 200 o más.

En el análisis de afinidad para los oligómeros A beta usando Biacore (Biacore 3000), la constante de velocidad de unión (ka) es 1.0E+04 $M^{-1}S^{-1}$ o más, preferiblemente 2.0E+04 $M^{-1}S^{-1}$ o más, más preferiblemente 5.0E+04 $M^{-1}S^{-1}$ o más, o más preferiblemente 1.0E+05 $M^{-1}S^{-1}$ o más. En el análisis de afinidad para los oligómeros A beta usando Biacore (Biacore 3000), la constante de velocidad de disociación (kd) es 0.5 S^{-1} o menos, preferiblemente 0.2 S^{-1} o menos, más preferiblemente 0.1 S^{-1} o menos, más preferiblemente 0.05 S^{-1} o menos, más preferiblemente 0.01 S^{-1} o menos, o más preferiblemente 6.0E-03 S^{-1} o menos.

En el análisis de afinidad para los oligómeros A beta usando Biacore (Biacore 3000), la constante de disociación (KD) es 5.0E-06 M o menor, preferiblemente 1.0E-06 M o menos, más preferiblemente 7.0E-07 M o menos, más preferiblemente 1.0E-07 M o menos, o más preferiblemente 5.0E-08 M o menos. En el análisis por inmunotransferencia, no reaccionan con la proteína precursora amiloide humana.

Los anticuerpos descritos pueden estar caracterizados por al menos una de las características anteriores. Además, los anticuerpos pueden estar caracterizados por dos o más de las características anteriores.

Los "anticuerpos" incluyen tanto anticuerpos monoclonales como policlonales. Los anticuerpos también incluyen cualquier tipo de anticuerpos tales como anticuerpos animales no humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanos, los minicuerpos descritos más tarde, los anticuerpos modificados con secuencias de aminoácidos, anticuerpos modificados conjugados con otras moléculas (por ejemplo, polímeros tales como polietilen glicol), y anticuerpos modificados con cadenas de azúcar.

En el presente documento, el término “anticuerpos monoclonales” se refiere a anticuerpos que se obtienen a partir de una población sustancialmente homogénea de anticuerpos. Es decir, los anticuerpos individuales que constituyen la población son idénticos con la excepción de posibles mutantes naturales que pueden estar presentes en una cantidad traza. Los anticuerpos monoclonales son altamente específicos y reconocen un único sitio antigénico. Cada uno de los anticuerpos monoclonales reconoce un único determinante del antígeno, en contraste con las preparaciones de anticuerpos convencionales (policlonales) que típicamente contienen anticuerpos diferentes contra diferentes determinantes antigénicos (epítopos).

Además de la especificidad mencionada anteriormente, los anticuerpos monoclonales tienen la ventaja de que pueden sintetizarse a partir de un cultivo de hibridoma que no está contaminado con otras inmunoglobulinas. Por lo tanto, "monoclonal" indica las características de los anticuerpos que se pueden obtener de una población de anticuerpos sustancialmente homogénea. Este término no indica el requisito de ningún método específico para la producción de anticuerpos.

Básicamente, se pueden producir anticuerpos monoclonales utilizando técnicas conocidas. Por ejemplo, pueden producirse mediante el método de hibridoma descrito en primer lugar por Kohler y Milstein (Nature 256: 495-7, 1975), o por el método de ADN recombinante (Cabilly et al., Proc. Nat. Acad. Sei USA 81 : 3273-7, 1984), pero los métodos no están limitados a estos. Por ejemplo, cuando se usa el método de hibridoma, se usa un oligómero A beta como antígeno sensibilizante, y la inmunización se lleva a cabo de acuerdo con un método de inmunización convencional. Las células inmunitarias obtenidas se fusionan con células progenitoras conocidas mediante un método de fusión celular convencional, y las células productoras de anticuerpos monoclonales se pueden cribar y aislar usando un método de cribado convencional.

Los anticuerpos monoclonales descritos pueden producirse, por ejemplo, como sigue. En primer lugar, se disuelve A beta 1-42 sintético (Peptide Institute, Inc., Osaka) en agua desionizada destilada o una solución regulador fosfato 10 mM, y ésta se deshidrata a 37°C durante 18 horas. A continuación, los péptidos se separan por SDS-PAGE al 4-12% y se visualizan mediante tinción CBB, y se corta la porción del tetrámero A beta 1-42 solo que no está contaminado con el monómero A beta 1-42. A continuación, se inmunizan ratones BALB/c en su almohadilla de pie con 2.5 micro g del tetrámero A beta 1-42 emulsionado usando adyuvante completo de Freund. Posteriormente, las inmunizaciones

de refuerzo se llevan a cabo seis veces. Los hibridomas se producen a partir del ganglio linfático inguinal por fusión con células Sp2/0-Agl4 usando polietilenglicol 1500.

Los animales inmunizados con antígenos sensibilizadores no están particularmente limitados, pero preferiblemente se seleccionan teniendo en cuenta la compatibilidad con las células parentales utilizadas para la fusión celular. Generalmente, se utilizan roedores, lagomorfos o primates. Los roedores incluyen, por ejemplo, ratones, ratas y hámsteres. Los lagomorfos incluyen, por ejemplo, conejos. Los primates incluyen, por ejemplo, monos Catarrhini (del Viejo Mundo) como Macaca fascicularis, Macaca mulatta, hamadryas y chimpancés.

Los animales se inmunizan con antígenos sensibilizantes de acuerdo con métodos conocidos. Por ejemplo, como método estándar, la inmunización se realiza por inyección intraperitoneal o subcutánea de un antígeno sensibilizante en mamíferos.

Un ejemplo de las células progenitoras fusionadas con los inmunocitos mencionados anteriormente es la célula Sp2/0-Agl4, que se describirá más adelante en los Ejemplos. Sin embargo, pueden usarse otras diversas líneas celulares conocidas.

La fusión celular entre el inmunocito mencionado anteriormente y una célula de mieloma puede llevarse a cabo básicamente de acuerdo con métodos conocidos incluyendo el método de Kohler y Milstein (Kohler G. and Milstein C, Methods Enzymol. (1981) 73, 3-46).

Los hibridomas obtenidos de esta manera se seleccionan por cultivo en un medio de cultivo de selección convencional, tal como un medio de cultivo HAT, que contiene hipoxantina, aminopterina y timidina. El cultivo en el medio de cultivo de HAT anteriormente mencionado se continúa generalmente durante varios días a varias semanas durante un tiempo adecuado para matar células distintas de los hibridomas deseados (células no fusionadas). A continuación, se lleva a cabo un método de dilución limitante convencional para el cribado y la clonación individual de un hibridoma que produce el anticuerpo deseado.

A continuación, el hibridoma obtenido se trasplanta a la cavidad abdominal de un ratón y se extrae el fluido ascítico que contiene los anticuerpos monoclonales deseados. Por ejemplo, los anticuerpos pueden purificarse a partir del fluido ascítico por la separación de proteínas convencional y/o métodos de purificación tales como una combinación seleccionada de cromatografía de columna incluyendo, pero no limitados a, cromatografía de afinidad, filtración, ultrafiltración, precipitación con sal, diálisis, electroforesis en SDS gel de poliacrilamida, y enfoque isoeléctrico (Antibodies: A Laboratory Manual, Harlow y David, Lane (edit), Cold Spring Harbor Laboratory, 1988).

Pueden usarse columnas de proteína A y columnas de proteína G para columnas de afinidad. Ejemplos de las columnas de Proteína A utilizadas incluyen Hyper D, POROS y Sepharose F.F. (Pharmacia).

La cromatografía (cromatografía de afinidad por exclusión) incluye cromatografía de intercambio iónico, cromatografía hidrófoba, filtración en gel, cromatografía de fase reversa, y cromatografía de adsorción ("Strategies for Protein Purification and Characterization: A Laboratory Course Manual", Daniel R Marshak et al., Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1996). Cuando se lleva a cabo cromatografía, se pueden usar métodos de cromatografía en fase líquida tales como HPLC y FPLC.

Los hibridomas productores de anticuerpos monoclonales preparados de esta manera pueden subcultivarse en un medio de cultivo convencional, y pueden almacenarse durante mucho tiempo en nitrógeno líquido.

Cualquier mamífero puede ser inmunizado usando un inmunógeno para la producción de anticuerpos. Sin embargo, cuando se preparan anticuerpos monoclonales mediante la producción de hibridomas, se considera preferentemente la compatibilidad con las células parentales utilizadas en la fusión celular para la producción de hibridomas.

Generalmente, se usan roedores, lagomorfos o primates para la inmunización. Los roedores incluyen, por ejemplo, ratones, ratas y hámsteres. Los lagomorfos incluyen, por ejemplo, conejos. Primates incluyen, por ejemplo, monos Catarrhini (del Viejo Mundo) como Macaca fascicularis, Macaca mulatta, hamadryas, y chimpancés.

El uso de animales transgénicos que tienen un repertorio de genes de anticuerpos humanos es conocido en la técnica (Ishida I, et al., Cloning and Stern Cells 4: 91-102, 2002). Como con otros animales, para obtener anticuerpos monoclonales humanos, se inmunizan los animales transgénicos, luego se recogen células productoras de anticuerpos de los animales y se fusionan con células de mieloma para producir hibridomas, y se pueden preparar anticuerpos humanos anti-proteína a partir de estos hibridomas (véase Publicaciones Internacionales Nos. WO92/03918, WO94/02602, WO94/25585, WO96/33735, y WO96/34096).

Alternativamente, se pueden usar linfocitos inmortalizados con oncogenes para la producción de anticuerpos monoclonales. Por ejemplo, los linfocitos humanos infectados con virus EB o similares se inmunizan *in vitro* con inmunógenos. A continuación, se fusionan los linfocitos inmunizados con células de mieloma derivadas de humanos (U266, etc.) capaces de división ilimitada, y por lo tanto se obtienen hibridomas que producen los anticuerpos humanos deseados (Solicitud de Patente Japonesa Kokai Publication No. (JP-A) S63-17688 (Solicitud de Patente Japonesa no examinada, publicada)).

Una vez que se pueden obtener anticuerpos monoclonales por cualquiera de los métodos antes mencionados, los anticuerpos pueden prepararse también usando métodos de ingeniería genética (véase, por ejemplo, Borrebaeck CAK and Larrick JW, Therapeutic Monoclonal Antibodies, MacMillan Publishers, Reino Unido, 1990). Por ejemplo, se pueden preparar anticuerpos recombinantes clonando ADNs que codifican los anticuerpos deseados a partir de células productoras de anticuerpos tales como hibridomas o linfocitos inmunizados que producen los anticuerpos, insertando a continuación los ADN clonados en vectores apropiados y transfectando los vectores en células huésped adecuadas. Tales anticuerpos recombinantes también están incluidos.

Los ejemplos de anticuerpos monoclonales incluyen los siguientes:

Los anticuerpos IR-001, IR-002, IR-004, IR-005, IR-006, IR-007, IR-008, IR-011, IR-012, IR-013, IR-014, IR-015, IR-017, IR-020, IR-021, IR-022, IR-023, IR-024, IR-025, IR-026, IR-027, IR-028, IR-029, IR-030, IR-031, IR-032, IR-033, IR-034, IR-035, IR-036, IR-037, IR-038, IR-039, IR-040, IR-041, IR-043, IR-044, IR-045, IR-046, IR-048, IR-049, IR-050, IR-051, IR-052, IR-053, IR-054, IR-055, IR-056, IR-057, IR-058, IR-059, IR-060, IR-061, IR-062, IR-063, IR-064, IR-065, IR-066, IR-067, IR-068, IR-069, IR-070, IR-071, IR-072, IR-073, IR-074, IR-075, IR-076, IR-077, IR-078, IR-079, IR-080, IR-081, IR-082, IR-083, IR-084, IR-085, IR-086, IR-087, IR-088, IR-089, IR-090, IR-092, IR-093, IR-094, IR-095, IR-097, IR-098, IR-100, IR-101, IR-102, IR-104, IR-105, IR-106, IR-107, IR-108, IR-109, IR-110, IR-112, IR-114, IR-115, IR-116, IR-117, IR-118, IR-119, IR-120, IR-121, IR-122, IR-123, IR-124, IR-125, IR-126, IR-127, IR-128, IR-129, IR-131, IR-132, IR-133, IR-134, IR-135, IR-136, IR-137, IR-138, IR-139, IR-140, IR-141, IR-142, IR-143, IR-144, IR-145, IR-146, IR-147, IR-149, IR-150, IR-151, IR-152, IR-153, IR-154, IR-155, IR-156, IR-157, IR-158, IR-159, IR-160, e IR-161.

Para el anticuerpo IR-001:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2290 y 2289, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2292 y 2291, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 6 y 5, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 8 y 7, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 10 y 9, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 12 y 11, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 14 y 13, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 16 y 15, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-002:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2294 y 2293, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2296 y 2295, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 22 y 21, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 24 y 23, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 26 y 25, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 28 y 27, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID

NO: 30 y 29, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 32 y 31, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-004:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2298 y 2297, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2300 y 2299, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 38 y 37, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 40 y 39, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 42 y 41, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 44 y 43, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 46 y 45, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 48 y 47, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-005:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2302 y 2301, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2304 y 2303, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 54 y 53, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 56 y 55, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 58 y 57, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 60 y 59, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 62 y 61, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 64 y 63, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-006:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2306 y 2305, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2308 y 2307, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 70 y 69, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 72 y 71, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 74 y 73, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 76 y 75, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 78 y 77, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena L se muestran en SEQ ID NO: 80 y 79, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-007:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2310 y 2309, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2312 y 2311, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 86 y 85, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 88 y 87, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 90 y 89, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 92 y 91, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 94 y 93, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 96 y 95, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-008:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2314 y 2313, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2316 y 2315, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 102 y 101, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 104 y 103, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 106 y 105, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 108 y 107, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 110 y 109, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 112 y 111, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-011:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2318 y 2317, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en

las SEQ ID NO: 2320 y 2319, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 118 y 117, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 120 y 119, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 122 y 121, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 124 y 123, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 126 y 125, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 128 y 127, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-012:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2322 y 2321, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2324 y 2323, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 134 y 133, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en SEQ ID NO: 136 y 135, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 138 y 137, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 140 y 139, respectivamente;

La secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 142 y 141, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 144 y 143, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-013:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2326 y 2325, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2328 y 2327, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 150 y 149, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 152 y 151, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 154 y 153, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 156 y 155, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 158 y 157, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID

NO: 160 y 159, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-014:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2330 y 2329, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2332 y 2331, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 166 y 165, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 168 y 167, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 170 y 169, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 172 y 171, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena L se muestran en SEQ ID NO: 174 y 173, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena L se muestran en SEQ ID NO: 176 y 175, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-015:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2334 y 2333, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2336 y 2335, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 182 y 181, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 184 y 183, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 186 y 185, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 188 y 187, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 190 y 189, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 192 y 191, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-017:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2338 y 2337, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2340 y 2339, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 198 y 197, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 200 y 199, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 202 y 201, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 204 y 203, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 206 y 205, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 208 y 207, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-020:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2342 y 2341, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable (VL) de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2344 y 2343, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 214 y 213, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 216 y 215, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 218 y 217, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 220 y 219, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena L se muestran en SEQ ID NO: 222 y 221, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 224 y 223, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-021:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2346 y 2345, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2348 y 2347, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 230 y 229, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 232 y 231, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 234 y 233, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 236 y 235, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 238 y 237, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 240 y 239, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-022:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable (VH) de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2350 y 2349, respectivamente; la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2352 y 2351, respectivamente; la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 246 y 245, respectivamente; la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 248 y 247, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 250 y 249, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 252 y 251, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 254 y 253, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 256 y 255, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-023:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2354 y 2353, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en SEQ ID NOs: 2356 y 2355, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 262 y 261, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 264 y 263, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 266 y 265, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 268 y 267, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 270 y 269, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 272 y 271, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-024:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2358 y 2357, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2360 y 2359, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 278 y 277, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 280 y 279, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 282 y 281, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 284 y 283, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 286 y 285, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 288 y 287, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-025:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2362 y 2361, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en

las SEQ ID NO: 2364 y 2363, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en SEQ ID NO: 294 y 293, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 296 y 295, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 298 y 297, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 300 y 299, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 302 y 301, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 304 y 303, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-026:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2366 y 2365, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2368 y 2367, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 310 y 309, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 312 y 311, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 314 y 313, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 316 y 315, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 318 y 317, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 320 y 319, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-027:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2370 y 2369, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2372 y 2371, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 326 y 325, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 328 y 327, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 330 y 329, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 332 y 331, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 334 y 333, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID

NO: 336 y 335, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-028:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2374 y 2373, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2376 y 2375, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 342 y 341, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 344 y 343, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 346 y 345, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 348 y 347, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 350 y 349, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 352 y 351, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-029:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2378 y 2377, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2380 y 2379, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 358 y 357, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 360 y 359, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 362 y 361, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 364 y 363, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 366 y 365, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 368 y 367, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-030:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2382 y 2381, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2384 y 2383, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 374 y 373, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 376 y 375, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 378 y 377, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 380 y 379, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 382 y 381, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 384 y 383, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-031:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2386 y 2385, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2388 y 2387, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 390 y 389, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 392 y 391, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 394 y 393, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 396 y 395, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 398 y 397, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 400 y 399, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-032:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2390 y 2389, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable (VL) de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2392 y 2391, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 406 y 405, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 408 y 407, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 410 y 409, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 412 y 411, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 414 y 413, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 416 y 415, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-033:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2394 y 2393, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2396 y 2395, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID

NO: 422 y 421, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 424 y 423, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 426 y 425, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 428 y 427, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 430 y 429, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 432 y 431, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-034:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2398 y 2397, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2400 y 2399, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 438 y 437, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 440 y 439, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 442 y 441, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 444 y 443, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 446 y 445, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 448 y 447, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-035:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2402 y 2401, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2404 y 2403, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en SEQ ID NO: 454 y 453, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 456 y 455, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 458 y 457, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 460 y 459, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 462 y 461, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 464 y 463, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-036:

La secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2406 y 2405, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2408 y 2407, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 470 y 469, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 472 y 471, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en SEQ ID NO: 474 y 473, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 476 y 475, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 478 y 477, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 480 y 479, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-037:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2410 y 2409, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2412 y 2411, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 486 y 485, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 488 y 487, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 490 y 489, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 492 y 491, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 494 y 493, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena L se muestran en SEQ ID NO: 496 y 495, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-038:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2414 y 2413, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2416 y 2415, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 502 y 501, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 504 y 503, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 506 y 505, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 508 y 507, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 510 y 509, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 512 y 511, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-039:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2418 y 2417, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2420 y 2419, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 518 y 517, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 520 y 519, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 522 y 521, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 524 y 523, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 526 y 525, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena L se muestran en SEQ ID NO: 528 y 527, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-040:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2422 y 2421, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2424 y 2423, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 534 y 533, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 536 y 535, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 538 y 537, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 540 y 539, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 542 y 541, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 544 y 543, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-041:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2426 y 2425, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2428 y 2427, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 550 y 549, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID

NO: 552 y 551, respectivamente;

a secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 554 y 553, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 556 y 555, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 558 y 557, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 560 y 559, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-043:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2430 y 2429, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en los SEQ ID NO: 2432 y 2431, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 566 y 565, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 568 y 567, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 570 y 569, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 572 y 571, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 574 y 573, respectivamente;

La secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 576 y 575, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-044:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2434 y 2433, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2436 y 2435, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 582 y 581, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 584 y 583, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 586 y 585, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 588 y 587, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 590 y 589, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 592 y 591, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-045:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2438 y 2437, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2440 y 2439, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 598 y 597, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 600 y 599, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 602 y 601, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 604 y 603, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 606 y 605, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 608 y 607, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-046:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2442 y 2441, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2444 y 2443, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 614 y 613, respectivamente;

La secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 616 y 615, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 618 y 617, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 620 y 619, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena L se muestran en SEQ ID NO: 622 y 621, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 624 y 623, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-048:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2446 y 2445, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable (VL) de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2448 y 2447, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 630 y 629, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en SEQ ID NO: 632 y 631, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 634 y 633, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 636 y 635, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena L se muestran en SEQ ID NO: 638 y 637, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 640 y 639, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-049:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2450 y 2449, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2452 y 2451, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 646 y 645, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 648 y 647, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 650 y 649, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 652 y 651, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 654 y 653, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 656 y 655, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-050:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2454 y 2453, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2456 y 2455, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 662 y 661, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 664 y 663, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 666 y 665, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 668 y 667, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 670 y 669, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 672 y 671, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-051:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2458 y 2457, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2460 y 2459, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 678 y 677, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 680 y 679, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID

NO: 682 y 681, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 684 y 683, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 686 y 685, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 688 y 687, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-052:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2462 y 2461, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en SEQ ID NO: 2464 y 2463, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en SEQ ID NO: 694 y 693, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 696 y 695, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 698 y 697, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 700 y 699, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 702 y 701, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 704 y 703, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-053:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2466 y 2465, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2468 y 2467, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 710 y 709, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 712 y 711, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 714 y 713, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 716 y 715, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 718 y 717, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 720 y 719, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-054:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2470 y 2469, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2472 y 2471, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 726 y 725, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 728 y 727, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 730 y 729, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 732 y 731, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 734 y 733, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena L se muestran en SEQ ID NO: 736 y 735, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-055:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2474 y 2473, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2476 y 2475, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 742 y 741, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 744 y 743, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 746 y 745, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 748 y 747, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 750 y 749, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 752 y 751, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-056:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2478 y 2477, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2480 y 2479, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 758 y 757, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 760 y 759, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 762 y 761, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 764 y 763, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena L se muestran en SEQ ID NO: 766 y 765, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 768 y 767, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-057:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2482 y 2481, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2484 y 2483, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 774 y 773, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 776 y 775, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 778 y 777, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 780 y 779, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 782 y 781, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena L se muestran en SEQ ID NO: 784 y 783, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-058:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2486 y 2485, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2488 y 2487, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 790 y 789, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 792 y 791, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 794 y 793, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 796 y 795, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 798 y 797, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena L se muestran en SEQ ID NO: 800 y 799, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-059:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2490 y 2489, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2492 y 2491, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 806 y 805, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 808 y 807, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 810 y 809, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID

NO: 812 y 811, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 814 y 813, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 816 y 815, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-060:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2494 y 2493, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2496 y 2495, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 822 y 821, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 824 y 823, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 826 y 825, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 828 y 827, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 830 y 829, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 832 y 831, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-061:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2498 y 2497, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2500 y 2499, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 838 y 837, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 840 y 839, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 842 y 841, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 844 y 843, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena L se muestran en SEQ ID NO: 846 y 845, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 848 y 847, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-062:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2502 y 2501, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en SEQ ID NO: 2504 y 2503, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 854 y 853, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 856 y 855, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 858 y 857, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 860 y 859, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 862 y 861, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 864 y 863, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-063:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2506 y 2505, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en SEQ ID NO: 2508 y 2507, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 870 y 869, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 872 y 871, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 874 y 873, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 876 y 875, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 878 y 877, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 880 y 879, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-064:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2510 y 2509, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2512 y 2511, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en SEQ ID NO: 886 y 885, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en SEQ ID NO: 888 y 887, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 890 y 889, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 892 y 891, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 894 y 893, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 896 y 895, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-065:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en

SEQ ID NO: 2514 y 2513, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2516 y 2515, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 902 y 901, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 904 y 903, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 906 y 905, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 908 y 907, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 910 y 909, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 912 y 911, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-066:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2518 y 2517, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2520 y 2519, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 918 y 917, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 920 y 919, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 922 y 921, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 924 y 923, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 926 y 925, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 928 y 927, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-067:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NOs: 2522 y 2521, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en SEQ ID NOs: 2524 y 2523, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la cadena H CDR1 se muestran en SEQ ID NOs: 934 y 933, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la cadena H CDR2 se muestran en SEQ ID NOs: 936 y 935, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 938 y 937, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 940 y 939, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID

NO: 942 y 941, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 944 y 943, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-068:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2526 y 2525, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en SEQ ID NO: 2528 y 2527, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 950 y 949, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 952 y 951, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 954 y 953, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 956 y 955, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 958 y 957, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 960 y 959, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-069:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2530 y 2529, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2532 y 2531, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 966 y 965, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 968 y 967, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 970 y 969, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 972 y 971, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 974 y 973, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 976 y 975, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-070:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2534 y 2533, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en SEQ ID NO: 2536 y 2535, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 982 y 981, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 984 y 983, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 986 y 985, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 988 y 987, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 990 y 989, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 992 y 991, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-071:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2538 y 2537, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2540 y 2539, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 998 y 997, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 1000 y 999, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1002 y 1001, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1004 y 1003, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1006 y 1005, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1008 y 1007, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-072:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2542 y 2541, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2544 y 2543, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1014 y 1013, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1016 y 1015, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1018 y 1017, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1020 y 1019, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1022 y 1021, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1024 y 1023, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-073:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2546 y 2545, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en

las SEQ ID NO: 2548 y 2547, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1030 y 1029, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1032 y 1031, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1034 y 1033, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1036 y 1035, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1038 y 1037, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1040 y 1039, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-074:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2550 y 2549, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2552 y 2551, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1046 y 1045, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1048 y 1047, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1050 y 1049, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1052 y 1051, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1054 y 1053, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1056 y 1055, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-075:

La secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2554 y 2553, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2556 y 2555, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1062 y 1061, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1064 y 1063, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1066 y 1065, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1068 y 1067, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1070 y 1069, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID

NO: 1072 y 1071, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-076:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2558 y 2557, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2560 y 2559, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1078 y 1077, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1080 y 1079, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1082 y 1081, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1084 y 1083, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1086 y 1085, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1088 y 1087, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-077:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2562 y 2561, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2564 y 2563, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1094 y 1093, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1096 y 1095, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1098 y 1097, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1100 y 1099, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1102 y 1101, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1104 y 1103, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-078:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2566 y 2565, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en SEQ ID NO: 2568 y 2567, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1110 y 1109, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1112 y 1111, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1114 y 1113, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1116 y 1115, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1118 y 1117, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1120 y 1119, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-079:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2570 y 2569, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2572 y 2571, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1126 y 1125, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1128 y 1127, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1130 y 1129, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1132 y 1131, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena L se muestran en SEQ ID NO: 1134 y 1133, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1136 y 1135, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-080:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2574 y 2573, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2576 y 2575, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1142 y 1141, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1144 y 1143, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1146 y 1145, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1148 y 1147, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1150 y 1149, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1152 y 1151, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-081:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2578 y 2577, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2580 y 2579, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID

NO: 1158 y 1157, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1160 y 1159, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1162 y 1161, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1164 y 1163, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1166 y 1165, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1168 y 1167, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-082:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2582 y 2581, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2584 y 2583, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1174 y 1173, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1176 y 1175, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1178 y 1177, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1180 y 1179, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1182 y 1181, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1184 y 1183, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-083:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2586 y 2585, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2588 y 2587, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1190 y 1189, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1192 y 1191, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1194 y 1193, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1196 y 1195, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1198 y 1197, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1200 y 1199, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-084:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2590 y 2589, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2592 y 2591, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1206 y 1205, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1208 y 1207, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1210 y 1209, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1212 y 1211, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1214 y 1213, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1216 y 1215, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-085:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2594 y 2593, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2596 y 2595, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1222 y 1221, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1224 y 1223, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1226 y 1225, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1228 y 1227, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1230 y 1229, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1232 y 1231, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-086:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2598 y 2597, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2600 y 2599, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1238 y 1237, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1240 y 1239, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1242 y 1241, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1244 y 1243, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1246 y 1245, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1248 y 1247, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-087:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2602 y 2601, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2604 y 2603, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1254 y 1253, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1256 y 1255, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1258 y 1257, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1260 y 1259, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1262 y 1261, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1264 y 1263, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-088:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2606 y 2605, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2608 y 2607, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1270 y 1269, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1272 y 1271, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1274 y 1273, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1276 y 1275, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1278 y 1277, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1280 y 1279, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-089:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2610 y 2609, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2612 y 2611, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1286 y 1285, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena H se muestran en las SEQ ID NO:

1288 y 1287, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 1290 y 1289, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1292 y 1291, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1294 y 1293, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1296 y 1295, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-090:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2614 y 2613, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2616 y 2615, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1302 y 1301, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1304 y 1303, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1306 y 1305, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1308 y 1307, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1310 y 1309, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1312 y 1311, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-092:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2618 y 2617, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2620 y 2619, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1318 y 1317, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1320 y 1319, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1322 y 1321, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1324 y 1323, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 1326 y 1325, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1328 y 1327, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-093:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2622 y 2621, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2624 y 2623, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1334 y 1333, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 1336 y 1335, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1338 y 1337, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1340 y 1339, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1342 y 1341, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1344 y 1343, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-094:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2626 y 2625, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en SEQ ID NO: 2628 y 2627, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1350 y 1349, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1352 y 1351, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1354 y 1353, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1356 y 1355, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1358 y 1357, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1360 y 1359, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-095 (para el uso de acuerdo con la presente invención):

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2630 y 2629, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2632 y 2631, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1366 y 1365, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1368 y 1367, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 1370 y 1369, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 1372 y 1371, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena L se muestran en SEQ ID NO: 1374 y 1373, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 1376 y 1375, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-097:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2634 y 2633, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2636 y 2635, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en SEQ ID NO: 1382 y 1381, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1384 y 1383, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 1386 y 1385, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1388 y 1387, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1390 y 1389, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1392 y 1391, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-098:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2638 y 2637, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable (VL) de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2640 y 2639, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1398 y 1397, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1400 y 1399, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1402 y 1401, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1404 y 1403, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1406 y 1405, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1408 y 1407, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-100:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2642 y 2641, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2644 y 2643, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1414 y 1413, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1416 y 1415, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID

NO: 1418 y 1417, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1420 y 1419, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1422 y 1421, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1424 y 1423, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-101:

La secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2646 y 2645, respectivamente;

La secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2648 y 2647, respectivamente;

La secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1430 y 1429, respectivamente;

La secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1432 y 1431, respectivamente;

La secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1434 y 1433, respectivamente;

La secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1436 y 1435, respectivamente;

La secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1438 y 1437, respectivamente;

La secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1440 y 1439, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-102:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2650 y 2649, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2652 y 2651, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1446 y 1445, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1448 y 1447, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 1450 y 1449, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1452 y 1451, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1454 y 1453, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 1456 y 1455, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-104:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2654 y 2653, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en SEQ ID NO: 2656 y 2655, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1462 y 1461, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1464 y 1463, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1466 y 1465, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1468 y 1467, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1470 y 1469, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1472 y 1471, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-105:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2658 y 2657, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2660 y 2659, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1478 y 1477, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1480 y 1479, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1482 y 1481, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1484 y 1483, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena L se muestran en SEQ ID NO: 1486 y 1485, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1488 y 1487, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-106:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2662 y 2661, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2664 y 2663, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1494 y 1493, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1496 y 1495, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1498 y 1497, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1500 y 1499, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1502 y 1501, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1504 y 1503, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-107:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2666 y 2665, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable (VL) de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2668 y 2667, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1510 y 1509, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 1512 y 1511, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en SEQ ID NO: 1514 y 1513, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1516 y 1515, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1518 y 1517, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1520 y 1519, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-108:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2670 y 2669, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2672 y 2671, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1526 y 1525, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1528 y 1527, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1530 y 1529, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1532 y 1531, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1534 y 1533, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1536 y 1535, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-109:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2674 y 2673, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2676 y 2675, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1542 y 1541, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 1544 y 1543, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1546 y 1545, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID

NO: 1548 y 1547, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 1550 y 1549, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1552 y 1551, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-110:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2678 y 2677, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2680 y 2679, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1558 y 1557, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1560 y 1559, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1562 y 1561, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1564 y 1563, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 1566 y 1565, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena L se muestran en SEQ ID NO: 1568 y 1567, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-112:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2682 y 2681, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2684 y 2683, respectivamente;

La secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1574 y 1573, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1576 y 1575, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1578 y 1577, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1580 y 1579, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1582 y 1581, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1584 y 1583, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-114:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2686 y 2685, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2688 y 2687, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1590 y 1589, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1592 y 1591, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 1594 y 1593, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1596 y 1595, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1598 y 1597, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena L se muestran en SEQ ID NO: 1600 y 1599, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-115:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2690 y 2689, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2692 y 2691, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1606 y 1605, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1608 y 1607, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1610 y 1609, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1612 y 1611, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1614 y 1613, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1616 y 1615, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-116:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2694 y 2693, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2696 y 2695, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1622 y 1621, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1624 y 1623, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1626 y 1625, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1628 y 1627, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1630 y 1629, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1632 y 1631, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-117:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las

SEQ ID NO: 2698 y 2697, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2700 y 2699, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1638 y 1637, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1640 y 1639, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1642 y 1641, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1644 y 1643, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1646 y 1645, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1648 y 1647, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-118:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2702 y 2701, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2704 y 2703, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1654 y 1653, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1656 y 1655, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1658 y 1657, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1660 y 1659, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena L se muestran en SEQ ID NO: 1662 y 1661, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1664 y 1663, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-119:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2706 y 2705, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2708 y 2707, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1670 y 1669, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1672 y 1671, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1674 y 1673, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1676 y 1675, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID

NO: 1678 y 1677, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1680 y 1679, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-120:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2710 y 2709, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2712 y 2711, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1686 y 1685, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1688 y 1687, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1690 y 1689, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1692 y 1691, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1694 y 1693, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1696 y 1695, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-121:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2714 y 2713, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en SEQ ID NO: 2716 y 2715, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1702 y 1701, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1704 y 1703, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 1706 y 1705, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1708 y 1707, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1710 y 1709, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena L se muestran en SEQ ID NO: 1712 y 1711, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-122:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2718 y 2717, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2720 y 2719, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1718 y 1717, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1720 y 1719, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1722 y 1721, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 1724 y 1723, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 1726 y 1725, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 1728 y 1727, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-123:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2722 y 2721, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2724 y 2723, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en SEQ ID NO: 1734 y 1733, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 1736 y 1735, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1738 y 1737, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1740 y 1739, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena L se muestran en SEQ ID NO: 1742 y 1741, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1744 y 1743, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-124:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2726 y 2725, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en SEQ ID NO: 2728 y 2727, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1750 y 1749, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1752 y 1751, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 1754 y 1753, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 1756 y 1755, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 1758 y 1757, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 1760 y 1759, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-125:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2730 y 2729, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en

las SEQ ID NO: 2732 y 2731, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 1766 y 1765, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 1768 y 1767, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1770 y 1769, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 1772 y 1771, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 1774 y 1773, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena L se muestran en SEQ ID NO: 1776 y 1775, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-126:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2734 y 2733, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en los SEQ ID NO: 2736 y 2735, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1782 y 1781, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 1784 y 1783, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1786 y 1785, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1788 y 1787, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1790 y 1789, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena L se muestran en SEQ ID NO: 1792 y 1791, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-127:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2738 y 2737, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2740 y 2739, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1798 y 1797, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1800 y 1799, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 1802 y 1801, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1804 y 1803, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena L se muestran en SEQ ID NO: 1806 y 1805, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID

NO: 1808 y 1807, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-128:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2742 y 2741, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2744 y 2743, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1814 y 1813, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1816 y 1815, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1818 y 1817, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1820 y 1819, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1822 y 1821, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1824 y 1823, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-129:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2746 y 2745, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en SEQ ID NO: 2748 y 2747, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1830 y 1829, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 1832 y 1831, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 1834 y 1833, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1836 y 1835, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1838 y 1837, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1840 y 1839, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-131:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2750 y 2749, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en SEQ ID NO: 2752 y 2751, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1846 y 1845, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1848 y 1847, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1850 y 1849, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 1852 y 1851, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1854 y 1853, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1856 y 1855, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-132:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2754 y 2753, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2756 y 2755, respectivamente;

La secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1862 y 1861, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1864 y 1863, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1866 y 1865, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1868 y 1867, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 1870 y 1869, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 1872 y 1871, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-133:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2758 y 2757, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable (VL) de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2760 y 2759, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1878 y 1877, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 1880 y 1879, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1882 y 1881, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 1884 y 1883, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1886 y 1885, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1888 y 1887, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-134:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2762 y 2761, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2764 y 2763, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID

NO: 1894 y 1893, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1896 y 1895, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1898 y 1897, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1900 y 1899, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1902 y 1901, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1904 y 1903, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-135:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2766 y 2765, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2768 y 2767, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1910 y 1909, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 1912 y 1911, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1914 y 1913, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1916 y 1915, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1918 y 1917, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena L se muestran en SEQ ID NO: 1920 y 1919, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-136:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2770 y 2769, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable (VL) de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2772 y 2771, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1926 y 1925, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 1928 y 1927, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1930 y 1929, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en SEQ ID NO: 1932 y 1931, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1934 y 1933, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1936 y 1935, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-137:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2774 y 2773, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2776 y 2775, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1942 y 1941, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1944 y 1943, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1946 y 1945, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1948 y 1947, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1950 y 1949, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena L se muestran en SEQ ID NO: 1952 y 1951, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-138:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2778 y 2777, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2780 y 2779, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1958 y 1957, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1960 y 1959, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1962 y 1961, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1964 y 1963, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1966 y 1965, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1968 y 1967, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-139:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2782 y 2781, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2784 y 2783, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1974 y 1973, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1976 y 1975, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1978 y 1977, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1980 y 1979, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1982 y 1981, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1984 y 1983, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-140:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2786 y 2785, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2788 y 2787, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1990 y 1989, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 1992 y 1991, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 1994 y 1993, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1996 y 1995, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 1998 y 1997, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2000 y 1999, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-141:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2790 y 2789, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en SEQ ID NO: 2792 y 2791, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2006 y 2005, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena H se muestran en SEQ ID NOs: 2008 y 2007, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2010 y 2009, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2012 y 2011, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2014 y 2013, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2016 y 2015, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-142:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2794 y 2793, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2796 y 2795, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2022 y 2021, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID

NO: 2024 y 2023, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2026 y 2025, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2028 y 2027, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2030 y 2029, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2032 y 2031, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-143:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2798 y 2797, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en SEQ ID NO: 2800 y 2799, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2038 y 2037, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2040 y 2039, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2042 y 2041, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2044 y 2043, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2046 y 2045, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2048 y 2047, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-144:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2802 y 2801, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable (VL) de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2804 y 2803, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2054 y 2053, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2056 y 2055, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2058 y 2057, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2060 y 2059, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2062 y 2061, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2064 y 2063, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-145:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2806 y 2805, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2808 y 2807, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2070 y 2069, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2072 y 2071, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2074 y 2073, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2076 y 2075, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2078 y 2077, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2080 y 2079, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-146:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2810 y 2809, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2812 y 2811, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2086 y 2085, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2088 y 2087, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2090 y 2089, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2092 y 2091, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2094 y 2093, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2096 y 2095, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-147:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2814 y 2813, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2816 y 2815, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2102 y 2101, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2104 y 2103, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2106 y 2105, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2108 y 2107, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2110 y 2109, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2112 y 2111, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-149:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2818 y 2817, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2820 y 2819, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2118 y 2117, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2120 y 2119, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2122 y 2121, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2124 y 2123, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2126 y 2125, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2128 y 2127, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-150:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2822 y 2821, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2824 y 2823, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2134 y 2133, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2136 y 2135, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2138 y 2137, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2140 y 2139, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2142 y 2141, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2144 y 2143, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-151:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2826 y 2825, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2828 y 2827, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2150 y 2149, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2152 y 2151, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID

NO: 2154 y 2153, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2156 y 2155, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2158 y 2157, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2160 y 2159, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-152:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2830 y 2829, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2832 y 2831, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2166 y 2165, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2168 y 2167, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2170 y 2169, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2172 y 2171, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2174 y 2173, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2176 y 2175, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-153:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2834 y 2833, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2836 y 2835, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2182 y 2181, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2184 y 2183, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2186 y 2185, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2188 y 2187, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2190 y 2189, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2192 y 2191, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-154:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2838 y 2837, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2840 y 2839, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2198 y 2197, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 2200 y 2199, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2202 y 2201, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2204 y 2203, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2206 y 2205, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2208 y 2207, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2842 y 2841, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en SEQ ID NO: 2844 y 2843, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2214 y 2213, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2216 y 2215, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2218 y 2217, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2220 y 2219, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2222 y 2221, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2224 y 2223, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-156:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2846 y 2845, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2848 y 2847, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2230 y 2229, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2232 y 2231, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2234 y 2233, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2236 y 2235, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2238 y 2237, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2240 y 2239, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-157:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2850 y 2849, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2852 y 2851, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2246 y 2245, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2248 y 2247, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena H se muestran en SEQ ID NO: 2250 y 2249, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2252 y 2251, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2254 y 2253, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2256 y 2255, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-158:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2854 y 2853, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2856 y 2855, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2262 y 2261, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2264 y 2263, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2266 y 2265, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2268 y 2267, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2270 y 2269, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2272 y 2271, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-159:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en SEQ ID NO: 2858 y 2857, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2860 y 2859, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2278 y 2277, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2280 y 2279, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2282 y 2281, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2284 y 2283, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2286 y 2285, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2288 y 2287, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-160:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2862 y 2861, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2864 y 2863, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2866 y 2865, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2868 y 2867, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2870 y 2869, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2872 y 2871, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2874 y 2873, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2876 y 2875, respectivamente.

Para el anticuerpo IR-161:

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena H (VH) se muestran en las SEQ ID NO: 2878 y 2877, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la región variable de la cadena L (VL) se muestran en las SEQ ID NO: 2880 y 2879, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2882 y 2881, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2884 y 2883, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena H se muestran en las SEQ ID NO: 2886 y 2885, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR1 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2888 y 2887, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR2 de la cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2890 y 2889, respectivamente;

la secuencia de aminoácidos y la secuencia de nucleótidos de la CDR3 de cadena L se muestran en las SEQ ID NO: 2892 y 2891, respectivamente.

En una realización, los anticuerpos descritos incluyen minicuerpos. Un minicuerpo contiene un fragmento de anticuerpo que carece de una porción de un anticuerpo completo, y no está particularmente limitado, siempre y cuando tenga la capacidad de unirse a un antígeno. Ejemplos de fragmentos de anticuerpo incluyen Fab, Fab', F(ab')2 y Fv. Ejemplos de minicuerpos incluyen Fab, Fab', F(ab')2, Fv, scFv (Fv de cadena sencilla), diacuerpo y sc(Fv)2 (cadena sencilla (Fv)2).

Estos minicuerpos se pueden obtener, por ejemplo, tratando un anticuerpo con una enzima para producir un fragmento de anticuerpo. Las enzimas conocidas para producir un fragmento de anticuerpo incluyen papaína, pepsina y plasmina. Alternativamente, se puede producir una construcción génica que codifica un fragmento de anticuerpo, se inserta en un vector de expresión y se expresa en una célula huésped adecuada (véase, por ejemplo, Co, MS et al., J. Immunol. (1994) 152, 2968-2976, Better, M. y Horwitz, AH Methods in Enzymology (1989) 178, 476-496, Plueckthun, A. y Skerra, A. Methods in Enzymology (1989) 178, 476-496, Lamoyi, E. Methods in Enzymology (1989) 121, 652-663, Rousseaux,

J. et al., Methods in Enzymology (1989) 121, 663-669, Bird, RE y col., TIBTECH (1991) 9, 132-137).

En el presente documento, "fragmentos de unión al antígeno" significa los fragmentos de anticuerpo antes mencionados que tienen capacidad de unión al antígeno, o minicuerpos que incluyen los fragmentos de anticuerpo que tienen capacidad de unión al antígeno. También se incluyen los fragmentos de anticuerpo que se unen a los oligómeros A beta pero no a los monómeros A beta, o fragmentos de anticuerpos que se unen a los oligómeros A beta pero no a los monómeros A beta y a la proteína precursora amiloide. En lo sucesivo, la referencia a "anticuerpo" incluye referencia al "fragmento de unión al antígeno" anterior.

Los anticuerpos policlonales se pueden obtener mediante los siguientes métodos. Para obtener los anticuerpos policlonales, la sangre se elimina de un mamífero sensibilizado con un antígeno después de que el mamífero se inmuniza con un oligómero A beta (por ejemplo, un tetrámero A beta) como un antígeno sensibilizante usando un método convencional y se confirma el nivel sérico del anticuerpo deseado para ser aumentado. El suero se separa de la sangre por un método conocido. Cuando se utiliza un anticuerpo policlonal, puede utilizarse suero que contiene el anticuerpo policlonal. Alternativamente, si es necesario, una fracción que contiene el anticuerpo policlonal puede aislarse a partir de suero y luego utilizarse. Por ejemplo, la inmunoglobulina G o M puede prepararse obteniendo una fracción que reconozca específicamente un oligómero A beta usando una columna de afinidad acoplada con un oligómero A beta y purificando después esta fracción usando una columna de Proteína A o Proteína G.

La presente descripción proporciona oligómeros A beta ligados por los anticuerpos descritos. Preferiblemente, los anticuerpos incluyen los siguientes:

los anticuerpos IR-001, IR-002, IR-004, IR-005, IR-006, IR-007, IR-008, IR-011, IR-012, IR-013, IR-014, IR-015, IR-017, IR-020, IR-021, IR-022, IR-023, IR-024, IR-025, IR-026, IR-027, IR-028, IR-029, IR-030, IR-031, IR-032, IR-033, IR-034, IR-035, IR-036, IR-037, IR-038, IR-039, IR-040, IR-041, IR-043, IR-044, IR-045, IR-046, I R-048, IR-049, IR-050, IR-051, IR-052, IR-053, IR-054, IR-055, IR-056, IR-057, IR-058, IR-059, IR-060, IR-061, IR-062, IR-063, IR-064, IR-065, IR-066, IR-067, IR-068, IR-069, IR-070, IR-071, IR-072, IR-073, IR-074, IR-075, IR-076, IR-077, IR-078, IR-079, IR-080, IR-081, IR-082, IR-083, IR-084, IR-085, IR-086, IR-087, IR-088, IR-089, IR-090, IR-092, IR-093, IR-094, IR-095, IR-097, IR-098, IR-100, IR-101, IR-102, IR-104, IR-105, IR-106, IR-107, IR-108, IR-109, IR-110, IR-112, IR-114, IR-115, IR-116, IR-117, IR-118, IR-119, IR-120, IR-121, IR-122, IR-123, IR-124, IR-125, IR-126, IR-127, IR-128, IR-129, IR-131, IR-132, IR-133, IR-134, IR-135, IR-136, IR-137, IR-138, IR-139, IR-140, IR-141, IR-142, IR-143, IR-144, IR-145, IR-146, IR-147, IR-149, IR-150, IR-151, IR-152, IR-153, IR-154, IR-155, IR-156, IR-157, IR-158, IR-159, IR-160, y IR-161.

Los oligómeros A beta se pueden usar como antígenos para preparar anticuerpos, o vacunas.

En otras palabras, los oligómeros A beta son antígenos unidos por los siguientes anticuerpos:

el anticuerpo IR-001, IR-002, IR-004, IR-005, IR-006, IR-007, IR-008, IR-011, I R-012, IR-013, IR-014, IR-015, IR-017, IR-020, IR-021, IR-022, IR-023, IR-024, IR-025, IR-026, IR-027, IR-028, IR-029, IR-030, IR-031, IR-032, IR-033, IR-034, IR-035, IR-036, IR-037, IR-038, IR-039, IR-040, IR-041, IR-043, IR-044, IR-045, IR-046, I R-048, IR-049, IR-050, IR-051, IR-052, IR-053, IR-054, IR-055, IR-056, IR-057, IR-058, IR-059, IR-060, IR-061, IR-062, IR-063, IR-064, IR-065, IR-066, IR-067, IR-068, IR-069, IR-070, IR-071, IR-072, IR-073, IR-074, IR-075, IR-076, IR-077, IR-078, IR-079, IR-080, IR-081, IR-082, IR-083, IR-084, IR-085, IR-086, IR-087, IR-088, IR-089, IR-090, IR-092, IR-093, IR-094, IR-095, IR-097, IR-098, IR-100, IR-101, IR-102, IR-104, IR-105, IR-106, IR-107, IR-108, IR-109, IR-110, IR-112, IR-114, IR-115, IR-116, IR-117, IR-118, IR-119, IR-120, IR-121, IR-122, IR-123, IR-124, IR-125, IR-126, IR-127, IR-128, IR-129, IR-131, IR-132, IR-133, IR-134, IR-135, IR-136, IR-137, IR-138, IR-139, IR-140, IR-141, IR-142, IR-143, IR-144, IR-145, IR-146, IR-147, IR-149, IR-150, IR-151, IR-152, IR-153, IR-154, IR-155, IR-156, IR-157, IR-158, IR-159, IR-160, o IR-161.

Además, los anticuerpos descritos incluyen anticuerpos que se unen a los antígenos unidos por los siguientes anticuerpos:

el anticuerpo IR-001, IR-002, IR-004, IR-005, IR-006, IR-007, IR-008, IR-011, IR-012, IR-013, IR-014, IR-015, IR-017, IR-020, IR-021, IR-022, IR-023, IR-024, IR-025, IR-026, IR-027, IR-028, IR-029, IR-030, IR-031, IR-032, IR-033, IR-034, IR-035, IR-036, IR-037, IR-038, IR-039, IR-040, IR-041, IR-043, IR-044, IR-045, IR-046, IR-048, IR-049, IR-050, IR-051, IR-052, IR-053, IR-054, IR-055, IR-056, IR-057, IR-058, IR-059, IR-060, IR-061, IR-062, IR-063, IR-064, IR-065, IR-066, IR-067, IR-068, IR-069, IR-070, IR-071, IR-072, IR-073, IR-074, IR-075, IR-076, IR-077, IR-078, IR-079, IR-080, IR-081, IR-082, IR-083, IR-084, IR-085, IR-086, IR-087, IR-088, IR-089, IR-090, IR-092, IR-093, IR-094, IR-095, IR-097, IR-098, IR-100, IR-101, IR-102, IR-104, IR-105, IR-106, IR-107, IR-108, IR-109, IR-110, IR-112, IR-114, IR-115, IR-116, IR-117, IR-118, IR-119, IR-120, IR-121, IR-122, IR-123, IR-124, IR-125, IR-126, IR-127, IR-128, IR-129, IR-131, IR-132, IR-133, IR-134, IR-135, IR-136, IR-137, IR-138, IR-139, IR-140, IR-141, IR-142, IR-143, IR-144, IR-145, IR-146, IR-147, IR-149, IR-150, IR-151, IR-152, IR-153, IR-154, IR-155, IR-156, IR-157, IR-158, IR-159, IR-160, o IR-161.

Además, la presente descripción proporciona un anticuerpo de uno cualquiera de (1) a (290) siguiente:

(1) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2290;

(2) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2292;

(3) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2294;

(4) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2296;

(5) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2298;

(6) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2300;

(7) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2302;

(8) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2304;

(9) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2306;

(10) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2308;

(11) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2310;

(12) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2312;

(13) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2314;

(14) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2316;

(15) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2318;

(16) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2320;

(17) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2322

(18) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2324;

(19) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2326;

(20) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2328;

(21) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2330;

(22) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2332;

(23) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2334;

(24) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2336;

(25) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2338;

(26) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2340;

(27) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2342;

(28) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2344;

(29) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2346;

(30) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2348;

(31) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2350;

(32) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2352;

(33) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2354;

(34) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2356;

(35) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2358;

(36) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2360;

(37) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2362;

(38) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2364;

(39) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2366;

(40) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2368;

(41) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2370;

(42) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2372;

(43) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2374;

(44) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2376;

(45) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2378;

(46) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2380;

(47) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2382;

(48) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2384;

(49) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2386;

(50) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2388;

(51) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2390;

(52) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2392;

(53) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2394;

(54) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2396;

(55) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2398;

(56) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2400;

(57) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2402;

(58) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2404;

(59) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2406;

(60) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2408;

(61) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2410;

(62) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2412;

(63) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2414;

(64) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2416;

(65) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2418;

(66) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2420;

(67) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2422;

(68) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2424;

(69) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2426;

(70) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2428;

(71) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2430;

(72) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2432;

(73) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2434;

(74) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2436;

(75) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2438;

(76) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2440;

(77) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2442;

(78) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2444;

(79) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2446;

(80) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2448;

(81) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2450;

(82) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2452;

(83) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2454;

(84) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2456;

(85) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2458;

(86) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2460;

(87) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2462;

(88) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2464;

(89) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2466;

(90) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2468;

(91) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2470;

(92) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2472;

(93) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2474;

(94) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2476;

(95) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2478;

(96) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2480;

(97) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2482;

(98) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2484;

(99) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2486;

(100) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2488;

(101) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2490;

(102) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2492;

(103) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2494;

(104) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2496;

(105) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2498;

(106) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2500;

(107) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2502;

(108) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2504;

(109) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2506;

(110) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2508;

(111) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2510;

(112) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2512;

(113) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2514;

(114) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2516;

(115) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2518;

(116) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2520;

(117) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2522;

(118) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2524;

(119) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2526;

(120) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2528;

(121) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2530;

(122) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2532;

(123) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2534;

(124) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2536;

(125) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2538;

(126) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2540;

(127) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2542;

(128) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2544;

(129) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2546;

(130) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2548;

(131) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2550;

(132) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2552;

(133) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2554;

(134) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2556;

(135) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2558;

(136) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2560;

(137) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2562;

(138) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2564;

(139) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2566;

(140) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2568;

(141) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2570;

(142) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2572;

(143) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2574;

(145) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2576;

(146) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2578;

(147) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2580;

(148) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2582;

(149) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2584;

(150) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2586;

(151) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2588;

(152) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2590;

(153) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2592;

(154) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2594;

(155) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2596;

(156) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2598;

(157) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2600;

(158) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2602;

(159) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2604;

(160) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2606;

(161) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2608;

(162) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2610;

(163) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2612;

(164) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2614;

(165) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2616;

(166) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2618;

(167) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2620;

(168) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2622;

(169) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2624;

(170) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2626;

(171) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2628;

(172) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2630 (para el uso de acuerdo con la presente invención);

(173) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2632 (para el uso de acuerdo con la presente invención);

(174) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2634;

(175) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2636;

(176) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2638;

(177) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2640;

(178) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2642;

(179) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2644;

(180) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2646;

(181) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2648;

(182) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2650;

(183) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2652;

(184) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEC ID Nº: 2654;

(185) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2656;

(186) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2658;

(187) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2660;

(188) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2662;

(189) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2664;

(190) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2666;

(191) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2668;

(192) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2670;

(193) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2672;

(194) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2674;

(195) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2676;

(196) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2678;

(197) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2680;

(198) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2682;

(199) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2684;

(200) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2686;

(201) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2688;

(202) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2690;

(203) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2692;

(204) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2694;

(205) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2696;

(206) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2698;

(207) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2700;

(208) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2702;

(209) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2704;

(210) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2706;

(211) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2708;

(212) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2710;

(213) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2712;

(214) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2714;

(215) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2716;

(216) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2718;

(217) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2720;

(218) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2722;

(219) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2724;

(220) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2726;

(221) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2728;

(222) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2730;

(223) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2732;

(224) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2734;

(225) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2736;

(226) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2738;

(227) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2740;

(228) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2742;

(229) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2744;

(230) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2746;

(231) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2748;

(232) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2750;

(233) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2752;

(234) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2754;

(235) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2756;

(236) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2758;

(237) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2760;

(238) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2762;

(239) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2764;

(240) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2766;

(241) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2768;

(242) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2770;

(243) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2772;

(244) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2774;

(245) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2776;

(246) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2778;

(247) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2780;

(248) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2782;

(249) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2784;

(250) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2786;

(251) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2788;

(252) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2790;

(253) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2792;

(254) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2794;

(255) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2796;

(256) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2798;

(257) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2800;

(258) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2802;

(259) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2804;

(260) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2806;

(261) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2808;

(262) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2810;

(263) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2812;

(264) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2814;

(265) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2816;

(266) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2818;

(267) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2820;

(268) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2822;

(269) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2824;

(270) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2826;

(271) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2828;

(272) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2830;

(273) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2832;

(274) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2834;

(275) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2836;

(276) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2838;

(277) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2840;

(278) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2842, un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2844;

(279) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2846;

(280) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2848;

(281) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2850;

(282) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2852;

(283) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2854;

(284) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2856;

(285) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2858;

(286) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2860;

(287) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2862;

(288) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2864;

(289) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2878;

(290) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR1, CDR2 y CDR3, que se identifican en VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2880.

Como se ha mencionado anteriormente, “CDR1, CDR2 y CDR3” se refiere a CDR determinadas por un método bien conocido en la técnica (por ejemplo, véase Kabat, Elvin A., Sequences of proteins of immunological interest, 5a ed., National Institutes of Health, 1991 Chothia et al., J Mol Biol 196: 901-917, 1987). Es un conocimiento técnico común en el arte que las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 pueden identificarse en secuencias de aminoácidos de regiones incluyendo CDR1, CDR2 y CDR3, usando un método bien conocido en la técnica. En las siguientes realizaciones, para cada anticuerpo, se muestra un ejemplo de la secuencia de aminoácidos de CDR determinada de acuerdo con la definición de Kabat.

Preferiblemente, el anticuerpo descrito es cualquiera de (1) a (872) a continuación.

Anticuerpo R-001:

(1) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 como CDR3;

(2) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 como CDR3;

(3) un anticuerpo que comprende la cadena H de (1) y la cadena L de (2);

(4) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2290 como VH;

(5) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2292 como VL;

(6) un anticuerpo que comprende la cadena H de (4) y la cadena L de (5);

Anticuerpo IR-002:

(7) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 como CDR3;

(8) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 32 como CDR3;

(9) un anticuerpo que comprende la cadena H de (7) y la cadena L de (8);

(10) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2294 como VH;

(11) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2296 como VL;

(12) un anticuerpo que comprende la cadena H de (10) y la cadena L de (11);

Anticuerpo IR-004:

(13) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 38 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 42 como CDR3;

(14) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48 como CDR3;

(15) un anticuerpo que comprende la cadena H de (13) y la cadena L de (14);

(16) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2298 como VH;

(17) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2300 como VL;

(18) un anticuerpo que comprende la cadena H de (16) y la cadena L de (17);

Anticuerpo IR-005:

(19) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 54 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 56 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 58 como CDR3;

(20) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 64 como CDR3;

(21) un anticuerpo que comprende la cadena H de (19) y la cadena L de (20);

(22) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2302 como VH;

(23) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2304 como VL;

(24) un anticuerpo que comprende la cadena H de (22) y la cadena L de (23);

Anticuerpo IR-006:

(25) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 70 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 74 como CDR3;

(26) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 76 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 78 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80 como CDR3;

(27) un anticuerpo que comprende la cadena H de (25) y la cadena L de (26);

(28) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2306 como VH;

(29) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2308 como VL;

(30) un anticuerpo que comprende la cadena H de (28) y la cadena L de (29);

Anticuerpo IR-007:

(31) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 86 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 88 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 90 como CDR3;

(32) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 94 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96 como CDR3;

(33) un anticuerpo que comprende la cadena H de (31) y la cadena L de (32);

(34) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2310 como VH;

(35) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2312 como VL;

(36) un anticuerpo que comprende la cadena H de (34) y la cadena L de (35);

Anticuerpo IR-008:

(37) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 102 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 106 como CDR3;

(38) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 108 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 110 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 112 como CDR3;

(39) un anticuerpo que comprende la cadena H de (37) y la cadena L de (38);

(40) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2314 como VH;

(41) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2316 como VL;

(42) un anticuerpo que comprende la cadena H de (40) y la cadena L de (41);

Anticuerpo IR-011:

(43) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 118 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 120 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 122 como CDR3;

(44) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 124 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 126 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 128 como CDR3;

(45) un anticuerpo que comprende la cadena H de (43) y la cadena L de (44);

(46) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2318 como VH;

(47) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2320 como VL;

(48) un anticuerpo que comprende la cadena H de (46) y la cadena L de (47);

Anticuerpo IR-012:

(49) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 134 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138 como CDR3;

(50) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 140 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 144 como CDR3;

(51) un anticuerpo que comprende la cadena H de (49) y la cadena L de (50);

(52) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2322 como VH;

(53) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2324 como VL;

(54) un anticuerpo que comprende la cadena H de (52) y la cadena L de (53);

Anticuerpo IR-013:

(55) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 150 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 152 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 154 como CDR3;

(56) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 156 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 158 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 160 como CDR3;

(57) un anticuerpo que comprende la cadena H de (55) y la cadena L de (56);

(58) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2326 como VH;

(59) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2328 como VL;

(60) un anticuerpo que comprende la cadena H de (58) y la cadena L de (59);

Anticuerpo IR-014:

(61) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 166 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 170 como CDR3;

(62) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 172 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176 como CDR3;

(63) un anticuerpo que comprende la cadena H de (61) y la cadena L de (62);

(64) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2330 como VH;

(65) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2332 como VL;

(66) un anticuerpo que comprende la cadena H de (64) y la cadena L de (65);

Anticuerpo IR-015:

(67) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 182 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 184 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 186 como CDR3;

(68) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 188 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 190 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 192 como CDR3;

(69) un anticuerpo que comprende la cadena H de (67) y la cadena L de (68);

(70) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2334 como VH;

(71) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2336 como VL;

(72) un anticuerpo que comprende la cadena H de (70) y la cadena L de (71);

Anticuerpo IR-017:

(73) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 198 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 200 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 202 como CDR3;

(74) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 204 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 206 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 208 como CDR3;

(75) un anticuerpo que comprende la cadena H de (73) y la cadena L de (74);

(76) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2338 como VH;

(77) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2340 como VL;

(78) un anticuerpo que comprende la cadena H de (76) y la cadena L de (77);

Anticuerpo IR-020:

(79) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 214 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 216 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 218 como CDR3;

(80) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 220 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 222 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 224 como CDR3;

(81) un anticuerpo que comprende la cadena H de (79) y la cadena L de (80);

(82) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2342 como VH;

(83) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2344 como VL;

(84) un anticuerpo que comprende la cadena H de (82) y la cadena L de (83);

Anticuerpo IR-021:

(85) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 230 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 232 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 234 como CDR3;

(86) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 236 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 238 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 240 como CDR3;

(87) un anticuerpo que comprende la cadena H de (85) y la cadena L de (86);

(88) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2346 como VH;

(89) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2348 como VL;

(90) un anticuerpo que comprende la cadena H de (88) y la cadena L de (89);

Anticuerpo IR-022:

(91) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 246 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 248 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 250 como CDR3;

(92) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 252 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 254 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 256 como CDR3;

(93) un anticuerpo que comprende la cadena H de (91) y la cadena L de (92);

(94) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2350 como VH;

(95) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2352 como VL;

(96) un anticuerpo que comprende la cadena H de (94) y la cadena L de (95);

Anticuerpo IR-023:

(97) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 262 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 264 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 266 como CDR3;

(98) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 268 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 270 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 272 como CDR3;

(99) un anticuerpo que comprende la cadena H de (97) y la cadena L de (98);

(100) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2354 como VH;

(101) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2356 como VL;

(102) un anticuerpo que comprende la cadena H de (100) y la cadena L de (101);

Anticuerpo IR-024:

(103) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 278 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 280 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 282 como CDR3;

(104) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 284 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 286 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 288 como CDR3;

(105) un anticuerpo que comprende la cadena H de (103) y la cadena L de (104);

(106) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2358 como VH;

(107) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2360 como VL;

(108) un anticuerpo que comprende la cadena H de (106) y la cadena L de (107);

Anticuerpo IR-025:

(109) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 294 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 296 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 298 como CDR3;

(110) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 300 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 302 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 304 como CDR3;

(111) un anticuerpo que comprende la cadena H de (109) y la cadena L de (110);

(112) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2362 como VH;

(113) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2364 como VL;

(114) un anticuerpo que comprende la cadena H de (112) y la cadena L de (113);

Anticuerpo IR-026:

(115) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 310 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 312 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 314 como CDR3;

(116) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 316 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 318 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 320 como CDR3;

(117) un anticuerpo que comprende la cadena H de (115) y la cadena L de (116);

(118) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2366 como VH;

(119) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2368 como VL;

(120) un anticuerpo que comprende la cadena H de (118) y la cadena L de (119);

Anticuerpo IR-027:

(121) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 326 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 328 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 330 como CDR3;

(122) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 332 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 334 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 336 como CDR3;

(123) un anticuerpo que comprende la cadena H de (121) y la cadena L de (122);

(124) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2370 como VH;

(125) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2372 como VL;

(126) un anticuerpo que comprende la cadena H de (124) y la cadena L de (125);

Anticuerpo IR-028:

(127) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 342 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 344 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 346 como CDR3;

(128) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 348 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 350 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 352 como CDR3;

(129) un anticuerpo que comprende la cadena H de (127) y la cadena L de (128);

(130) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2374 como VH;

(131) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2376 como VL;

(132) un anticuerpo que comprende la cadena H de (130) y la cadena L de (131);

Anticuerpo IR-029:

(133) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 358 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 360 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 362 como CDR3;

(134) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 364 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 366 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 368 como CDR3;

(135) un anticuerpo que comprende la cadena H de (133) y la cadena L de (134);

(136) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2378 como VH;

(137) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2380 como VL;

(138) un anticuerpo que comprende la cadena H de (136) y la cadena L de (137);

Anticuerpo IR-030:

(139) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 374 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 376 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 378 como CDR3;

(140) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 380 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 382 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 384 como CDR3;

(141) un anticuerpo que comprende la cadena H de (139) y la cadena L de (140);

(142) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2382 como VH;

(143) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2384 como VL;

(144) un anticuerpo que comprende la cadena H de (142) y la cadena L de (143);

Anticuerpo IR-031:

(145) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 390 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 392 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 394 como CDR3;

(146) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 396 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 398 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 400 como CDR3;

(147) un anticuerpo que comprende la cadena H de (145) y la cadena L de (146);

(148) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2386 como VH;

(149) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2388 como VL;

(150) un anticuerpo que comprende la cadena H de (148) y la cadena L de (149);

Anticuerpo IR-032:

(151) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 406 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 408 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 410 como CDR3;

(152) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 412 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 414 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 416 como CDR3;

(153) un anticuerpo que comprende la cadena H de (151) y la cadena L de (152);

(154) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2390 como VH;

(155) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2392 como VL;

(156) un anticuerpo que comprende la cadena H de (154) y la cadena L de (155);

Anticuerpo IR-033:

(157) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 422 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 424 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 426 como CDR3;

(158) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 428 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 430 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 432 como CDR3;

(159) un anticuerpo que comprende la cadena H de (157) y la cadena L de (158);

(160) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2394 como VH;

(161) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2396 como VL;

(162) un anticuerpo que comprende la cadena H de (160) y la cadena L de (161);

Anticuerpo IR-034:

(163) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 438 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 440 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 442 como CDR3;

(164) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 444 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 446 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 448 como CDR3;

(165) un anticuerpo que comprende la cadena H de (163) y la cadena L de (164);

(166) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2398 como VH;

(167) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2400 como VL;

(168) un anticuerpo que comprende la cadena H de (166) y la cadena L de (167);

Anticuerpo IR-035:

(169) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 454 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 456 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 458 como CDR3;

(170) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 460 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 462 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 464 como CDR3;

(171) un anticuerpo que comprende la cadena H de (169) y la cadena L de (170);

(172) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2402 como VH;

(173) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2404 como VL;

(174) un anticuerpo que comprende la cadena H (172) y la cadena L de (173);

Anticuerpo IR-036:

(175) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 470 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 472 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 474 como CDR3;

(176) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 476 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 478 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 480 como CDR3;

(177) un anticuerpo que comprende la cadena H de (175) y la cadena L de (176);

(178) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2406 como VH;

(179) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2408 como VL;

(180) un anticuerpo que comprende la cadena H de (178) y la cadena L de (179);

Anticuerpo IR-037:

(181) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 486 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 488 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 490 como CDR3;

(182) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 492 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 494 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 496 como CDR3;

(183) un anticuerpo que comprende la cadena H de (181) y la cadena L de (182);

(184) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2410 como VH;

(185) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2412 como VL;

(186) un anticuerpo que comprende la cadena H de (184) y la cadena L de (185);

Anticuerpo IR-038:

(187) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 502 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 504 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 506 como CDR3;

(188) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 508 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 510 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 512 como CDR3;

(189) un anticuerpo que comprende la cadena H de (187) y la cadena L de (188);

(190) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2414 como VH;

(191) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2416 como VL;

(192) un anticuerpo que comprende la cadena H de (190) y la cadena L de (191);

Anticuerpo IR-039:

(193) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 518 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 520 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 522 como CDR3 ;

(194) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 524 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 526 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 528 como CDR3 ;

(195) un anticuerpo que comprende la cadena H de (193) y la cadena L de (194);

(196) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2418 como VH;

(197) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2420 como VL;

(198) un anticuerpo que comprende la cadena H de (196) y la cadena L de (197);

Anticuerpo IR-040:

(199) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 534 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 536 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de la ID de SEO NO 538 como CDR3;

(200) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 540 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 542 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 544 como CDR3;

(201) un anticuerpo que comprende la cadena H de (199) y la cadena L de (200);

(202) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2422 como VH;

(203) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2424 como VL;

(204) un anticuerpo que comprende la cadena H de (202) y la cadena L de (203);

Anticuerpo IR-041:

(205) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 550 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 552 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 554 como CDR3;

(206) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 556 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 558 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 560 como CDR3;

(207) un anticuerpo que comprende la cadena H de (205) y la cadena L de (206);

(208) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2426 como VH;

(209) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2428 como VL;

(210) un anticuerpo que comprende la cadena H de (208) y la cadena L de (209);

Anticuerpo IR-043:

(211) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 566 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 568 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 570 como CDR3;

(212) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 572 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 574 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 576 como CDR3;

(213) un anticuerpo que comprende la cadena H de (211) y la cadena L de (212);

(214) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2430 como VH;

(215) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2432 como VL;

(216) un anticuerpo que comprende la cadena H de (214) y la cadena L de (215);

Anticuerpo IR-044:

(217) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 582 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 584 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEO ID NO: 586 como CDR3;

(218) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 588 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 590 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 592 como CDR3;

(219) un anticuerpo que comprende la cadena H de (217) y la cadena L de (218);

(220) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2434 como VH;

(221) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2436 como VL;

(222) un anticuerpo que comprende la cadena H de (220) y la cadena L de (221);

Anticuerpo IR-045:

(223) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 598 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 600 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 602 como CDR3;

(224) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 604 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 606 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 608 como CDR3;

(225) un anticuerpo que comprende la cadena H de (223) y la cadena L de (224);

(226) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2438 como VH;

(227) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2440 como VL;

(228) un anticuerpo que comprende la cadena H de (226) y la cadena L de (227);

Anticuerpo IR-046:

(229) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 614 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 616 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 618 como CDR3;

(230) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 620 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 622 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 624 como CDR3;

(231) un anticuerpo que comprende la cadena H de (229) y la cadena L de (230);

(232) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2442 como VH;

(233) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2444 como VL;

(234) un anticuerpo que comprende la cadena H de (232) y la cadena L de (233);

Anticuerpo IR-048:

(235) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 630 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 632 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 634 como CDR3;

(236) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 636 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 638 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 640 como CDR3;

(237) un anticuerpo que comprende la cadena H de (235) y la cadena L de (236);

(238) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2446 como VH;

(239) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2448 como VL;

(240) un anticuerpo que comprende la cadena H de (238) y la cadena L de (239);

Anticuerpo IR-049:

(241) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 646 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 648 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 650 como CDR3;

(242) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 652 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 654 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 656 como CDR3;

(243) un anticuerpo que comprende la cadena H de (241) y la cadena L de (242);

(244) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2450 como VH;

(245) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2452 como VL;

(246) un anticuerpo que comprende la cadena H de (244) y la cadena L de (245);

Anticuerpo IR-050:

(247) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 662 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 664 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 666 como CDR3;

(248) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 668 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 670 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 672 como CDR3;

(249) un anticuerpo que comprende la cadena H de (247) y la cadena L de (248);

(250) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2454 como VH;

(251) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2456 como VL;

(252) un anticuerpo que comprende la cadena H de (250) y la cadena L de (251);

Anticuerpo IR-051:

(253) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 678 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 680 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 682 como CDR3;

(254) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 684 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 686 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 688 como CDR3;

(255) un anticuerpo que comprende la cadena H de (253) y la cadena L de (254);

(256) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2458 como VH;

(257) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2460 como VL;

(258) un anticuerpo que comprende la cadena H de (256) y la cadena L de (257);

Anticuerpo IR-052:

(259) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 694 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 696 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 698 como CDR3;

(260) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 700 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 702 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 704 como CDR3;

(261) un anticuerpo que comprende la cadena H de (259) y la cadena L de (260);

(262) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2462 como VH;

(263) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2464 como VL;

(264) un anticuerpo que comprende la cadena H de (262) y la cadena L de (263);

Anticuerpo IR-053:

(265) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 710 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 712 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 714 como CDR3;

(266) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 716 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 718 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 720 como CDR3;

(267) un anticuerpo que comprende la cadena H de (265) y la cadena L de (266);

(268) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2466 como VH;

(269) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2468 como VL;

(270) un anticuerpo que comprende la cadena H de (268) y la cadena L de (269);

Anticuerpo IR-054:

(271) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 726 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 728 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 730 como CDR3;

(272) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 732 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 734 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 736 como CDR3;

(273) un anticuerpo que comprende la cadena H de (271) y la cadena L de (272);

(274) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2470 como VH;

(275) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2472 como VL;

(276) un anticuerpo que comprende la cadena H de (274) y la cadena L de (275);

Anticuerpo IR-055:

(277) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 742 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 744 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 746 como CDR3;

(278) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 748 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 750 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 752 como CDR3;

(279) un anticuerpo que comprende la cadena H de (277) y la cadena L de (278);

(280) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2474 como VH;

(281) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2476 como VL;

(282) un anticuerpo que comprende la cadena H de (280) y la cadena L de (281);

Anticuerpo IR - 056:

(283) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 758 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 760 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 762 como CDR3;

(284) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 764 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 766 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 768 como CDR3;

(285) un anticuerpo que comprende la cadena H de (283) y la cadena L de (284);

(286) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2478 como VH;

(287) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2480 como VL;

(288) un anticuerpo que comprende la cadena H de (286) y la cadena L de (287);

Anticuerpo IR-057:

(289) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 774 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 776 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 778 como CDR3;

(290) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 780 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 782 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 784 como CDR3;

(291) un anticuerpo que comprende la cadena H de (289) y la cadena L de (290);

(292) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2482 como VH;

(293) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2484 como VL;

(294) un anticuerpo que comprende la cadena H de (292) y la cadena L de (293);

Anticuerpo IR-058:

(295) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 790 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 792 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 794 como CDR3;

(296) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 796 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 798 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 800 como CDR3;

297) un anticuerpo que comprende la cadena H de (295) y la cadena L de (296);

(298) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2486 como VH;

(299) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2488 como VL;

(300) un anticuerpo que comprende la cadena H de (298) y la cadena L de (299);

Anticuerpo IR-059:

(301) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 806 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 808 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 810 como CDR3;

(302) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 812 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 814 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 816 como CDR3;

(303) un anticuerpo que comprende la cadena H de (301) y la cadena L de (302);

(304) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2490 como VH;

(305) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2492 como VL;

(306) un anticuerpo que comprende la cadena H de (304) y la cadena L de (305);

Anticuerpo IR-060:

(307) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 822 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 824 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 826 como CDR3;

(308) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 828 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 830 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 832 como CDR3;

(309) un anticuerpo que comprende la cadena H de (307) y la cadena L de (308);

(310) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2494 como VH;

(311) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2496 como VL;

(312) un anticuerpo que comprende la cadena H de (310) y la cadena L de (311);

Anticuerpo IR-061:

(313) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 838 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 840 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 842 como CDR3;

(314) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 844 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 846 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 848 como CDR3;

(315) un anticuerpo que comprende la cadena H de (313) y la cadena L de (314);

(316) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2498 como VH;

(317) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2500 como VL;

(318) un anticuerpo que comprende la cadena H de (316) y la cadena L de (317);

Anticuerpo IR-062:

(319) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 854 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 856 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 858 como CDR3;

(320) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 860 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 862 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 864 como CDR3;

(321) un anticuerpo que comprende la cadena H de (319) y la cadena L de (320);

(322) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2502 como VH;

(323) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2504 como VL;

(324) un anticuerpo que comprende la cadena H de (322) y la cadena L de (323);

Anticuerpo IR-063:

(325) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 870 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 872 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 874 como CDR3;

(326) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 876 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 878 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 880 como CDR3;

(327) un anticuerpo que comprende la cadena H de (325) y la cadena L de (326);

(328) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2506 como VH;

(329) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2508 como VL;

(330) un anticuerpo que comprende la cadena H de (328) y la cadena L de (329);

Anticuerpo IR-064:

(331) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 886 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 888 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 890 como CDR3;

(332) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 892 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 894 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 896 como CDR3;

(333) un anticuerpo que comprende la cadena H de (331) y la cadena L de (332);

(334) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2510 como VH;

(335) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2512 como VL;

(336) un anticuerpo que comprende la cadena H de (334) y la cadena L de (335);

Anticuerpo IR-065:

(337) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 902 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 904 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 906 como CDR3;

(338) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 908 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 910 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 912 como CDR3;

(339) un anticuerpo que comprende la cadena H de (337) y la cadena L de (338);

(340) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ IDNO: 2514aVH;

(341) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ IDNO: 2516asVL;

(342) un anticuerpo que comprende la cadena H de (340) y la cadena L de (341);

Anticuerpo IR-066:

(343) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 918 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 920 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 922 como CDR3;

(344) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 924 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 926 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 928 como CDR3;

(345) un anticuerpo que comprende la cadena H de (343) y la cadena L de (344);

(346) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ IDNO: 2518 como VH;

(347) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2520 como VL;

(348) un anticuerpo que comprende la cadena H de (346) y la cadena L de (347);

Anticuerpo IR-067:

(349) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 934 como

CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 936 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 938 como CDR3;

(350) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 940 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 942 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 944 como CDR3;

(351) un anticuerpo que comprende la cadena H de (349) y la cadena L de (350);

(352) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2522 como VH;

(353) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2524 como VL;

(354) un anticuerpo que comprende la cadena H de (352) y la cadena L de (353);

Anticuerpo IR-068:

(355) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 950 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 952 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 954 como CDR3;

(356) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 956 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 958 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 960 como CDR3;

(357) un anticuerpo que comprende la cadena H de (355) y la cadena L de (356);

(358) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2526 como VH;

(359) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2528 como VL;

(360) un anticuerpo que comprende la cadena H de (358) y la cadena L de (359);

Anticuerpo IR-069:

(361) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 966 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 968 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 970 como CDR3;

(362) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 972 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 974 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 976 como CDR3;

(363) un anticuerpo que comprende la cadena H (361) y la cadena L de (362);

(364) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2530 como VH;

(365) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2532 como VL;

(366) un anticuerpo que comprende la cadena H de (364) y la cadena L de (365);

Anticuerpo IR-070:

(367) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 982 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 984 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 986 como CDR3;

(368) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 988 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 990 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 992 como CDR3;

(369) un anticuerpo que comprende la cadena H de (367) y la cadena L de (368);

(370) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2534 como

VH;

(371) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2536 como VL;

(372) un anticuerpo que comprende la cadena H de (370) y la cadena L de (371);

Anticuerpo IR-071:

(373) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 998 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1000 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1002 como CDR3;

(374) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1004 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1006 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1008 como CDR3;

(375) un anticuerpo que comprende la cadena H de (373) y la cadena L de (374);

(376) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2538 como VH;

(377) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2540 como VL;

(378) un anticuerpo que comprende la cadena H de (376) y la cadena L de (377);

Anticuerpo IR-072:

(379) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1014 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1016 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1018 como CDR3;

(380) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1020 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1022 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1024 como CDR3;

(381) un anticuerpo que comprende la cadena H de (379) y la cadena L de (380);

(382) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2542 como VH;

(383) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2544 como VL;

(384) un anticuerpo que comprende la cadena H de (382) y la cadena L de (383);

Anticuerpo IR-073:

(385) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1030 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1032 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1034 como CDR3;

(386) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1036 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1038 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1040 como CDR3;

(387) un anticuerpo que comprende la cadena H de (385) y la cadena L de (386);

(388) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2546 como VH;

(389) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2548 como VL;

(390) un anticuerpo que comprende la cadena H de (388) y la cadena L de (389);

Anticuerpo IR-074:

(391) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1046 como

CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1048 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1050 como CDR3;

(392) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1052 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1054 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1056 como CDR3;

(393) un anticuerpo que comprende la cadena H de (391) y la cadena L de (392);

(394) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2550 como VH;

(395) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2552 como VL;

(396) un anticuerpo que comprende la cadena H de (394) y la cadena L de (395);

Anticuerpo IR-075:

(397) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1062 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1064 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1066 como CDR3;

(398) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1068 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1070 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1072 como CDR3;

(399) un anticuerpo que comprende la cadena H de (397) y la cadena L de (398);

(400) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2554 como VH;

(401) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2556 como VL;

(402) un anticuerpo que comprende la cadena H de (400) y la cadena L de (401);

Anticuerpo IR-076:

(403) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1078 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1080 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1082 como CDR3;

(404) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1084 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1086 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1088 como CDR3;

(405) un anticuerpo que comprende la cadena H de (403) y la cadena L de (404);

(406) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2558 como VH;

(407) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2560 como VL;

(408) un anticuerpo que comprende la cadena H de (406) y la cadena L de (407);

Anticuerpo IR-077:

(409) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1094 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1096 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1098 como CDR3;

(410) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1100 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1102 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1104 como CDR3;

(411) un anticuerpo que comprende la cadena H de (409) y la cadena L de (410);

(412) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2562 como

VH;

(413) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2564 como VL;

(414) un anticuerpo que comprende la cadena H de (412) y la cadena L de (413);

Anticuerpo IR-078:

(415) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1110 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1112 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1114 como CDR3;

(416) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1116 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1118 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1120 como CDR3;

(417) un anticuerpo que comprende la cadena H de (415) y la cadena L de (416);

(418) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2566 como VH;

(419) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2568 como VL;

(420) un anticuerpo que comprende la cadena H de (418) y la cadena L de (419);

Anticuerpo IR-079:

(421) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1126 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1128 como un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1132 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1134 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1136 como CDR3;

(422) un anticuerpo que comprende la cadena H de (421) y la cadena L de (422);

(423) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2570 como VH;

(424) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2572 como VL;

(425) un anticuerpo que comprende la cadena H de (424) y la cadena L de (425);

Anticuerpo IR-080:

(426) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1142 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1144 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1146 como CDR3;

(427) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1148 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1150 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1152 como CDR3;

(428) un anticuerpo que comprende la cadena H de (427) y la cadena L de (428);

(429) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2574 como VH;

(430) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2576 como VL;

(431) un anticuerpo que comprende la cadena H de (430) y la cadena L de (431);

Anticuerpo IR-081:

(432) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1158 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1160 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1162 como CDR3;

(433) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1164 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1166 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1168 como CDR3;

(434) un anticuerpo que comprende la cadena H de (433) y la cadena L de (434);

(435) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2578 como VH;

(436) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2580 como VL;

(437) un anticuerpo que comprende la cadena H de (436) y la cadena L de (437);

Anticuerpo IR-082:

(438) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1174 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1176 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1178 como CDR3;

(440) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1180 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1182 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1184 como CDR3;

(441) un anticuerpo que comprende la cadena H de (439) y la cadena L de (440);

(442) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2582 como VH;

(443) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2584 como VL;

(444) un anticuerpo que comprende la cadena H de (442) y la cadena L de (443);

Anticuerpo IR-083:

(445) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1190 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1192 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1194 como CDR3;

(446) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1196 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1198 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1200 como CDR3;

(447) un anticuerpo que comprende la cadena H de (445) y la cadena L de (446);

(448) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2586 como VH;

(449) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2588 como VL;

(450) un anticuerpo que comprende la cadena H de (448) y la cadena L de (449);

Anticuerpo IR-084:

(451) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1206 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1208 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1210 como CDR3;

(452) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1212 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1214 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1216 como CDR3;

(453) un anticuerpo que comprende la cadena H de (451) y la cadena L de (452);

(454) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2590 como VH;

(455) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2592 como

VL;

(456) un anticuerpo que comprende la cadena H de (454) y la cadena L de (455);

Anticuerpo IR-085:

(457) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1222 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1224 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1226 como CDR3;

(458) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1228 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1230 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1232 como CDR3;

(459) un anticuerpo que comprende la cadena H de (457) y la cadena L de (458);

(460) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2594 como VH;

(461) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2596 como VL;

(462) un anticuerpo que comprende la cadena H de (460) y la cadena L de (461);

Anticuerpo IR-086:

(463) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1238 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1240 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1242 como CDR3;

(464) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1244 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1246 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1248 como CDR3;

(465) un anticuerpo que comprende la cadena H de (463) y la cadena L de (464);

(466) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2598 como VH;

(467) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2600 como VL;

(468) un anticuerpo que comprende la cadena H de (466) y la cadena L de (467);

Anticuerpo IR-087:

(469) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1254 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1256 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1258 como CDR3;

(470) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1260 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1262 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1264 como CDR3;

(471) un anticuerpo que comprende la cadena H de (469) y la cadena L de (470);

(472) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2602 como VH;

(473) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2604 como VL;

(474) un anticuerpo que comprende la cadena H de (472) y la cadena L de (473);

Anticuerpo IR-088:

(475) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1270 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1272 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1274 como CDR3;

(476) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1276 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1278 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1280 como CDR3;

(477) un anticuerpo que comprende la cadena H de (475) y la cadena L de (476);

(478) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2606 como VH;

(479) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2608 como VL;

(480) un anticuerpo que comprende la cadena H de (478) y la cadena L de (479);

Anticuerpo IR-089:

(481) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1286 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1288 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1290 como CDR3;

(482) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1292 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1294 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1296 como CDR3;

(483) un anticuerpo que comprende la cadena H de (481) y la cadena L de (482);

(484) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2610 como VH;

(485) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2612 como VL;

(486) un anticuerpo que comprende la cadena H de (484) y la cadena L de (485);

Anticuerpo IR-090:

(487) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1302 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1304 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1306 como CDR3;

(488) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1308 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1310 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1312 como CDR3;

(489) un anticuerpo que comprende la cadena H de (487) y la cadena L de (488);

(490) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2614 como VH;

(491) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2616 como VL;

(492) un anticuerpo que comprende la cadena H de (490) y la cadena L de (491);

Anticuerpo IR-092:

(493) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1318 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1320 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1322 como CDR3;

(494) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1324 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1326 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1328 como CDR3;

(495) un anticuerpo que comprende la cadena H de (493) y la cadena L de (494);

(496) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2618 como VH;

(497) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2620 como

VL;

(498) un anticuerpo que comprende la cadena H de (496) y la cadena L de (497);

Anticuerpo IR-093:

(499) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1334 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1336 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1338 como CDR3;

(500) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1340 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1342 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1344 como CDR3;

(501) un anticuerpo que comprende la cadena H de (499) y la cadena L de (500);

(502) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2622 como VH;

(503) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2624 como VL;

(504) un anticuerpo que comprende la cadena H de (502) y la cadena L de (503);

Anticuerpo IR-094:

(505) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1350 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1352 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1354 como CDR3;

(506) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1356 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1358 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1360 como CDR3;

(507) un anticuerpo que comprende la cadena H de (505) y la cadena L de (506);

(508) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2626 como VH;

(509) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2628 como VL;

(510) un anticuerpo que comprende la cadena H de (508) y la cadena L de (509);

Anticuerpo IR-095 (para el uso de acuerdo con la presente invención):

(511) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1366 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1368 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1370 como CDR3;

(512) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1372 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1374 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1376 como CDR3;

(513) un anticuerpo que comprende la cadena H de (511) y la cadena L de (512);

(514) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2630 como VH (para el uso de acuerdo con la presente invención);

(515) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2632 como VL (para el uso de acuerdo con la presente invención);

(516) un anticuerpo que comprende la cadena H de (514) y la cadena L de (515);

Anticuerpo IR-097:

(517) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1382 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1384 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1386 como CDR3;

(518) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1388 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1390 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1392 como CDR3;

(519) un anticuerpo que comprende la cadena H de (517) y la cadena L de (518);

(520) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2634 como VH;

(521) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2636 como VL;

(522) un anticuerpo que comprende la cadena H de (520) y la cadena L de (521);

Anticuerpo IR-098:

(523) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1398 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1400 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1402 como CDR3;

(524) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1404 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1406 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1408 como CDR3;

(525) un anticuerpo que comprende la cadena H de (523) y la cadena L de (524);

(526) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2638 como VH;

(527) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2640 como VL;

(528) un anticuerpo que comprende la cadena H de (526) y la cadena L de (527);

Anticuerpo IR-100:

(529) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1414 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1416 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1418 como CDR3;

(530) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1420 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1422 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1424 como CDR3;

(531) un anticuerpo que comprende la cadena H de (529) y la cadena L de (530);

(532) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2642 como VH;

(533) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2644 como VL;

(534) un anticuerpo que comprende la cadena H de (532) y la cadena L de (533);

Anticuerpo IR-101:

(535) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1430 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1432 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1434 como CDR3;

(536) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1436 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1438 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1440 como CDR3;

(537) un anticuerpo que comprende la cadena H de (535) y la cadena L de (536);

(538) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2646 como VH;

(539) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2648 como

VL;

(540) un anticuerpo que comprende la cadena H de (538) y la cadena L de (539);

Anticuerpo IR-102:

(541) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1446 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1448 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1450 como CDR3;

(542) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1452 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1454 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1456 como CDR3;

(543) un anticuerpo que comprende la cadena H de (541) y la cadena L de (542);

(544) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2650 como VH;

(545) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2652 como VL;

(546) un anticuerpo que comprende la cadena H de (544) y la cadena L de (545);

Anticuerpo IR-104:

(547) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1462 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1464 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1466 como CDR3;

(548) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1468 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1470 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1472 como CDR3;

(549) un anticuerpo que comprende la cadena H de (547) y la cadena L de (548);

(550) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2654 como VH;

(551) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2656 como VL;

(552) un anticuerpo que comprende la cadena H de (550) y la cadena L de (551);

Anticuerpo IR-105:

(553) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1478 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1480 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1482 como CDR3;

(554) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1484 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1486 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1488 como CDR3;

(555) un anticuerpo que comprende la cadena H de (553) y la cadena L de (554);

(556) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2658 como VH;

(557) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2660 como VL;

(558) un anticuerpo que comprende la cadena H de (556) y la cadena L de (557);

Anticuerpo IR-106:

(559) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1494 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1496 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1498 como CDR3;

(560) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1500 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1502 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1504 como CDR3;

(561) un anticuerpo que comprende la cadena H de (559) y la cadena L de (560);

(562) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2662 como VH;

(563) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2664 como VL;

(564) un anticuerpo que comprende la cadena H de (562) y la cadena L de (563);

Anticuerpo IR-107:

(565) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1510 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1512 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1514 como CDR3 ;

(566) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1516 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1518 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1520 como CDR3;

(567) un anticuerpo que comprende la cadena H de (565) y la cadena L de (566);

(568) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2666 como VH;

(569) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2668 como VL;

(570) un anticuerpo que comprende la cadena H de (568) y la cadena L de (569);

Anticuerpo IR-108:

(571) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1526 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1528 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1530 como CDR3;

(572) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1532 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1534 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1536 como CDR3;

(573) un anticuerpo que comprende la cadena H de (571) y la cadena L de (572);

(574) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2670 como VH;

(575) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2672 como VL;

(576) un anticuerpo que comprende la cadena H de (574) y la cadena L de (575);

Anticuerpo IR-109:

(577) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1542 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1544 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1546 como CDR3;

(578) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1548 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1550 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1552 como CDR3;

(579) un anticuerpo que comprende la cadena H de (577) y la cadena L de (578);

(580) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2674 como VH;

(581) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2676 como

VL;

(582) un anticuerpo que comprende la cadena H de (580) y la cadena L de (581);

Anticuerpo IR-110:

(583) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1558 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1560 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1562 como CDR3;

(584) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1564 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1566 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1568 como CDR3;

(585) un anticuerpo que comprende la cadena H de (583) y la cadena L de (584);

(586) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2678 como VH;

(587) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2680 como VL;

(588) un anticuerpo que comprende la cadena H de (586) y la cadena L de (587);

Anticuerpo IR-112:

(589) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1574 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1576 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1578 como CDR3;

(590) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1580 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1582 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1584 como CDR3;

(591) un anticuerpo que comprende la cadena H de (589) y la cadena L de (590);

(592) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2682 como VH;

(593) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2684 como VL;

(594) un anticuerpo que comprende la cadena H de (592) y la cadena L de (593);

Anticuerpo IR-114:

(595) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1590 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1592 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1594 como CDR3;

(596) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1596 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1598 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1600 como CDR3;

(597) un anticuerpo que comprende la cadena H de (595) y la cadena L de (596);

(598) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2686 como VH;

(599) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2688 como VL;

(600) un anticuerpo que comprende la cadena H de (598) y la cadena L de (599);

Anticuerpo IR-115:

(601) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1606 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1608 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1610 como CDR3;

(602) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1612 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1614 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1616 como CDR3;

(603) un anticuerpo que comprende la cadena H de (601) y la cadena L de (602);

(604) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2690 como VH;

(605) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2692 como VL;

(606) un anticuerpo que comprende la cadena H de (604) y la cadena L de (605);

Anticuerpo IR-116:

(607) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1622 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1624 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1626 como CDR3;

(608) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1628 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1630 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1632 como CDR3;

(609) un anticuerpo que comprende la cadena H de (607) y la cadena L de (608);

(610) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2694 como VH;

(611) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2696 como VL;

(612) un anticuerpo que comprende la cadena H de (610) y la cadena L de (611);

Anticuerpo IR-117:

(613) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1638 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1640 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1642 como CDR3;

(614) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1644 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1646 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1648 como CDR3;

(615) un anticuerpo que comprende la cadena H de (613) y la cadena L de (614);

(616) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2698 como VH;

(617) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2700 como VL;

(618) un anticuerpo que comprende la cadena H de (616) y la cadena L de (617);

Anticuerpo IR-118:

(619) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1654 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1656 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1658 como CDR3;

(620) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1660 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1662 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1664 como CDR3;

(621) un anticuerpo que comprende la cadena H de (619) y la cadena L de (620);

(622) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2702 como VH;

(623) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2704 como

VL;

(624) un anticuerpo que comprende la cadena H de (622) y la cadena L de (623);

Anticuerpo IR-119:

(625) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1670 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1672 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1674 como CDR3;

(626) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1676 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1678 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1680 como CDR3;

(627) un anticuerpo que comprende la cadena H de (625) y la cadena L de (626);

(628) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2706 como VH;

(629) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2708 como VL;

(630) un anticuerpo que comprende la cadena H de (628) y la cadena L de (629);

Anticuerpo IR-120:

(631) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1686 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1688 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1690 como CDR3;

(632) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de ID NO: 1692 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1694 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1696 como CDR3;

(633) un anticuerpo que comprende la cadena H de (631) y la cadena L de (632);

(634) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2710 como VH;

(635) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2712 como VL;

(636) un anticuerpo que comprende la cadena H de (634) y la cadena L de (635);

Anticuerpo IR-121:

(637) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1702 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1704 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1706 como CDR3;

(638) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1708 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1710 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1712 como CDR3;

(639) un anticuerpo que comprende la cadena H de (637) y la cadena L de (638);

(640) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2714 como VH;

(641) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2716 como VL;

(642) un anticuerpo que comprende la cadena H de (640) y la cadena L de (641);

Anticuerpo IR-122:

(643) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1718 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1720 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1722 como CDR3;

(644) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1724 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1726 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1728 como CDR3;

(645) un anticuerpo que comprende la cadena H de (643) y la cadena L de (644);

(646) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2718 como VH;

(647) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2720 como VL;

(648) un anticuerpo que comprende la cadena H de (646) y la cadena L de (647);

Anticuerpo IR-123:

(649) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1734 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1736 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1738 como CDR3;

(650) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1740 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1742 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1744 como CDR3;

(651) un anticuerpo que comprende la cadena H de (649) y la cadena L de (650);

(652) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2722 como VH;

(653) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2724 como VL;

(654) un anticuerpo que comprende la cadena H de (652) y la cadena L de (653);

Anticuerpo IR-124:

(655) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1750 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1752 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1754 como CDR3;

(656) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1756 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1758 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1760 como CDR3;

(657) un anticuerpo que comprende la cadena H de (655) y la cadena L de (656);

(658) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2726 como VH;

(659) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2728 como VL;

(660) un anticuerpo que comprende la cadena H de (658) y la cadena L de (659);

Anticuerpo IR-125:

(661) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1766 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1768 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1770 como CDR3;

(662) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1772 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1774 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1776 como CDR3;

(663) un anticuerpo que comprende la cadena H de (661) y la cadena L de (662);

(664) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2730 como VH;

(665) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2732 como

VL;

(666) un anticuerpo que comprende la cadena H de (664) y la cadena L de (665);

Anticuerpo IR-126:

(667) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1782 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1784 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1786 como CDR3;

(668) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1788 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1790 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1792 como CDR3;

(669) un anticuerpo que comprende la cadena H de (667) y la cadena L de (668);

(670) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2734 como VH;

(671) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2736 como VL;

(672) un anticuerpo que comprende la cadena H de (670) y la cadena L de (671);

Anticuerpo IR-127:

(673) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1798 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1800 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1802 como CDR3;

(674) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1804 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1806 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1808 como CDR3;

(675) un anticuerpo que comprende la cadena H de (673) y la cadena L de (674);

(676) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2738 como VH;

(677) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2740 como VL;

(678) un anticuerpo que comprende la cadena H de (676) y la cadena L de (677);

Anticuerpo IR-128:

(679) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1814 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1816 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1818 como CDR3;

(680) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1820 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1822 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1824 como CDR3;

(681) un anticuerpo que comprende la cadena H de (679) y la cadena L de (680);

(682) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2742 como VH;

(683) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2744 como VL;

(684) un anticuerpo que comprende la cadena H de (682) y la cadena L de (683);

Anticuerpo IR-129:

(685) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1830 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1832 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1834 como CDR3;

(686) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1836 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1838 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1840 como CDR3;

(687) un anticuerpo que comprende la cadena H de (685) y la cadena L de (686);

(688) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2746 como VH;

(689) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2748 como VL;

(690) un anticuerpo que comprende la cadena H de (688) y la cadena L de (689);

Anticuerpo IR-131:

(691) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1846 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1848 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1850 como CDR3;

(692) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1852 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1854 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1856 como CDR3;

(693) un anticuerpo que comprende la cadena H de (691) y la cadena L de (692);

(694) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2750 como VH;

(695) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2752 como VL;

(696) un anticuerpo que comprende la cadena H de (694) y la cadena L de (695);

IR-132 anticuerpo:

(697) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1862 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1864 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1866 como CDR3;

(698) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1868 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1870 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1872 como CDR3;

(699) un anticuerpo que comprende la cadena H de (697) y la cadena L de (698);

(700) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2754 como VH;

(701) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2756 como VL;

(702) un anticuerpo que comprende la cadena H de (700) y la cadena L de (701);

Anticuerpo IR-133:

(703) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1878 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1880 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1882 como CDR3;

(703) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1884 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1886 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1888 como CDR3;

(704) un anticuerpo que comprende la cadena H de (703) y la cadena L de (704);

(705) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2758 como VH;

(706) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2760 como

VL;

(707) un anticuerpo que comprende la cadena H de (706) y la cadena L de (707);

Anticuerpo IR-134:

(708) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1894 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1896 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1898 como CDR3;

(709) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1900 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1902 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1904 como CDR3;

(710) un anticuerpo que comprende la cadena H de (709) y la cadena L de (710);

(711) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2762 como VH;

(712) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2764 como VL;

(713) un anticuerpo que comprende la cadena H de (712) y la cadena L de (713);

Anticuerpo IR-135:

(714) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1910 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1912 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1914 como CDR3;

(715) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1916 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1918 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1920 como CDR3;

(716) un anticuerpo que comprende la cadena H de (715) y la cadena L de (716);

(717) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2766 como VH;

(718) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2768 como VL;

(719) un anticuerpo que comprende la cadena H de (718) y la cadena L de (719);

Anticuerpo IR-136:

(721) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1926 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1928 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1930 como CDR3;

(722) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1932 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1934 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1936 como CDR3;

(723) un anticuerpo que comprende la cadena H de (721) y la cadena L de (722);

(724) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2770 como VH;

(725) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2772 como VL;

(726) un anticuerpo que comprende la cadena H de (724) y la cadena L de (725);

Anticuerpo IR-137:

(727) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1942 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1944 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1946 como CDR3;

(728) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1948 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1950 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1952 como CDR3;

(729) un anticuerpo que comprende la cadena H de (727) y la cadena L de (728);

(730) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2774 como VH;

(731) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2776 como VL;

(732) un anticuerpo que comprende la cadena H de (730) y la cadena L de (731);

Anticuerpo IR-138:

(733) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1958 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1960 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1962 como CDR3;

(734) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1964 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1966 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1968 como CDR3;

(735) un anticuerpo que comprende la cadena H de (733) y la cadena L de (734);

(736) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2778 como VH;

(737) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2780 como VL;

(738) un anticuerpo que comprende la cadena H de (736) y la cadena L de (737);

Anticuerpo IR-139:

(739) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1974 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1976 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1978 como CDR3;

(740) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1980 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1982 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1984 como CDR3;

(741) un anticuerpo que comprende la cadena H de (739) y la cadena L de (740);

(742) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2782 como VH;

(743) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2784 como VL;

(744) un anticuerpo que comprende la cadena H de (742) y la cadena L de (743);

Anticuerpo IR-140:

(745) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1990 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1992 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1994 como CDR3;

(746) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1996 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1998 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2000 como CDR3;

(747) un anticuerpo que comprende la cadena H de (745) y la cadena L de (746);

(748) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2786 como VH;

(749) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2788 como

VL;

(750) un anticuerpo que comprende la cadena H de (748) y la cadena L de (749);

Anticuerpo IR-141:

(751) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2006 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2008 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2010 como CDR3;

(752) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2012 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2014 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2016 como CDR3;

(753) un anticuerpo que comprende la cadena H de (751) y la cadena L de (752);

(754) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2790 como VH;

(755) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2792 como VL;

(756) un anticuerpo que comprende la cadena H de (754) y la cadena L de (755);

Anticuerpo IR-142:

(757) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2022 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2024 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2026 como CDR3;

(758) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2028 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2030 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2032 como CDR3;

(759) un anticuerpo que comprende la cadena H de (757) y la cadena L de (758);

(760) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2794 como VH;

(761) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2796 como VL;

(762) un anticuerpo que comprende la cadena H de (760) y la cadena L de (761);

Anticuerpo IR-143:

(763) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2038 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2040 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2042 como CDR3;

(764) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2044 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2046 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2048 como CDR3;

(765) un anticuerpo que comprende la cadena H de (763) y la cadena L de (764);

(766) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2798 como VH;

(767) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2800 como VL;

(768) un anticuerpo que comprende la cadena H de (766) y la cadena L de (767);

Anticuerpo IR-144:

(769) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2054 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2056 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2058 como CDR3;

(770) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2060 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2062 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2064 como CDR3;

(771) un anticuerpo que comprende la cadena H de (769) y la cadena L de (770);

(772) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2804 como VL;

(773) un anticuerpo que comprende la cadena H de (772) y la cadena L de (773);

Anticuerpo IR-145:

(774) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2070 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2072 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2074 como CDR3;

(775) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2076 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2078 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2080 como CDR3;

(776) un anticuerpo que comprende la cadena H de (775) y la cadena L de (776);

(777) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2806 como VH;

(778) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2808 como VL;

(779) un anticuerpo que comprende la cadena H de (778) y la cadena L de (779);

Anticuerpo IR-146:

(780) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2086 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2088 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2090 como CDR3;

(781) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2092 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2094 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2096 como CDR3;

(782) un anticuerpo que comprende la cadena H de (781) y la cadena L de (782);

(783) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ IDNO: 2810aVH;

(784) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ IDNO: 2812asVL;

(785) un anticuerpo que comprende la cadena H de (784) y la cadena L de (785);

Anticuerpo IR-147:

(786) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2102 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2104 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2106 como CDR3;

(787) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2108 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2110 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2112 como CDR3;

(788) un anticuerpo que comprende la cadena H de (787) y la cadena L de (788);

(789) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2814 como VH;

(791) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2816 como VL;

(792) un anticuerpo que comprende la cadena H de (790) y la cadena L de (791);

Anticuerpo IR-149:

(793) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2118 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2120 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2122 como CDR3;

(794) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2124 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2126 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2128 como CDR3 ;

(795) un anticuerpo que comprende la cadena H de (793) y la cadena L de (794);

(796) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2818 como VH;

(797) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2820 como VL;

(798) un anticuerpo que comprende la cadena H de (796) y la cadena L de (797);

Anticuerpo IR-150:

(799) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2134 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2136 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2138 como CDR3;

(800) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2140 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2142 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2144 como CDR3;

(801) un anticuerpo que comprende la cadena H de (799) y la cadena L de (800);

(802) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2822 como VH;

(803) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2824 como VL;

(804) un anticuerpo que comprende la cadena H de (802) y la cadena L de (803);

Anticuerpo IR-151:

(805) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2150 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2152 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2154 como CDR3;

(806) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2156 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2158 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2160 como CDR3;

(807) un anticuerpo que comprende la cadena H de (805) y la cadena L de (806);

(808) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2826 como VH;

(809) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2828 como VL;

(810) un anticuerpo que comprende la cadena H de (808) y la cadena L de (809);

Anticuerpo IR-152:

(811) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2166 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2168 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2170 como CDR3;

(812) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2172 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2174 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2176 como CDR3;

(813) un anticuerpo que comprende la cadena H de (811) y la cadena L de (812);

(814) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2830 como VH;

(815) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2832 como VL;

(816) un anticuerpo que comprende la cadena H de (814) y la cadena L de (815);

Anticuerpo IR-153:

(817) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2182 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2184 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2186 como CDR3;

(818) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2188 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2190 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2192 como CDR3;

(819) un anticuerpo que comprende la cadena H de (817) y la cadena L de (818);

(820) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2834 como VH;

(821) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2836 como VL;

(822) un anticuerpo que comprende la cadena H de (820) y la cadena L de (821);

Anticuerpo IR-154:

(823) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2198 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2200 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2202 como CDR3;

(824) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2204 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2206 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2208 como CDR3;

(825) un anticuerpo que comprende la cadena H de (823) y la cadena L de (824);

(826) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2838 como VH;

(827) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2840 como VL;

(828) un anticuerpo que comprende la cadena H de (826) y la cadena L de (827);

Anticuerpo IR-155:

(829) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2214 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2216 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2218 como CDR3;

(830) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2220 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2222 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2224 como CDR3;

(831) un anticuerpo que comprende la cadena H de (829) y la cadena L de (830);

(832) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2842 como VH;

(833) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2844 como VL;

(834) un anticuerpo que comprende la cadena H de (832) y la cadena L de (833);

Anticuerpo IR-156:

(835) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2230 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2232 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2234 como CDR3;

(836) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2236 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2238 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2240 como CDR3;

(837) un anticuerpo que comprende la cadena H de (835) y la cadena L de (836);

(838) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2846 como VH;

(839) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2848 como VL;

(840) un anticuerpo que comprende la cadena H de (838) y la cadena L de (839);

Anticuerpo IR-157:

(841) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2246 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2248 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2250 como CDR3;

(842) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2252 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2254 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2256 como CDR3;

(843) un anticuerpo que comprende la cadena H de (841) y la cadena L de (842);

(844) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2850 como VH;

(845) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2852 como VL;

(846) un anticuerpo que comprende la cadena H de (844) y la cadena L de (845);

Anticuerpo IR - 158:

(847) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2262 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2264 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2266 como CDR3;

(848) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2268 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2270 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2272 como CDR3;

(849) un anticuerpo que comprende la cadena H de (847) y la cadena L de (848);

(850) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2854 como VH;

(851) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2856 como VL;

(852) un anticuerpo que comprende la cadena H de (850) y la cadena L de (851);

Anticuerpo IR-159:

(853) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2278 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2280 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2282 como CDR3;

(854) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2284 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2286 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2288 como CDR3;

(855) un anticuerpo que comprende la cadena H de (853) y la cadena L de (854);

(856) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2858 como VH;

(857) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2860 como VL;

(858) un anticuerpo que comprende la cadena H de (856) y la cadena L de (857);

Anticuerpo IR-160:

(859) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2866 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2868 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2870 como CDR3;

(860) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2872 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2874 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2876 como CDR3;

(861) un anticuerpo que comprende la cadena H de (859) y la cadena L de (860);

(862) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2862 como VH;

(863) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2864 como VL;

(864) un anticuerpo que comprende la cadena H de (862) y la cadena L de (863);

Anticuerpo IR-161:

(865) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2882 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2884 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2886 como CDR3;

(866) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2888 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2890 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2892 como CDR3;

(867) un anticuerpo que comprende la cadena H de (865) y la cadena L de (866);

(868) un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2878 como VH;

(869) un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2880 como VL;

(870) un anticuerpo que comprende la cadena H de (868) y la cadena L de (869);

(871) un anticuerpo que comprende una o más sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en el anticuerpo de cualquiera de (1) a (870), que tiene una actividad equivalente al anticuerpo de cualquiera de (1) A (870);

(872) un anticuerpo que se une al epítopo unido por el anticuerpo de cualquiera de (1) a (870).

Anticuerpo IR-001:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-001) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-001) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-001) como CDR3 de (1) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2, más preferiblemente, una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2290 (secuencia del anticuerpo VH de IR-001).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-001) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-001) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 16 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-001) como CDR3 de (2) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2292 (secuencia del anticuerpo VL IR-001).

Anticuerpo IR-002:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 22 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-002) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 24 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-002) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-002) como CDR3 de (7) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2294 (secuencia del anticuerpo VH de IR-002).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 28 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-002) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 30 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-002) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 32 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-002) como CDR3 de (8) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2296 (secuencia del anticuerpo VL de IR-002).

Anticuerpo IR-004:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 38 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-004) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 40 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-004) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 42 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-004) como CDR3 de (13) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2298 (secuencia del anticuerpo VH de IR-004).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 44 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-004) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 46 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-004) como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 48 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-004) como CDR3 de (14) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 36, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2300 (secuencia del anticuerpo VL de IR-004).

Anticuerpo IR-005:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 54 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-005) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 56 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-005) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 58 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-005) como CDR3 de (19) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2302 (secuencia del anticuerpo VH de IR-005).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-005) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 62 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-005) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 64 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-005) como CDR3 de (20) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 52, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2304 (secuencia del anticuerpo VL de IR-005).

Anticuerpo IR-006:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 70 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-006) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 72 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-006) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 74 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-006) como CDR3 de (25) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2306 (secuencia del anticuerpo VH de IR-006).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 76 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-006) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 78 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-006) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 80 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-006) como CDR3 de (26) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 68, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2308 (secuencia del anticuerpo VL de IR - 006).

Anticuerpo IR-007:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 86 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-007) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 88 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-007) como CDR2, y la secuencia de

aminoácidos de la SEQ ID NO: 90 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-007) como CDR3 de (31) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2310 (secuencia del anticuerpo VH de IR-007).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 92 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-007) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 94 (Secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-007) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 96 (secuencia de CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-007) como CDR3 de (32) es una VL que comprende la Secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 84, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2312 (secuencia del anticuerpo VL de IR-007).

Anticuerpo IR-008:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 102 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-008) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 104 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-008) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 106 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-008) como CDR3 de (37) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2314 (secuencia del anticuerpo VH de IR-008).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 108 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-008) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 110 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-008) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 112 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-008) como CDR3 de (38) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 100, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2316 (secuencia del anticuerpo VL de IR - 008).

Anticuerpo IR-011:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 118 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-011) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 120 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-011) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 122 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-011) como CDR3 de (43) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2318 (secuencia del anticuerpo VH de IR-011).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 124 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-011) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 126 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-011) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 128 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-011) como CDR3 de (44) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 116, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2320 (secuencia del anticuerpo VL de IR-011).

Anticuerpo IR-012:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 134 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-012) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 136 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-012) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 138 (secuencia de la CDR3 de cadena H del anticuerpo IR-012) como CDR3 de (49) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2322 (secuencia del anticuerpo VH de IR-012).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 140 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-012) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 142 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-012) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 144 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-012) como CDR3 de (50) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 132, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2324 (secuencia del anticuerpo VL de IR-012).

Anticuerpo IR-013:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 150 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-013) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 152 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-013) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 154 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-013) como CDR3 de (55) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2326 (secuencia del anticuerpo VH de IR-013).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID

NO: 156 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-013) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 158 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-013) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 160 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-013) como CDR3 de (56) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 148, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2328 (secuencia del anticuerpo VL de IR-013).

Anticuerpo IR-014:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 166 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-014) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-014) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 170 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-014) como CDR3 de (61) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2330 (secuencia del anticuerpo VH de IR-014).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 172 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-014) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 174 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-014) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 176 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-014) como CDR3 de (62) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 164, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2332 (secuencia del anticuerpo VL de IR-014).

Anticuerpo IR-015:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 182 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-015) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 184 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-015) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 186 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-015) como CDR3 de (67) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2334 (secuencia del anticuerpo VH de IR-015).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 188 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-015) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 190 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-015) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 192 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-015) como CDR3 de (68) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 180, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2336 (secuencia del anticuerpo VL de IR-015).

Anticuerpo IR-017:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 198 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-017) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 200 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-017) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 202 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-017) como CDR3 de (73) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2338 (secuencia del anticuerpo VH de IR-017).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 204 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-017) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 206 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-017) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 208 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-017) como CDR3 de (74) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 196, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2340 (secuencia del anticuerpo VL de IR-017).

Anticuerpo IR-020:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 214 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-020) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 216 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-020) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 218 (secuencia de CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-020) como CDR3 de (79) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2342 (secuencia del anticuerpo VH de IR-020).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 220 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-020) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 222 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-020) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 224 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-020) como CDR3 de (80) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 212, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2344 (secuencia del anticuerpo VL de IR - 020).

Anticuerpo IR-021:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 230 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-021) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 232 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-021) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 234 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-021) como CDR3 de (85) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2346 (secuencia del anticuerpo VH de IR-021).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 236 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-021) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 238 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-021) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 240 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-021) como CDR3 de (86) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 228, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2348 (secuencia del anticuerpo VL de IR-021).

Anticuerpo IR-022:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 246 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-022) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 248 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-022) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 250 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-022) como CDR3 de (91) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2350 (secuencia del anticuerpo VH de IR-022).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 252 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-022) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 254 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-022) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 256 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-022) como CDR3 de (92) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 244, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2352 (secuencia del anticuerpo VL de IR-022).

Anticuerpo IR-023:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 262 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-023) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 264 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-023) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 266 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-023) como CDR3 de (97) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2354 (secuencia del anticuerpo VH de IR-023).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 268 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-023) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 270 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-023) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 272 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-023) como CDR3 de (98) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 260, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2356 (secuencia del anticuerpo VL de IR - 023).

Anticuerpo IR-024:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 278 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-024) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 280 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-024) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 282 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-024) como CDR3 de (103) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2358 (secuencia del anticuerpo VH de IR-024).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 284 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-024) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 286 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-024) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 288 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-024) como CDR3 de (104) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 276, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2360 (secuencia del anticuerpo VL de IR-024).

Anticuerpo IR-025:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 294 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-025) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de

SEQ ID NO: 296 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-025) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 298 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-025) como CDR3 de (109) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2362 (secuencia del anticuerpo VH de IR-025).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 300 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-025) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 302 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-025) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 304 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-025) como CDR3 de (110) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 292, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2364 (secuencia del anticuerpo VL de IR-025).

Anticuerpo IR-026:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 310 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-026) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 312 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-026) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 314 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-026) como CDR3 de (115) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2366 (secuencia del anticuerpo VH de IR-026).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 316 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-026) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 318 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-026) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 320 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-026) como CDR3 de (116) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 308, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2368 (secuencia del anticuerpo VL de IR - 026).

Anticuerpo IR-027:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 326 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-027) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 328 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-027) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 330 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-027) como CDR3 de (121) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2370 (secuencia del anticuerpo VH de IR-027).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 332 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-027) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 334 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-027) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 336 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-027) como CDR3 de (122) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 324, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2372 (secuencia del anticuerpo VL de IR-027).

Anticuerpo IR-028:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 342 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-028) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 344 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-028) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 346 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-028) como CDR3 de (127) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2374 (secuencia del anticuerpo VH de IR-028).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 348 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-028) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 350 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-028) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 352 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-028) como CDR3 de (128) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 340, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2376 (secuencia del anticuerpo VL de IR - 028).

Anticuerpo IR-029:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 358 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-029) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 360 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-029) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 362 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-029) como CDR3 de (133) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2378 (secuencia del anticuerpo VH de IR-029).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 364 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-029) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 366 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-029) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 368 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-029) como CDR3 de (134) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 356, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2380 (secuencia del anticuerpo VL de IR-029).

Anticuerpo IR-030:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 374 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-030) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 376 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-030) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 378 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-030) como CDR3 de (139) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2382 (secuencia del anticuerpo VH de IR-030).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 380 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-030) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 382 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-030) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 384 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-030) como CDR3 de (140) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 372, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2384 (secuencia del anticuerpo VL de IR-030).

Anticuerpo IR-031:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 390 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-031) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 392 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-031) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 394 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-031) como CDR3 de (145) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2386 (secuencia del anticuerpo VH de IR-031).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 396 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-031) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 398 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-031) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 400 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-031) como CDR3 de (146) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 388, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2388 (secuencia del anticuerpo VL de IR-031).

Anticuerpo IR-032:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 406 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-032) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 408 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-032) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 410 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-032) como CDR3 de (151) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2390 (secuencia del anticuerpo VH de IR-032).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 412 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-032) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 414 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-032) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 416 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-032) como CDR3 de (152) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 404, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2392 (secuencia del anticuerpo VL de IR-032).

Anticuerpo IR-033:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 422 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-033) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 424 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-033) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 426 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-033) como CDR3 de (157) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 418, más preferiblemente, una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2394 (secuencia del anticuerpo VH de IR-033).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 428 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-033) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 430 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-033) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 432 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-033) como CDR3 de

(158) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 420, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2396 (secuencia del anticuerpo VL de IR - 033).

Anticuerpo IR-034:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 438 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-034) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 440 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-034) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 442 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-034) como CDR3 de (163) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2398 (secuencia del anticuerpo VH de IR-034).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 444 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-034) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 446 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-034) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 448 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-034) como CDR3 de (164) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 436, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2400 (secuencia del anticuerpo VL de IR-034).

Anticuerpo IR-035:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 454 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-035) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 456 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-035) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 458 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-035) como CDR3 de (169) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2402 (secuencia del anticuerpo VH de IR-035).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 460 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-035) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 462 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-035) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 464 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-035) como CDR3 de (170) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 452, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2404 (secuencia del anticuerpo VL de IR-035).

Anticuerpo IR-036:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 470 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-036) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 472 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-036) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 474 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-036) como CDR3 de (175) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2406 (secuencia del anticuerpo IR-036 VH).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 476 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-036) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 478 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-036) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 480 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-036) como CDR3 de (176) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 468, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2408 (secuencia del anticuerpo VL de IR - 036).

Anticuerpo IR-037:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 486 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-037) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 488 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-037) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 490 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-037) como CDR3 de (181) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2410 (secuencia del anticuerpo IR-037 VH).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 492 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-037) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 494 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-037) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 496 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-037) como CDR3 de (182) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 484, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2412 (secuencia del anticuerpo VL de IR-037).

Anticuerpo IR-038:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 502 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-038) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 504 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-038) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 506 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-038) como CDR3 de (187) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2414 (secuencia del anticuerpo VH de IR-038).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 508 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-038) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 510 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-038) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 512 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-038) como CDR3 de (188) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 500, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2416 (secuencia del anticuerpo VL de IR - 038).

Anticuerpo IR-039:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 518 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-039) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 520 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-039) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 522 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-039) como CDR3 de (193) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2418 (secuencia del anticuerpo VH de IR-039).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 524 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-039) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 526 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-039) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 528 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-039) como CDR3 de (194) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 516, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2420 (secuencia del anticuerpo VL de IR-039).

Anticuerpo IR-040:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 534 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-040) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 536 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-040) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 538 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-040) como CDR3 de (199) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2422 (secuencia del anticuerpo VH de IR-040).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 540 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-040) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 542 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-040) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 544 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-040) como CDR3 de (200) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 532, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2424 (secuencia del anticuerpo VL de IR-040).

Anticuerpo IR-041:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 550 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-041) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 552 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-041) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 554 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-041) como CDR3 de (205) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2426 (secuencia del anticuerpo VH de IR-041).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 556 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-041) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 558 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-041) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 560 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-041) como CDR3 de (206) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 548, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2428 (secuencia del anticuerpo VL de IR-041).

Anticuerpo IR-043:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 566 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-043) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 568 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-043) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 570 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-043) como CDR3 de

(211) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2430 (secuencia del anticuerpo VH de IR-043).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 572 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-043) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 574 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-043) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 576 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-043) como CDR3 de (212) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 564, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2432 (secuencia del anticuerpo VL de IR-043).

Anticuerpo IR-044:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 582 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-044) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 584 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-044) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 586 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-044) como CDR3 de (217) es una VH que comprende la Secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2434 (secuencia del anticuerpo VH de IR-044).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 588 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-044) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 590 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-044) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 592 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-044) como CDR3 de (218) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 580, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2436 (secuencia del anticuerpo VL de IR-044).

Anticuerpo IR-045:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 598 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-045) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 600 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-045) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 602 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-045) como CDR3 de (223) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2438 (secuencia del anticuerpo VH de IR-045).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 604 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-045) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 606 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-045) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 608 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-045) como CDR3 de (224) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 596, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2440 (secuencia del anticuerpo VL de IR-045).

Anticuerpo IR-046:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 614 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-046) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 616 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-046) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 618 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-046) como CDR3 de (229) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2442 (secuencia del anticuerpo VH de IR-046).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 620 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-046) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 622 (secuencia de la CDR2 de la cadena L IR-046) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 624 (secuencia del CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-046) como CDR3 de (230) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 612, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2444 (secuencia del anticuerpo VL de IR - 046).

Anticuerpo IR-048:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 630 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-048) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 632 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-048) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 634 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-048) como CDR3 de (235) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2446 (secuencia del anticuerpo VH de IR-048).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:

636 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-048) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 638 (Secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-048) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 640 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-048) como CDR3 de (236) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 628, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2448 (secuencia del anticuerpo VL de IR-048).

Anticuerpo IR-049:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 646 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-049) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 648 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-049) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 650 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-049) como CDR3 de (241) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2450 (secuencia del anticuerpo VH de IR-049).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 652 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-049) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 654 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-049) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 656 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-049) como CDR3 de (242) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 644, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2452 (secuencia del anticuerpo VL de IR-049).

Anticuerpo IR-050:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 662 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-050) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 664 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-050) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 666 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-050) como CDR3 de (247) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2454 (secuencia del anticuerpo VH de IR-050).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 668 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-050) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 670 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-050) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 672 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-050) como CDR3 de (248) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 660, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2456 (secuencia del anticuerpo VL de IR-050).

Anticuerpo IR-051:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 678 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-051) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 680 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-051) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 682 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-051) como CDR3 de (253) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2458 (secuencia del anticuerpo VH de IR-051).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 684 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-051) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 686 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-051) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 688 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-051) como CDR3 de (254) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 676, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2460 (secuencia del anticuerpo VL de IR-051).

Anticuerpo IR-052:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 694 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-052) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 696 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-052) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 698 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-052) como CDR3 de (259) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2462 (secuencia del anticuerpo VH de IR-052).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 700 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-052) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 702 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-052) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 704 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-052) como CDR3 de (260) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 692, más preferiblemente, una VL que comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2464 (secuencia del anticuerpo VL de IR-052).

Anticuerpo IR-053:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 710 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-053) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 712 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-053) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 714 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-053) como CDR3 de (265) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2466 (secuencia del anticuerpo VH de IR-053).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 716 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-053) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 718 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-053) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 720 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-053) como CDR3 de (266) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 708, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2468 (secuencia del anticuerpo VL de IR-053).

Anticuerpo IR-054:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 726 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-054) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 728 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-054) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 730 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-054) como CDR3 de (271) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2470 (secuencia del anticuerpo VH de IR-054).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 732 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-054) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 734 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-054) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 736 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-054) como CDR3 de (272) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2472 (secuencia del anticuerpo VL de IR - 054).

Anticuerpo IR-055:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 742 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-055) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 744 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-055) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 746 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-055) como CDR3 de (277) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2474 (secuencia del anticuerpo VH de IR-055).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 748 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-055) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 750 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-055) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 752 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-055) como CDR3 de (278) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 740, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2476 (secuencia del anticuerpo VL de IR-055).

Anticuerpo IR-056:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 758 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-056) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 760 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-056) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 762 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-056) como CDR3 de (283) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2478 (secuencia del anticuerpo VH de IR-056).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 764 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-056) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 766 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-056) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 768 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-056) como CDR3 de (284) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 756, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2480 (secuencia del anticuerpo VL de IR - 056).

Anticuerpo IR-057:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID

NO: 774 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-057) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 776 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-057) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 778 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-057) como CDR3 de (289) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2482 (secuencia del anticuerpo VH de IR-057).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 780 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-057) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 782 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-057) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 784 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-057) como CDR3 de (290) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 772, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2484 (secuencia del anticuerpo VL de IR-057).

Anticuerpo IR-058:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 790 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-058) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 792 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-058) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 794 (secuencia de CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-058) como CDR3 de (295) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2486 (secuencia del anticuerpo VH de IR - 058).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 796 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-058) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 798 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-058) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 800 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-058) como CDR3 de (296) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 788, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2488 (secuencia del anticuerpo VL de IR - 058).

Anticuerpo IR-059:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 806 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-059) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 808 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-059) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 810 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-059) como CDR3 de (301) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2490 (secuencia del anticuerpo VH de IR-059).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 812 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-059) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 814 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-059) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 816 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-059) como CDR3 de (302) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 804, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2492 (secuencia del anticuerpo VL de IR - 059).

Anticuerpo IR-060:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 822 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-060) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 824 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-060) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 826 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-060) como CDR3 de (307) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2494 (secuencia del anticuerpo VH de IR-060).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 828 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-060) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 830 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-060) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 832 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-060) como CDR3 de (308) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 820, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2496 (secuencia del anticuerpo VL de IR-060).

Anticuerpo IR-061:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 838 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-061) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 840 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-061) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 842 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-061) como CDR3 de (313) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2498 (secuencia del anticuerpo VH de IR-061).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 844 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-061) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 846 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-061) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 848 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-061) como CDR3 de (314) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 836, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2500 (secuencia del anticuerpo VL de IR-061).

Anticuerpo IR-062:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 854 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-062) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 856 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-062) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 858 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-062) como CDR3 de (319) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2502 (secuencia del anticuerpo VH de IR-062).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 860 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-062) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 862 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-062) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 864 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-062) como CDR3 de (320) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 852, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2504 (secuencia del anticuerpo VL de IR-062).

Anticuerpo IR-063:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 870 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-063) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 872 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-063) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 874 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-063) como CDR3 de (325) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2506 (secuencia del anticuerpo VH de IR-063).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 876 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-063) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 878 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-063) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 880 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-063) como CDR3 de (326) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 868, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2508 (secuencia del anticuerpo VL de IR-063).

Anticuerpo IR-064:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 886 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-064) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 888 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-064) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 890 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-064) como CDR3 de (331) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2510 (secuencia del anticuerpo VH de IR-064).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 892 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-064) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 894 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-064) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 896 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-064) como CDR3 de (332) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 884, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2512 (secuencia del anticuerpo VL de IR-064).

Anticuerpo IR-065:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 902 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-065) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 904 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-065) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 906 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-065) como CDR3 de (337) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2514 (secuencia del anticuerpo VH de IR-065).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 908 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-065) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 910 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-065) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 912 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-065) como CDR3 de (338) es una VL

que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 900, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2516 (secuencia del anticuerpo VL de IR-065).

Anticuerpo IR-066:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 918 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-066) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 920 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-066) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 922 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-066) como CDR3 de (343) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2518 (secuencia del anticuerpo VH de IR-066).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 924 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-066) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 926 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-066) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 928 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-066) como CDR3 de (344) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 916, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2520 (secuencia del anticuerpo VL de IR-066).

Anticuerpo IR-067:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 934 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-067) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 936 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-067) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 938 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-067) como CDR3 de (349) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2522 (secuencia del anticuerpo VH de IR-067).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 940 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-067) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 942 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-067) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 944 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-067) como CDR3 de (350) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 932, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2524 (secuencia del anticuerpo VL de IR-067).

Anticuerpo IR-068:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 950 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-068) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 952 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-068) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 954 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-068) como CDR3 de (355) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2526 (secuencia del anticuerpo VH de IR-068).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 956 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-068) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 958 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-068) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 960 (secuencia del CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-068) como CDR3 de (356) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 948, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2528 (secuencia del anticuerpo VL de IR-068).

Anticuerpo IR-069:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 966 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-069) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 968 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-069) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 970 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-069) como CDR3 de (361) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2530 (secuencia del anticuerpo VH de IR-069).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 972 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-069) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 974 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-069) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 976 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-069) como CDR3 de (362) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 964, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2532 (secuencia del anticuerpo VL de IR-069).

Anticuerpo IR-070:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 982 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-070) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 984 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-070) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 986 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-070) como CDR3 de (367) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2534 (secuencia del anticuerpo VH de IR-070).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 988 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-070) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 990 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-070) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 992 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-070) como CDR3 de (368) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 980, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2536 (secuencia del anticuerpo VL de IR-070).

Anticuerpo IR-071:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 998 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-071) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1000 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-071) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1002 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-071) como CDR3 de (373) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2538 (secuencia del anticuerpo VH de IR-071).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1004 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-071) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1006 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-071) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1008 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-071) como CDR3 de (374) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 996, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2540 (secuencia del anticuerpo VL de IR-071).

Anticuerpo IR-072:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1014 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-072) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1016 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-072) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1018 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-072) como CDR3 de (379) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2542 (secuencia del anticuerpo VH de IR-072).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1020 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-072) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1022 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-072) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1024 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-072) como CDR3 de (380) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1012, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2544 (secuencia del anticuerpo VL de IR-072).

Anticuerpo IR-073:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1030 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-073) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1032 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-073) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1034 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-073) como CDR3 de (385) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2546 (secuencia del anticuerpo IR-073 VH).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1036 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-073) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1038 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-073) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1040 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-073) como CDR3 de (386) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1028, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2548 (secuencia del anticuerpo VL de IR-073).

Anticuerpo IR-074:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1046 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-074) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1048 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-074) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1050 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-074) como CDR3 de

(391) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2550 (secuencia del anticuerpo IR-074 VH).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1052 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-074) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1054 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-074) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1056 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-074) como CDR3 de (392) es una VL que comprende la Secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1044, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2552 (secuencia del anticuerpo VL de IR-074).

Anticuerpo IR-075:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1062 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-075) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1064 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-075) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1066 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-075) como CDR3 de (397) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2554 (secuencia del anticuerpo VH de IR-075).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1068 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-075) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1070 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-075) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1072 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-075) como CDR3 de (398) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1060, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2556 (secuencia del anticuerpo VL de IR-075).

Anticuerpo IR-076:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1078 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-076) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1080 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-076) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1082 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-076) como CDR3 de (403) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2558 (secuencia del anticuerpo VH de IR-076).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1084 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-076) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1086 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-076) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1088 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-076) como CDR3 de (404) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1076, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2560 (secuencia del anticuerpo VL de IR-076).

Anticuerpo IR-077:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1094 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-077) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1096 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-077) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1098 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-077) como CDR3 de (409) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2562 (secuencia del anticuerpo VH de IR-077).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1100 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-077) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1102 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-077) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1104 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-077) como CDR3 de (410) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1092, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2564 (secuencia del anticuerpo VL de IR-077).

Anticuerpo IR-078:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1110 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-078) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1112 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-078) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1114 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-078) como CDR3 de (415) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1106, más preferiblemente, una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2566 (secuencia del anticuerpo VH de IR-078).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:

1116 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-078) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1118 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-078) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1120 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-078) como CDR3 de (416) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1108, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2568 (secuencia del anticuerpo VL de IR-078).

Anticuerpo IR-079:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1126 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-079) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1128 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-079) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1130 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-079) como CDR3 de (421) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2570 (secuencia del anticuerpo VH de IR-079).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1132 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-079) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1134 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-079) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1136 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-079) como CDR3 de (422) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1124, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2572 (secuencia del anticuerpo VL de IR-079).

Anticuerpo IR-080:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1142 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-080) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1144 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-080) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1146 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-080) como CDR3 de (427) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2574 (secuencia del anticuerpo VH de IR-080).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1148 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-080) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1150 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-080) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1152 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-080) como CDR3 de (428) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1140, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2576 (secuencia del anticuerpo VL de IR-080).

Anticuerpo IR-081:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1158 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-081) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1160 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-081) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1162 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-081) como CDR3 de (433) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2578 (secuencia del anticuerpo VH de IR-081).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1164 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-081) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1166 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-081) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1168 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-081) como CDR3 de (434) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1156, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2580 (secuencia del anticuerpo VL IR-081):

Anticuerpo IR-082:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1174 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-082) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1176 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-082) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1178 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-082) como CDR3 de (439) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2582 (secuencia del anticuerpo VH de IR-082):

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1180 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-082) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1182 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-082) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1184 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-082) como CDR3 de (440) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1172, más preferiblemente, una VL que

comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2584 (secuencia del anticuerpo VL de IR-082).

Anticuerpo IR-083:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1190 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-083) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1192 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-083) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1194 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-083) como CDR3 de (445) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2586 (secuencia del anticuerpo VH de IR-083).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1196 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-083) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1198 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-083) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1200 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-083) como CDR3 de (446) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1188, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2588 (secuencia del anticuerpo VL de IR-083).

Anticuerpo IR-084:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1206 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-084) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1208 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-084) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1210 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-084) como CDR3 de (451) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2590 (secuencia del anticuerpo VH de IR-084).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1212 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-084) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1214 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-084) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1216 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-084) como CDR3 de (452) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1204, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2592 (secuencia del anticuerpo VL de IR-084).

Anticuerpo IR-085:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1222 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-085) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1224 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-085) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1226 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-085) como CDR3 de (457) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2594 (secuencia del anticuerpo VH de IR-085).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1228 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-085) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1230 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-085) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1232 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-085) como CDR3 de (458) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1220, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2596 (secuencia del anticuerpo VL de IR-085).

Anticuerpo IR-086:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1238 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-086) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1240 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-086) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1242 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-086) como CDR3 de (463) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2598 (secuencia del anticuerpo VH de IR - 086).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1244 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-086) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1246 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-086) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1248 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-086) como CDR3 de (464) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1236, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2600 (secuencia del anticuerpo VL de IR-086).

Anticuerpo IR-087:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1254 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-087) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1256 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-087) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1258 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-087) como CDR3 de (469) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2602 (secuencia del anticuerpo VH de IR-087).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1260 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-087) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1262 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-087) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1264 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-087) como CDR3 de (470) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1252, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2604 (secuencia del anticuerpo VL de IR-087).

Anticuerpo IR-088:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1270 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-088) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1272 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-088) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1274 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-088) como CDR3 de (475) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2606 (secuencia del anticuerpo VH de IR-088).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1276 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-088) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1278 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-088) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1280 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-088) como CDR3 de (476) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1268, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2608 (secuencia del anticuerpo VL de IR - 088).

Anticuerpo IR-089:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1286 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-089) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1288 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-089) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1290 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-089) como CDR3 de (481) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2610 (secuencia del anticuerpo VH de IR-089).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1292 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-089) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1294 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-089) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1296 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-089) como CDR3 de (482) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1284, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2612 (secuencia del anticuerpo VL de IR-089).

Anticuerpo IR-090:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1302 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-090) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1304 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-090) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1306 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-090) como CDR3 de (487) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2614 (secuencia del anticuerpo VH de IR-090).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1308 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-090) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1310 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-090) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1312 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-090) como CDR3 de (488) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1300, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2616 (secuencia del anticuerpo VL de IR-090).

Anticuerpo IR-092:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1318 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-092) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1320 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-092) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1322 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-092) como CDR3 de

(493) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2618 (secuencia del anticuerpo VH de IR-092).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1324 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-092) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1326 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-092) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1328 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-092) como CDR3 de (494) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1316, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2620 (secuencia del anticuerpo VL de IR - 092).

Anticuerpo IR-093:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1334 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-093) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1336 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-093) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1338 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-093) como CDR3 de (499) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2622 (secuencia del anticuerpo VH de IR-093).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1340 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-093) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1342 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-093) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1344 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-093) como CDR3 de (500) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1332, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2624 (secuencia del anticuerpo VL de IR-093).

Anticuerpo IR-094:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1350 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-094) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1352 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-094) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1354 (secuencia de CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-094) como CDR3 de (505) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1346, más preferiblemente, una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2626 (secuencia del anticuerpo VH de IR-094).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1356 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-094) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1358 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-094) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1360 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-094) como CDR3 de (506) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1348, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2628 (secuencia del anticuerpo VL de IR-094).

Anticuerpo IR-095 (para el uso de acuerdo con la presente invención):

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1366 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-095) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1368 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-095) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1370 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-095) como CDR3 de (511) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2630 (secuencia del anticuerpo VH de IR-095).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1372 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-095) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1374 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-095) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1376 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-095) como CDR3 de (512) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1364, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2632 (secuencia del anticuerpo VL de IR-095).

Anticuerpo IR-097:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1382 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-097) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1384 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-097) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1386 (secuencia de CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-097) como CDR3 de (517) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2634 (secuencia del anticuerpo VH de IR-097).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:

1388 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-097) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1390 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-097) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1392 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-097) como CDR3 de (518) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1380, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2636 (secuencia del anticuerpo VL de IR-097).

Anticuerpo IR-098:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1398 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-098) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1400 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-098) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1402 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-098) como CDR3 de (523) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2638 (secuencia del anticuerpo VH de IR-098).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1404 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-098) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1406 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-098) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1408 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-098) como CDR3 de (524) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1396, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2640 (secuencia del anticuerpo VL de IR-098).

Anticuerpo IR-100:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1414 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-100) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1416 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-100) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1418 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-100) como CDR3 de (529) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2642 (secuencia del anticuerpo VH de IR-100).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1420 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-100) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1422 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-100) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1424 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-100) como CDR3 de (530) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1412, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2644 (secuencia del anticuerpo VL de IR-100).

Anticuerpo IR-101:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1430 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-101) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1432 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-101) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1434 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-101) como CDR3 de (535) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2646 (secuencia del anticuerpo VH de IR - 101).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1436 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-101) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1438 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-101) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1440 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-101) como CDR3 de (536) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1428, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2648 (secuencia del anticuerpo VL de IR-101).

Anticuerpo IR-102:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1446 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-102) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1448 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-102) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1450 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-102) como CDR3 de (541) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2650 (secuencia del anticuerpo VH de IR-102).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1452 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-102) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1454 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-102) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1456 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-102) como CDR3 de (542) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1444, más preferiblemente, una VL que comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2652 (secuencia del anticuerpo VL de IR-102).

Anticuerpo IR-104:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1462 (secuencia de la CDR1 de cadena H del anticuerpo IR-104) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1464 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-104) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1466 (secuencia de CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-104) como CDR3 de (547) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2654 (secuencia del anticuerpo VH de IR-104).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1468 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-104) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1470 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-104) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1472 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-104) como CDR3 de (548) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1460, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2656 (secuencia del anticuerpo VL de IR-104).

Anticuerpo IR-105:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1478 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-105) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1480 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-105) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1482 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-105) como CDR3 de (553) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2658 (secuencia del anticuerpo VH de IR-105).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1484 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-105) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1486 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-105) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1488 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-105) como CDR3 de (554) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1476, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2660 (secuencia del anticuerpo VL de IR-105).

Anticuerpo IR-106:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1494 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-106) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1496 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-106) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1498 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-106) como CDR3 de (559) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2662 (secuencia del anticuerpo VH de IR-106).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1500 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-106) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1502 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-106) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1504 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-106) como CDR3 de (560) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1492, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2664 (secuencia del anticuerpo VL de IR-106).

Anticuerpo IR-107:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1510 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-107) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1512 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-107) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1514 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-107) como CDR3 de (565) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2666 (secuencia del anticuerpo VH de IR-107).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1516 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-107 como CDR1), la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1518 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-107) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1520 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-107) como CDR3 de (566) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1508, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2668 (secuencia del anticuerpo VL de IR-107).

Anticuerpo IR-108:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1526 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-108) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1528 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-108) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1530 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-108) como CDR3 de (571) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2670 (secuencia del anticuerpo VH de IR -108).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1532 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-108) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1534 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-108) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1536 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-108) como CDR3 de (572) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1524, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2672 (secuencia del anticuerpo VL de IR-108).

Anticuerpo IR-109:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1542 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-109) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1544 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-109) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1546 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-109) como CDR3 de (577) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2674 (secuencia del anticuerpo VH de IR-109).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1548 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-109) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1550 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-109) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1552 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-109) como CDR3 de (578) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1540, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2676 (secuencia del anticuerpo VL de IR-109).

Anticuerpo IR-110:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1558 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-110) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1560 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-110) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1562 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-110) como CDR3 de (583) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2678 (secuencia del anticuerpo VH de IR-110).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1564 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-110) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1566 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-110) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1568 (secuencia de CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-110) como CDR3 de (584) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1556, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2680 (secuencia del anticuerpo VL de IR-110).

Anticuerpo IR-112:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1574 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-112) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1576 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-112) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1578 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-112) como CDR3 de (589) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2682 (secuencia del anticuerpo VH de IR-112).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1580 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-112) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1582 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-112) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1584 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-112) como CDR3 de (590) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1572, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2684 (secuencia del anticuerpo VL de IR-112).

Anticuerpo IR-114:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1590 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-114) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1592 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-114) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1594 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-114) como CDR3 de (595)

es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2686 (secuencia del anticuerpo VH de IR-114).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1596 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-114) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1598 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-114) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1600 (secuencia de CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-114) como CDR3 de (596) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1588, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2688 (secuencia del anticuerpo VL de IR-114).

Anticuerpo IR-115:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1606 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-115) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1608 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-115) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1610 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-115) como CDR3 de (601) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2690 (secuencia del anticuerpo VH de IR-115).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1612 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-115) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1614 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-115) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1616 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-115) como CDR3 de (602) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1604, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2692 (secuencia del anticuerpo VL de IR-115).

Anticuerpo IR-116:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1622 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-116) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1624 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-116) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1626 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-116) como CDR3 de (607) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2694 (secuencia del anticuerpo VH de IR-116):

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1628 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-116) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1630 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-116) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1632 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-116) como CDR3 de (608) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1620, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2696 (secuencia del anticuerpo IR-116 de VL):

Anticuerpo IR-117:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1638 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-117) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1640 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-117) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1642 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-117) como CDR3 de (613) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2698 (secuencia del anticuerpo VH de IR-117):

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1644 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-117) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1646 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-117) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1648 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-117) como CDR3 de (614) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1636, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2700 (secuencia del anticuerpo VL de IR-117).

Anticuerpo IR-118:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1654 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-118) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1656 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-118) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1658 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-118) como CDR3 de (619) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2702 (secuencia del anticuerpo VH de IR-118).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO:

1660 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-118) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1662 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-118) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1664 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-118) como CDR3 de (620) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1652, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2704 (secuencia del anticuerpo VL de IR-118).

Anticuerpo IR-119:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1670 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-119) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1672 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-119) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1674 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-119) como CDR3 de (625) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2706 (secuencia del anticuerpo VH de IR-119).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1676 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-119) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1678 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-119) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1680 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-119) como CDR3 de (626) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1668, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2708 (secuencia del anticuerpo VL de IR-119).

Anticuerpo IR-120:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1686 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-120) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1688 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-120) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1690 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-120) como CDR3 de (631) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2710 (secuencia del anticuerpo VH de IR-120).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1692 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-120) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1694 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-120) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1696 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-120) como CDR3 de (632) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1684, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2712 (secuencia del anticuerpo VL de IR - 120).

Anticuerpo IR-121:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1702 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-121) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1704 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-121) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1706 (secuencia de CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-121) como CDR3 de (637) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2714 (secuencia del anticuerpo VH de IR-121).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1708 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-121) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1710 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-121) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1712 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-121) como CDR3 de (638) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1700, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2716 (secuencia del anticuerpo VL de IR-121).

Anticuerpo IR-122:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1718 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-122) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1720 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-122) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1722 (secuencia de CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-122) como CDR3 de (643) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2718 (secuencia del anticuerpo VH de IR-122).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1724 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-122) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1726 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-122) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1728 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-122) como CDR3 de (644) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1716, más preferiblemente, una VL que comprende la

secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2720 (secuencia del anticuerpo VL de IR-122).

Anticuerpo IR-123:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1734 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-123) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1736 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-123) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1738 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-123) como CDR3 de (649) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2722 (secuencia del anticuerpo VH de IR-123).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1740 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-123) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1742 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-123) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1744 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-123) como CDR3 de (650) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1732, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2724 (secuencia del anticuerpo VL de IR-123).

Anticuerpo IR-124:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1750 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-124) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1752 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-124) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1754 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-124) como CDR3 de (655) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2726 (secuencia del anticuerpo VH de IR-124).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1756 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-124) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1758 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-124) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1760 (secuencia de CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-124) como CDR3 de (656) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1748, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2728 (secuencia del anticuerpo VL de IR-124).

Anticuerpo IR-125:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1766 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-125) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1768 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-125) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1770 (secuencia de CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-125) como CDR3 de (661) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2730 (secuencia del anticuerpo VH de IR-125).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1772 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-125) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1774 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-125) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1776 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-125) como CDR3 de (662) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1764, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2732 (secuencia del anticuerpo VL de IR-125).

Anticuerpo IR-126:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1782 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-126) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1784 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-126) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1786 (secuencia de CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-126) como CDR3 de (667) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2734 (secuencia del anticuerpo VH de IR-126).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1788 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-126) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1790 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-126) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1792 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-126) como CDR3 de (668) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1780, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2736 (secuencia del anticuerpo VL de IR-126).

Anticuerpo IR-127:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1798 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-127) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1800 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-127) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1802 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-127) como CDR3 de (673) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2738 (secuencia del anticuerpo VH de IR-127).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1804 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-127) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1806 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-127) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1808 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-127) como CDR3 de (674) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1796, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2740 (secuencia del anticuerpo VL de IR-127).

Anticuerpo IR-128:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1814 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-128) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1816 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-128) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1818 (secuencia de CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-128) como CDR3 de (679) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2742 (secuencia del anticuerpo VH de IR-128).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1820 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-128) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1822 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-128) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1824 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-128) como CDR3 de (680) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1812, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2744 (secuencia del anticuerpo VL de IR - 128).

Anticuerpo IR-129:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1830 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-129) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1832 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-129) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1834 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-129) como CDR3 de (685) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2746 (secuencia del anticuerpo VH de IR-129).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1836 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-129) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1838 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-129) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1840 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-129) como CDR3 de (686) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1828, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2748 (secuencia del anticuerpo VL de IR-129).

Anticuerpo IR-131:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1846 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-131) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1848 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-131) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1850 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-131) como CDR3 de (691) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2750 (secuencia del anticuerpo VH de IR-131).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1852 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-131) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1854 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-131) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1856 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-131) como CDR3 de (692) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1844, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2752 (secuencia del anticuerpo VL de IR-131).

IR-132 anticuerpo:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1862 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-132) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1864 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-132) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1866 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-132) como CDR3 de

(697) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2754 (secuencia del anticuerpo VH de IR-132).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1868 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-132) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1870 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-132) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1872 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-132) como CDR3 de (698) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1860, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2756 (secuencia del anticuerpo VL de IR-132).

Anticuerpo IR-133:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1878 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-133) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1880 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-133) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1882 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-133) como CDR3 de (703) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2758 (secuencia del anticuerpo VH de IR-133).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1884 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-133) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1886 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-133) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1888 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-133) como CDR3 de (704) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1876, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2760 (secuencia del anticuerpo VL de IR-133).

Anticuerpo IR-134:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1894 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-134) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1896 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-134) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1898 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-134) como CDR3 de (709) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2762 (secuencia del anticuerpo VH de IR-134).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1900 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-134) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1902 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-134) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1904 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-134) como CDR3 de (710) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1892, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2764 (secuencia del anticuerpo VL de IR-134).

Anticuerpo IR-135:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1910 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-135) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1912 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-135) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1914 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-135) como CDR3 de (715) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1906, más preferiblemente, una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2766 (secuencia del anticuerpo VH de IR-135).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1916 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-135) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1918 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-135) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1920 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-135) como CDR3 de (716) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1908, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2768 (secuencia del anticuerpo VL de IR-135).

Anticuerpo IR-136:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1926 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-136) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1928 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-136) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1930 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-136) como CDR3 de (721) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2770 (secuencia del anticuerpo IR-136 VH).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1932 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-136) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de

SEQ ID NO: 1934 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-136) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1936 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-136) como CDR3 de (722) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1924, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2772 (secuencia del anticuerpo VL de IR-136).

Anticuerpo IR-137:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1942 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-137) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1944 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-137) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1946 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-137) como CDR3 de (727) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2774 (secuencia del anticuerpo IR-137 VH).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1948 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-137) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1950 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-137) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1952 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-137) como CDR3 de (728) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1940, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2776 (secuencia del anticuerpo IRL 137 VL).

Anticuerpo IR-138:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1958 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-138) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1960 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-138) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1962 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-138) como CDR3 de (733) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2778 (secuencia del anticuerpo VH de IR-138).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1964 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-138) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1966 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-138) como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1968 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-138) como CDR3 de (734) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1956, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2780 (secuencia del anticuerpo VL de IR-138).

Anticuerpo IR-139:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1974 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-139) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1976 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-139) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1978 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-139) como CDR3 de (739) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2782 (secuencia del anticuerpo IR-139 VH).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1980 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-139) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1982 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-139) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1984 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-139) como CDR3 de (740) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1972, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2784 (secuencia del anticuerpo IR-139 VL).

Anticuerpo IR-140:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1990 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-140) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1992 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-140) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1994 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-140) como CDR3 de (745) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2786 (secuencia del anticuerpo VH de IR-140).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 1996 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-140) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1998 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-140) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2000 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-140) como CDR3 de (746) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1988, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2788 (secuencia del anticuerpo VL de IR-140).

Anticuerpo IR-141:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2006 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-141) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2008 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-141) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2010 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-141) como CDR3 de (751) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2790 (secuencia del anticuerpo VH de IR-141).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2012 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-141) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2014 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-141) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2016 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-141) como CDR3 de (752) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2004, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2792 (secuencia del anticuerpo VL de IR-141).

Anticuerpo IR-142:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2022 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-142) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2024 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-142) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2026 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-142) como CDR3 de (757) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2794 (secuencia del anticuerpo VH de IR-142).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2028 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-142 como CDR1), la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2030 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-142) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2032 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-142) como CDR3 de (758) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2020, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2796 (secuencia del anticuerpo VL de IR-142).

Anticuerpo IR-143:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2038 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-143 como CDR1), la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2040 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-143) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2042 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-143) como CDR3 de (763) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2798 (secuencia del anticuerpo VH de IR-143).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2044 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-143) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2046 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-143) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2048 (secuencia de CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-143) como CDR3 de (764) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2036, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2800 (secuencia del anticuerpo VL de IR-143).

Anticuerpo IR-144:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2054 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-144) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2056 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-144) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2058 (secuencia de CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-144) como CDR3 de (769) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2802 (secuencia del anticuerpo VH de IR-144).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2060 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-144) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2062 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-144) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2064 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-144) como CDR3 de (770) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2052, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2804 (secuencia del anticuerpo VL de IR-144).

Anticuerpo IR-145:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2070 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-145) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2072 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-145) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2074 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-145) como CDR3 de (775)

es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQID NO: 2806 (secuencia del anticuerpo VH de IR-145).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2076 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-145) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2078 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-145) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2080 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-145) como CDR3 de (776) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2068, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2808 (secuencia del anticuerpo VL de IR-145).

Anticuerpo IR-146:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2086 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-146) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2088 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-146) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2090 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-146) como CDR3 de (781) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2810 (secuencia del anticuerpo VH de IR-146).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2092 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-146 como CDR1), la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2094 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-146 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2096 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-146) como CDR3 de (782) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2084, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2812 (secuencia del anticuerpo VL de IR-146).

Anticuerpo IR-147:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2102 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-147) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2104 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-147) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2106 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-147) como CDR3 de (787) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2814 (secuencia del anticuerpo VH de IR-147).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2108 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-147) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2110 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-147) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2112 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-147) como CDR3 de (788) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2100, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2816 (secuencia del anticuerpo VL de IR-147).

Anticuerpo IR-149:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2118 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-149) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2120 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-149) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2122 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-149) como CDR3 de (793) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2818 (secuencia del anticuerpo VH de IR-149).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2124 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-149) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2126 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-149) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2128 (secuencia de CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-149) como CDR3 de (794) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2820 (secuencia del anticuerpo VL de IR-149).

Anticuerpo IR-150:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2134 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-150) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2136 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-150) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2138 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-150) como CDR3 de (799) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2822 (secuencia del anticuerpo VH de IR-150).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2140 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-150) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ

ID NO: 2142 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-150) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2144 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-150) como CDR3 de (800) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2132, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2824 (secuencia del anticuerpo VL de IR-150).

Anticuerpo IR-151:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2150 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-151) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2152 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-151) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2154 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-151) como CDR3 de (805) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2826 (secuencia del anticuerpo VH de IR-151).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2156 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-151) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2158 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-151) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2160 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-151) como CDR3 de (806) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2148, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2828 (secuencia del anticuerpo VL de IR-151).

Anticuerpo IR-152:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2166 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-152) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2168 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-152) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2170 (secuencia de CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-152) como CDR3 de (811) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2830 (secuencia del anticuerpo VH de IR-152).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2172 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-152) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2174 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-152) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2176 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-152) como CDR3 de (812) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2164, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2832 (secuencia del anticuerpo VL de IR-152).

Anticuerpo IR-153:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2182 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-153) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2184 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-153) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2186 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-153) como CDR3 de (817) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2834 (secuencia del anticuerpo VH de IR-153).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2188 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-153) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2190 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-153) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2192 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-153) como CDR3 de (818) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2180, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2836 (secuencia del anticuerpo VL de IR-153).

Anticuerpo IR-154:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2198 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-154) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2200 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-154) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2202 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-154) como CDR3 de (823) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2838 (secuencia del anticuerpo VH de IR-154).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2204 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-154) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2206 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-154) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2208 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-154) como CDR3 de (824) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2196, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2840 (secuencia del anticuerpo VL de IR-154).

Anticuerpo IR-155:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2214 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-155) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2216 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-155) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2218 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-155) como CDR3 de (829) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2842 (secuencia del anticuerpo VH de IR-155).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2220 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-155) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2222 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-155) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2224 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-155) como CDR3 de (830) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2212, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2844 (secuencia del anticuerpo VL de IR-155).

Anticuerpo IR-156:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2230 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-156) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2232 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-156) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2234 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-156) como CDR3 de (835) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2846 (secuencia del anticuerpo VH de IR-156).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2236 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-156) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2238 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-156) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2240 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-156) como CDR3 de (836) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2228, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2848 (secuencia del anticuerpo VL de IR-156).

Anticuerpo IR-157:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2246 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-157) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2248 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-157) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2250 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-157) como CDR3 de (841) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2850 (secuencia del anticuerpo VH de IR-157).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2252 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-157) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2254 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-157) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2256 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-157) como CDR3 de (842) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2244, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2852 (secuencia del anticuerpo VL de IR-157).

Anticuerpo IR-158:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2262 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-158) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2264 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-158) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2266 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-158) como CDR3 de (847) es un VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2854 (secuencia del anticuerpo VH de IR-158).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2268 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-158) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2270 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-158) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2272 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-158) como CDR3 de (848) es un VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2260, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2856 (secuencia del anticuerpo VL de IR-158).

Anticuerpo IR-159:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2278 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-159) como CDR1, la secuencia de aminoácidos

de SEQ ID NO: 2280 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-159) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2282 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-159) como CDR3 de (853) es un VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2858 (secuencia del anticuerpo VH de IR-159).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2284 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-159) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2286 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-159) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2288 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-159) como CDR3 de (854) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2276, más preferiblemente, una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2860 (secuencia del anticuerpo VL de IR-159).

Anticuerpo IR-160:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2866 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-160) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2868 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-160) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2870 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-160) como CDR3 de (859) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2862 (secuencia del anticuerpo VH de IR-160).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2872 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-160) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2874 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-160) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQID NO: 2876 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-160) como CDR3 de (860) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2864 (secuencia del anticuerpo VL de IR-160).

Anticuerpo IR-161:

Un ejemplo de la VH en la cadena H mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2882 (secuencia de la CDR1 de la cadena H del anticuerpo IR-161) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2884 (secuencia de la CDR2 de la cadena H del anticuerpo IR-161) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2886 (secuencia de la CDR3 de la cadena H del anticuerpo IR-161) como CDR3 de (865) es una VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2878 (secuencia del anticuerpo VH de IR-161).

Un ejemplo de la VL en la cadena L mencionada anteriormente que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2888 (secuencia de la CDR1 de la cadena L del anticuerpo IR-161) como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2890 (secuencia de la CDR2 de la cadena L del anticuerpo IR-161) como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 2892 (secuencia de la CDR3 de la cadena L del anticuerpo IR-161) como CDR3 de (866) es una VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2880 (secuencia del anticuerpo VL de IR-161).

Las cadenas H, cadenas L, VH y VLs mencionadas anteriormente se pueden usar para preparar los anticuerpos descritos. La presente descripción se refiere también a las cadenas H, cadenas L, VHs y VLs antes mencionadas.

Los anticuerpos mencionados anteriormente de (1) a (872) incluyen no sólo anticuerpos monovalentes sino también anticuerpos multivalentes con dos o más valencias. Los anticuerpos multivalentes descritos incluyen anticuerpos multivalentes cuyos sitios de unión a antígenos son todos iguales y anticuerpos multivalentes cuyos sitios de unión a antígenos son parcial o completamente diferentes.

En una realización preferida, el anticuerpo de (871) mencionado anteriormente es un anticuerpo sin CDRs modificadas. Por ejemplo, el "anticuerpo que comprende una o más sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en el anticuerpo de (1), que tiene actividad equivalente como el anticuerpo de (1)" del anticuerpo de (871) es preferiblemente "un anticuerpo que tiene actividad equivalente como el anticuerpo de (1), y comprende una o más sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en el anticuerpo de (1), y comprende una cadena H teniendo la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 como CDR3". Otro anticuerpo preferido del anticuerpo mencionado anteriormente (871) se puede expresar de una manera similar.

Sin embargo, el anticuerpo mencionado anteriormente (871) no excluye un anticuerpo en el que se modifiquen CDR(s). Los expertos en la técnica pueden modificar una secuencia de aminoácidos de CDR sin perder una actividad equivalente. Las mutaciones de aminoácidos sin perder una actividad equivalente se pueden predecir, por ejemplo, usando técnicas de modelado molecular.

Por lo tanto, para el anticuerpo mencionado anteriormente (871), un anticuerpo que tiene una actividad equivalente como anticuerpo que tiene una CDR de cadena H y/o CDR de cadena L de:

el anticuerpo IR-001, IR-002, IR-004, IR-005, IR-006, IR-007, IR-008, IR-011, IR-012, IR 013, IR-014, IR-015, IR-017,

IR-020, IR-021, IR-022, IR-023, IR-024, IR-025, IR 026, IR-027, IR-028, IR-029, IR-030, IR-031, IR-032, IR-033, IR-034, IR-035, IR 036, IR-037, IR-038, IR-039, IR-040, IR-041, IR-043, IR-044, IR-045, IR-046, IR 048, IR-049, IR-050, IR-051, IR-052, IR-053, IR-054, IR-055, IR-056, IR-057, IR 058, IR-059, IR-060, IR-061, IR-062, IR-063, IR-064, IR-065, IR-066, IR-067, IR 068, IR-069, IR-070, IR-071, IR-072, IR-073, IR-074, IR-075, IR-076, IR-077, IR 078, IR-079, IR-080, IR-081, IR-082, IR-083, IR-084, IR-085, IR-086, IR-087, IR 088, IR-089, IR-090, IR-092, IR-093, IR-094, IR-095, IR-097, IR-098, IR-100, IR 101, IR-102, IR-104, IR-105, IR-106, IR-107, IR-108, IR-109, IR-110, IR-112, IR 114, IR-115, IR-116, IR-117, IR-118, IR-119, IR-120, IR-121, IR-122, IR-123, IR 124, IR-125, IR-126, IR-127, IR-128, IR-129, IR-131, IR-132, IR-133, IR-134, IR 135, IR-136, IR-137, IR-138, IR-139, IR-140, IR-141, IR-142, IR-143, IR-144, IR 145, IR-146, IR-147, IR-149, IR-150, IR-151, IR-152, IR-153, IR-154, IR-155, IR 156, IR-157, IR-158, IR-159, IR-160, o IR-161,

se expresa como sigue:

un anticuerpo que tiene actividad equivalente como anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: c como CDR3, en el que el "anticuerpo que tiene actividad equivalente" comprende una cadena H que tiene:

como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones de aminoácidos, eliminaciones, adiciones y/o inserciones en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a;

como CDR2, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b;

como CDR3, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: c, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: c;

un anticuerpo que tiene actividad equivalente como un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: d como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: e como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: f como CDR3, en el que el “anticuerpo que tiene actividad equivalente” comprende una cadena L que tiene: como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: d, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: d;

como CDR2, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: e, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: e;

como CDR3, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: f, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: f; o

un anticuerpo que tiene actividad equivalente como un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: c como CDR3, y una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: d como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: e como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: f como CDR3, en el que el “anticuerpo que tiene actividad equivalente” comprende: una cadena H que tiene:

como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, supresiones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a;

como CDR2, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b;

como CDR3, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: c, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, supresiones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: c y

una cadena L que tiene:

como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: d, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID

NO: d;

como CDR2, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: e, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: e;

como CDR3, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: f, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: f.

El anticuerpo de (871) para cada uno de los anticuerpos anteriores se puede expresar haciendo referencia al aminoácido SEQ ID NO de la cadena H CDR1 para "a" anterior, el aminoácido SEQ ID NO de la cadena H CDR2 para "b" anterior, el aminoácido SEQ ID NO de la cadena H CDR3 para "c" anterior, el aminoácido SEQ ID NO de la cadena L CDR1 para "d" anterior, el aminoácido SEQ ID NO de la cadena L CDR2 para "e" anterior, el aminoácido SEQ ID NO de la cadena L CDR3 para "f" anterior. Por ejemplo, el anticuerpo de (871) para un anticuerpo que tiene actividad equivalente como anticuerpo que tiene la CDR de la cadena H y/o la CDR de la cadena L del anticuerpo IR-001 puede expresarse como sigue:

un anticuerpo que tiene actividad equivalente como anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 como CDR3, donde el “anticuerpo que tiene actividad equivalente" comprende una cadena H que tiene:

como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6;

como CDR2, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8;

como CDR3, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10;

un anticuerpo que tiene actividad equivalente como un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 como CDR3, en el que el “anticuerpo que tiene actividad equivalente” comprende una cadena L que tiene:

como CDR1, la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 12, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12;

como CDR2, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14;

como CDR3, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16; o un anticuerpo que tiene actividad equivalente como un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO : 10 como CDR3 y una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 como CDR3, en el que el "anticuerpo que tiene actividad equivalente" comprende:

una cadena H que tiene:

como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6;

como CDR2, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8;

como CDR3, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 10

y

una cadena L que tiene:

como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12;

como CDR2, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14;

como CDR3, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16.

Además, como se ha mencionado anteriormente, con respecto a los anticuerpos en las realizaciones mencionadas a continuación, el anticuerpo de (871) para cada uno de los anticuerpos se puede expresar haciendo referencia al aminoácido SEQ ID NO de VH, VL, CDR de:

el anticuerpo IR-001, IR-002, IR-004, IR-005, IR-006, IR-007, IR-008, IR-011, IR-012, IR-013, IR-014, IR-015, IR-017, IR-020, IR-021, IR-022, IR-023, IR-024, IR-025, IR-026, IR-027, IR-028, IR-029, IR-030, IR-031, IR-032, IR-033, IR-034, IR-035, IR-036, IR-037, IR-038, IR-039, IR-040, IR-041, IR-043, IR-044, IR-045, IR-046, IR-048, IR-049, IR-050, IR-051, IR-052, IR-053, IR-054, IR-055, IR-056, IR-057, IR-058, IR-059, IR-060, IR-061, IR-062, IR-063, IR-064, IR-065, IR-066, IR-067, IR-068, IR-069, IR-070, IR-071, IR-072, IR-073, IR-074, IR-075, IR-076, IR-077, IR-078, IR-079, IR-080, IR-081, IR-082, IR-083, IR-084, IR-085, IR-086, IR-087, IR-088, IR-089, IR-090, IR-092, IR-093, IR-094, IR-095, IR-097, IR-098, IR-100, IR-101, IR-102, IR-104, IR-105, IR-106, IR-107, IR-108, IR-109, IR-110, IR-112, IR-114, IR-115, IR-116, IR-117, IR-118, IR-119, IR-120, IR-121, IR-122, IR-123, IR-124, IR-125, IR-126, IR-127, IR-128, IR-129, IR-131, IR-132, IR-133, IR-134, IR-135, IR-136, IR-137, IR-138, IR-139, IR-140, IR-141, IR-142, IR-143, IR-144, IR-145, IR-146, IR-147, IR-149, IR-150, IR-151, IR-152, IR-153, IR-154, IR-155, IR-156, IR-157, IR-158, IR-159, IR-160, o IR-161, para "a" a "h".

En los anticuerpos anteriores en los que se modifican CDR, "varios" significa, preferiblemente cinco aminoácidos o menos, más preferiblemente cuatro aminoácidos o menos, más preferiblemente tres aminoácidos o menos, más preferiblemente dos aminoácidos. El número de aminoácidos sustituidos, suprimidos, añadidos y/o insertados entre dos secuencias de aminoácidos puede identificarse alineando las secuencias de aminoácidos usando programas de análisis de secuencias. Los programas de alineación incluyen, por ejemplo, FASTA (Lipman DJ, Pearson WR (1985) Science 227 (4693): 1435-1441, Pearson, WR, Lipman, DJ (1988) Proc. Nat. Acad. Sei. USA 85 (8): 2444-2448), BLAST (Altschul et al. (1990) J. Mol. Biol. 215: 403-410; Altschul et al (1997) Nucleic Acids Res. 25: 3389-402).

Es sabido por los expertos en la técnica que, en la especificidad o afinidad de unión de un anticuerpo a un antígeno, la CDR3 desempeña un papel particularmente importante. Así, en los anticuerpos de (871), la secuencia CDR3 se conserva preferiblemente. Por lo tanto, en una realización preferida, el anticuerpo de (871) puede expresarse como sigue:

un anticuerpo que tiene actividad equivalente como un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a como CDR1, la secuencia de aminoácidos De SEQ ID NO: b como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: c como CDR3, en donde el "anticuerpo que tiene actividad equivalente" comprende una cadena H que tiene:

como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, supresiones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a;

como CDR2, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b;

como CDR3, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: c;

un anticuerpo que tiene actividad equivalente como un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: d como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: e como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: f como CDR3, en el que el “anticuerpo que tiene actividad equivalente” comprende una cadena L que tiene:

como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: d, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: d;

como CDR2, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: e, o una secuencia de aminoácidos con una o varias

sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: e;

como CDR3, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: f; o

un anticuerpo que tiene actividad equivalente como un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: c como CDR3, y una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: d como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: e como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: f como CDR3, en el que el "anticuerpo que tiene actividad equivalente" comprende:

una cadena H que tiene:

como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a;

como CDR2, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b;

como CDR3, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: c

y

una cadena L que tiene:

como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: d, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, supresiones, adiciones y/o inserciones en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: d;

como CDR2, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: e, o una secuencia de aminoácidos con una o varias sustituciones, eliminaciones, adiciones y/o inserciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: e;

como CDR3, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: f.

Con respecto a los anticuerpos de (871), un anticuerpo que tiene actividad equivalente como un anticuerpo que tiene el VH y/o VL de:

el anticuerpo IR-001, IR-002, IR-004, IR-005, IR-006, IR-007, IR-008, IR-011, IR-012, IR-013, IR-014, IR-015, IR-017, IR-020, IR-021, IR-022, IR-023, IR-024, IR-025, IR-026, IR-027, IR-028, IR-029, IR-030, IR-031, IR-032, IR-033, IR-034, IR-035, IR-036, IR-037, IR-038, IR-039, IR-040, IR-041, IR-043, IR-044, IR-045, IR-046, IR-048, IR-049, IR-050, IR-051, IR-052, IR-053, IR-054, IR-055, IR-056, IR-057, IR-058, IR-059, IR-060, IR-061, IR-062, IR-063, IR-064, IR-065, IR-066, IR-067, IR-068, IR-069, IR-070, IR-071, IR-072, IR-073, IR-074, IR-075, IR-076, IR-077, IR-078, IR-079, IR-080, IR-081, IR-082, IR-083, IR-084, IR-085, IR-086, IR-087, IR-088, IR-089, IR-090, IR-092, IR-093, IR-094, IR-095, IR-097, IR-098, IR-100, IR-101, IR-102, IR-104, IR-105, IR-106, IR-107, IR-108, IR-109, IR-110, IR-112, IR-114, IR-115, IR-116, IR-117, IR-118, IR-119, IR-120, IR-121, IR-122, IR-123, IR-124, IR-125, IR-126, IR-127, IR-128, IR-129, IR-131, IR-132, IR-133, IR-134, IR-135, IR-136, IR-137, IR-138, IR-139, IR-140, IR-141, IR-142, IR-143, IR-144, IR-145, IR-146, IR-147, IR-149, IR-150, IR-151, IR-152, IR-153, IR-154, IR-155, IR-156, IR-157, IR-158, IR-159, IR-160, o IR-161,

puede expresarse de la siguiente manera:

un anticuerpo que tiene actividad equivalente como un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: g, en la que el “anticuerpo que tiene actividad equivalente” comprende una cadena H que tiene VH que comprende una secuencia de aminoácidos en la que uno o varios aminoácidos están sustituidos, suprimidos, añadidos y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: g;

un anticuerpo que tiene actividad equivalente como anticuerpo que comprende una cadena L que tiene VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: h, en el que el "anticuerpo que tiene actividad equivalente" comprende una cadena H que tiene VL que comprende una secuencia de aminoácidos en la que uno o varios aminoácidos están sustituidos, suprimidos, añadidos y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: h; o

un anticuerpo que tiene actividad equivalente como un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: g y una cadena L que tiene VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: h, donde el "anticuerpo que tiene actividad equivalente "comprende

una cadena H que tiene VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: g, o una secuencia de aminoácidos en la que uno o varios aminoácidos están sustituidos, suprimidos, añadidos y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: g, y una cadena L que tiene VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: h, o una secuencia de aminoácidos en la que uno o varios aminoácidos están sustituidos, suprimidos, añadidos y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: h.

El anticuerpo de (871) para cada uno de los anticuerpos anteriores se puede expresar haciendo referencia al aminoácido SEQ ID NO de VH para "g" anterior, y al aminoácido SEQ ID NO de VL para "h" anterior. Por ejemplo, el anticuerpo de (871) para un anticuerpo que tiene actividad equivalente como un anticuerpo que tiene la cadena VH y/o VL del anticuerpo IR-001 se puede expresar como sigue:

un anticuerpo que tiene actividad equivalente como un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2290, donde el "anticuerpo que tiene actividad equivalente" comprende una cadena H que tiene VH que comprende una secuencia de aminoácidos en la que uno o varios aminoácidos están sustituidos, suprimidos, y/o se inserta en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2290;

un anticuerpo que tiene actividad equivalente como un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2292, donde el "anticuerpo que tiene actividad equivalente" comprende una cadena H que tiene VL que comprende una secuencia de aminoácidos en la que uno o varios aminoácidos están sustituidos, suprimidos, añadidos y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2292; o

un anticuerpo que tiene actividad equivalente como un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2290 y una cadena L que tiene VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2292, donde el anticuerpo que tiene actividad equivalente "comprende una cadena H que tiene VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2290, o una secuencia de aminoácidos en la que uno o varios aminoácidos están sustituidos, suprimidos, añadidos y/o insertados en la secuencia de aminoácidos De SEQ ID NO: 2290, y una cadena L que tiene VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2292, o una secuencia de aminoácidos en la que uno o varios aminoácidos están sustituidos, suprimidos, añadidos y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2292.

En los anticuerpos anteriores en los que se modifican VH y/o VL, varios “significa”, preferiblemente 50 aminoácidos o menos, 30 aminoácidos o menos, 20 aminoácidos o menos, 15 aminoácidos o menos, o 10 aminoácidos o menos, más preferiblemente nueve, ocho, siete, seis, cinco, cuatro, tres o dos aminoácidos. Mientras se mantenga la actividad equivalente, las posiciones de los aminoácidos modificados no están particularmente limitadas; sin embargo, los aminoácidos en FR se modifican preferiblemente.

Así, en una realización preferida, entre los anticuerpos de (871), un anticuerpo que tiene actividad equivalente como un anticuerpo que tiene la VH y/o VL de:

el anticuerpo IR-001, IR-002, IR-004, IR-005, IR-006, IR-007, IR-008, IR-011, IR-012, IR-013, IR-014, IR-015, IR-017, IR-020, IR-021, IR-022, IR-023, IR-024, IR-025, IR-026, IR-027, IR-028, IR-029, IR-030, IR-031, IR-032, IR-033, IR-034, IR-035, IR-036, IR-037, IR-038, IR-039, IR-040, IR-041, IR-043, IR-044, IR-045, IR-046, IR-048, IR-049, IR-050, IR-051, IR-052, IR-053, IR-054, IR-055, IR-056, IR-057, IR-058, IR-059, IR-060, IR-061, IR-062, IR-063, IR-064, IR-065, IR-066, IR-067, IR-068, IR-069, IR-070, IR-071, IR-072, IR-073, IR-074, IR-075, IR-076, IR-077, IR-078, IR-079, IR-080, IR-081, IR-082, IR-083, IR-084, IR-085, IR-086, IR-087, IR-088, IR-089, IR-090, IR-092, IR-093, IR-094, IR-095, IR-097, IR-098, IR-100, IR-101, IR-102, IR-104, IR-105, IR-106, IR-107, IR-108, IR-109, IR-110, IR-112, IR-114, IR-115, IR-116, IR-117, IR-118, IR-119, IR-120, IR-121, IR-122, IR-123, IR-124, IR-125, IR-126, IR-127, IR-128, IR-129, IR-131, IR-132, IR-133, IR-134, IR-135, IR-136, IR-137, IR-138, IR-139, IR-140, IR-141, IR-142, IR-143, IR-144, IR-145, IR-146, IR-147, IR-149, IR-150, IR-151, IR-152, IR-153, IR-154, IR-155, IR-156, IR-157, IR-158, IR-159, IR-160, o IR-161,

puede expresarse de la siguiente manera:

anticuerpo que tiene actividad equivalente como un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a, en la que el “anticuerpo que tiene actividad equivalente” comprende una cadena H que tiene VH que comprende una secuencia de aminoácidos en la que uno o varios aminoácidos están sustituidos, suprimidos, añadidos y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: C como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: d como CDR3;

un anticuerpo que tiene actividad equivalente como un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: e, donde el "anticuerpo que tiene actividad equivalente" comprende una cadena L que tiene VL que comprende una secuencia de aminoácidos en la que uno o varios aminoácidos están sustituidos, suprimidos, añadidos y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: e, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: f como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: g como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: h como CDR3;

o un anticuerpo que tiene actividad equivalente como un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a y VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: e, donde el "anticuerpo que tiene actividad equivalente" comprende:

una cadena H que tiene VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a o una secuencia de aminoácidos en la que uno o varios aminoácidos están sustituidos, suprimidos, añadidos y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: c como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: d como CDR3 y

una cadena L que tiene VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: e, o una secuencia de aminoácidos en la que uno o varios aminoácidos están sustituidos, suprimidos, añadidos y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: e, y una secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: f como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: g como CDR2 y la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO: h como CDR3.

El anticuerpo de (871) para cada uno de los anticuerpos anteriores se puede expresar haciendo referencia al aminoácido SEQ ID NO de VH para "a" anterior, el aminoácido SEQ ID NO de la cadena H CDR1 para "b" anterior, el aminoácido SEQ ID NO de la cadena H CDR2 para "c" anterior, el aminoácido SEQ ID NO de la cadena H CDR3 para "d" anterior, el aminoácido SEQ ID NO de VL para "e" anterior, el aminoácido SEQ ID NO de la cadena L CDR1 para "f" anterior, el aminoácido SEQ ID NO de la cadena L CDR2 para "g" anterior, el aminoácido SEQ ID NO de la cadena L CDR3 para "h" anterior. Por ejemplo, el anticuerpo de (871) para un anticuerpo que tiene actividad equivalente como anticuerpo que tiene el VH y/o VL del anticuerpo IR-001 puede expresarse como sigue: un anticuerpo que tiene actividad equivalente como un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQID NO: 2290, donde el "anticuerpo que tiene actividad equivalente" comprende una cadena H que tiene VH que comprende una secuencia de aminoácidos en la que uno o varios aminoácidos están sustituidos, suprimidos, añadidos y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2290, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 como CDR3; un anticuerpo que tiene actividad equivalente como un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2292, donde el "anticuerpo que tiene actividad equivalente" comprende una cadena L que tiene VL que comprende una secuencia de aminoácidos en la que uno o varios aminoácidos están sustituidos, suprimidos, añadidos y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2292, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 como CDR3; o

un anticuerpo que tiene actividad equivalente como un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2290 y VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2292, donde el "anticuerpo que tiene actividad equivalente" comprende:

una cadena H que tiene VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2290, o una secuencia de aminoácidos en la que uno o varios aminoácidos están sustituidos, suprimidos, añadidos y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2290, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10 como CDR3, y

una cadena L que tiene VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2292, o una secuencia de aminoácidos en la que uno o varios aminoácidos están sustituidos, suprimidos, añadidos y/o insertados en la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2292, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14 como CDR2, y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16 como CDR3.

En los anticuerpos modificados que tienen CDR de cadena H y/o CDR de cadena L, o VH y/o VL de:

el anticuerpo IR-001, IR-002, IR-004, IR-005, IR-006, IR-007, IR-008, IR-011, IR-012, IR-013, IR-014, IR-015, IR-017, IR-020, IR-021, IR-022, IR-023, IR-024, IR-025, IR-026, IR-027, IR-028, IR-029, IR-030, IR-031, IR-032, IR-033, IR-034, IR-035, IR-036, IR-037, IR-038, IR-039, IR-040, IR-041, IR-043, IR-044, IR-045, IR-046, IR-048, IR-049, IR-050, IR-051, IR-052, IR-053, IR-054, IR-055, IR-056, IR-057, IR-058, IR-059, IR-060, IR-061, IR-062, IR-063, IR-064, IR-065, IR-066, IR-067, IR-068, IR-069, IR-070, IR-071, IR-072, IR-073, IR-074, IR-075, IR-076, IR-077, IR-078, IR-079, IR-080, IR-081, IR-082, IR-083, IR-084, IR-085, IR-086, IR-087, IR-088, IR-089, IR-090, IR-092, IR-093, IR-094, IR-095, IR-097, IR-098, IR-100, IR-101, IR-102, IR-104, IR-105, IR-106, IR-107, IR-108, IR-109, IR-110, IR-112, IR-114, IR-115, IR-116, IR-117, IR-118, IR-119, IR-120, IR-121, IR-122, IR-123, IR-124, IR-125, IR-126, IR-127, IR-128, IR-129, IR-131, IR-132, IR-133, IR-134, IR-135, IR-136, IR-137, IR-138, IR-139, IR-140, IR-141, IR-142, IR-143, IR-144, IR-145, IR-146, IR-147, IR-149, IR-150, IR-151, IR-152, IR-153, IR-154, IR-155, IR-156, IR-157, IR-158, IR-159, IR-160, o IR-161,

las modificaciones de aminoácidos son preferentemente sustituciones de aminoácidos conservadoras, como se describe a continuación en detalle. Por lo tanto, en una realización más preferida, en los anticuerpos de (871) descritos anteriormente, se puede realizar la sustitución de aminoácidos conservadores, en lugar de “sustitución, eliminación,

adición y/o inserción".

Los métodos para preparar un polipéptido que tiene actividad equivalente a la de un cierto polipéptido que son bien conocidos por los expertos en la técnica incluyen procedimientos para introducir mutaciones en un polipéptido. Por ejemplo, un experto en la técnica puede preparar un anticuerpo que tiene actividad equivalente a la de un anticuerpo descrito introduciendo mutaciones adecuadas en el anticuerpo usando mutagénesis dirigida al sitio (Hashimoto-Gotoh, T. et al. (1995) Gene 152, 271-275; Zoller, MJ, and Smith, M. (1983) Methods Enzymol. 100, 468-500; Kramer, W. et al. (1984) Nucleic Acids Res. 12, 9441-9456; Kramer W, and Fritz HJ (1987) Methods. Enzymol. 154, 350-367; Kunkel, TA (1985) Proc. Natl. Acad. Sei. USA. 82, 488-492; Kunkel (1988) Methods Enzymol. 85, 2763-2766). Las mutaciones de aminoácidos también pueden ocurrir de forma natural. Los anticuerpos descritos incluyen también un anticuerpo que comprende una secuencia de aminoácidos con una o más mutaciones de aminoácidos en la secuencia de aminoácidos de un anticuerpo descrito y que tiene una actividad equivalente a la del anticuerpo descrito.

Los restos de aminoácidos se mutan preferiblemente en otros aminoácidos que conservan las propiedades de las cadenas laterales de aminoácidos. Por ejemplo, los aminoácidos se clasifican como sigue dependiendo de las propiedades de la cadena lateral:

aminoácidos hidrófobos (A, I, L, M, F, P, W, Y y V), aminoácidos hidrofílicos (R, D, N, C, E, Q, G, H, K, S y T), aminoácidos con cadenas laterales alifáticas (G, A, V, L, I y P), aminoácidos con cadenas laterales que contienen grupos hidroxilo (S, T e Y), aminoácidos con cadenas laterales (C y M) que contienen átomos de azufre, aminoácidos con cadenas laterales que contienen ácido carboxílico y amida (D, N, E y Q), aminoácidos con cadenas laterales básicas (R, K y H), y aminoácidos con cadenas laterales que contienen anillos aromáticos (H, F, Y y W) (los aminoácidos están representados por códigos de una letra entre paréntesis). "Sustitución de aminoácidos conservadores" se refiere a sustitución de un aminoácido con otro aminoácido con características de cadena lateral conservadas de aminoácidos. En los anticuerpos de (871), las mutaciones de la secuencia de aminoácidos en un anticuerpo son preferiblemente "sustituciones conservativas de aminoácidos".

Generalmente, se sabe que un polipéptido que tiene una secuencia de aminoácidos, en la que uno o más residuos de aminoácidos están modificados (suprimidos, añadidos y/o sustituidos con otros aminoácidos) en una cierta secuencia de aminoácidos, conserva su actividad biológica original (función).

Además de las modificaciones mencionadas anteriormente, los anticuerpos descritos pueden conjugarse con otras sustancias siempre que se mantenga la actividad. Ejemplos de las sustancias incluyen péptidos, lípidos, azúcares y cadenas de azúcar, grupos acetilo y polímeros naturales y sintéticos. Estas modificaciones pueden realizarse para conferir funciones adicionales a los anticuerpos, o para estabilizar los anticuerpos.

Los anticuerpos en los que se han añadido varios residuos de aminoácidos a la secuencia de aminoácidos de un anticuerpo descrito incluyen proteínas de fusión que contienen el anticuerpo. En las proteínas de fusión, el anticuerpo se fusiona con otro péptido o proteína. Los métodos para producir una proteína de fusión pueden llevarse a cabo ligando un polinucleótido que codifica un anticuerpo descrito en el marco con un polinucleótido que codifica otro péptido o polipéptido, e insertándolo en un vector de expresión, y presionando la construcción de fusión en un huésped. Para este fin se pueden utilizar técnicas conocidas por los expertos en la técnica. Los péptidos o polipéptidos fusionados con un anticuerpo descrito incluyen, por ejemplo, péptidos conocidos tales como FLAG (Hopp, TP et al., BioTechnology (1988) 6, 1204-1210), 6x His consistente en seis residuos de histidina (His), 10x His, hemaglutinina de influenza (HA), fragmentos c-myc humanos, fragmentos VSV-GP, fragmentos pI8HIV, etiqueta T7, etiqueta HSV, etiqueta E, fragmentos de antígeno SV40T, fragmento Ick, fragmentos alfa-tubulina, etiquetas B y fragmentos de proteína C; glutatión-S-transferasa (GST); regiones constantes de inmunoglobulina; beta-galactosidasa; y la proteína de unión a la maltosa (MBP), etc. Los polinucleótidos comercialmente disponibles que codifican estos péptidos o polipéptidos pueden fusionarse con polinucleótidos que codifican los anticuerpos descritos y los polipéptidos de fusión pueden producirse expresando los polinucleótidos de fusión así preparados.

Los anticuerpos descritos pueden diferir en la secuencia de aminoácidos, peso molecular, presencia o ausencia de cadenas de azúcar, estructura y similares, dependiendo de la célula o huésped que produce los anticuerpos o el método de purificación. Sin embargo, siempre que el anticuerpo obtenido tenga una actividad equivalente a un anticuerpo descrito, está incluido.

En el presente documento, "actividad equivalente" significa que el anticuerpo de interés tiene la misma actividad biológica o bioquímica que el anticuerpo descrito. La "actividad" incluye, por ejemplo, actividad para unirse específicamente a oligómeros A beta pero no unirse a monómeros A beta, actividad para unirse específicamente a oligómeros A beta pero no unirse a monómeros A beta y proteína precursora amiloide, actividad antineurotóxica, actividad de inhibición de la formación de fibrillas de beta amiloide, actividad de toxicidad antisináptica, actividad de deterioro de la memoria, actividad de deposición anti-A beta, actividad de formación de placa positiva antitioflavina S y actividad de acumulación de oligómeros anti-A beta.

En una realización preferida, la "actividad" es actividad para unirse específicamente a los oligómeros A beta pero no se une a los monómeros A beta. Como se muestra en el Ejemplo, la "actividad para unirse específicamente a los oligómeros A beta pero no unirse al monómero A beta" se evalúa preferiblemente mediante transferencia por puntos

o ELISA competitivo. Los métodos específicos de *transferencia de puntos* o ELISA competitivo incluyen métodos descritos en los Ejemplos. Además, la actividad de unión hacia los oligómeros y monómeros A beta se puede evaluar por otros métodos de inmunodetección, por ejemplo, medición de absorbancia, ensayo inmunoenzimático (ELISA), inmunoensayo enzimático (EIA), radioinmunoensayo (RIA), método inmunofluorescente, etc. Por ejemplo, en ELISA, se inmoviliza un anticuerpo sobre una placa, se añade un antígeno para el anticuerpo a la placa, y se añade un sobrenadante de cultivo de células productoras de anticuerpos o un anticuerpo purificado. A continuación, se añade un anticuerpo secundario que reconoce un anticuerpo primario y que está marcado con una enzima tal como fosfatasa alcalina, y la placa se incuba. Después del lavado, se añade a la placa un sustrato enzimático similares como fosfato de p-nitrofenilo y se mide la absorbancia para evaluar la capacidad de unión al antígeno de una muestra de interés. Las capacidades de unión para los oligómeros y monómeros A beta se miden preferiblemente por el mismo método; sin embargo, pueden ser medidas por diferentes métodos. Por ejemplo, la unión a los oligómeros de A beta se puede analizar utilizando Biacore (GE Healthcare Sciences).

Cuando la “actividad” es la actividad para unirse específicamente a los oligómeros A beta pero no se une a los monómeros A beta y la proteína precursora amiloide, la actividad puede evaluarse mediante los métodos o métodos anteriormente mencionados descritos en los Ejemplos.

Cuando la “actividad” es una actividad antineurotóxica, esta actividad se puede evaluar, por ejemplo, cultivando neuronas con A beta en presencia o ausencia de un anticuerpo y midiendo el nivel de citotoxicidad inducida por A beta inhibido por el anticuerpo. Una citotoxicidad inducida por A beta se puede medir, por ejemplo, mediante el ensayo fluorescente de dos colores vivo/muerto, medición de la cantidad de LDH derivada de células muertas liberadas en un medio. Para la medición de la cantidad de LDH, por ejemplo, puede utilizarse CytoTox96 (Promega) o similares. Los métodos específicos para medir la actividad antineurotóxica incluyen los métodos descritos en los Ejemplos.

Cuando la “actividad” es una actividad de supresión de la formación de fibrillas A beta amiloide, esta actividad se puede evaluar, por ejemplo, incubando una solución A beta con o sin un anticuerpo y detectando el nivel de formación de fibrillas A beta amiloide suprimido por la anticuerpo. La cantidad de fibrillas A beta amiloides se evalúa, por ejemplo, añadiendo una solución de ThT (Tioflavina T) a un cultivo, y la cantidad de ThT se une a fibrillas amiloides con fluorescencia ThT. Métodos específicos para medir una actividad de supresión de la formación de fibrillas A beta amiloide incluyen los métodos descritos en los Ejemplos.

Cuando la “actividad” es actividad de toxicidad antisináptica, esta actividad se puede evaluar, por ejemplo, mediante la detección del efecto supresor de la toxicidad sináptica por la administración de anticuerpos a ratones mutantes que expresan el gen APP humano (por ejemplo, ratones Tg2576, Taconics, Estados Unidos). La evaluación de la toxicidad sináptica puede realizarse mediante prueba de deterioro de la memoria del ratón, análisis del número de neuritas distróficas hinchadas usando un anticuerpo antisinaptofisina, análisis inmunofluorescente de secciones de cerebro de ratón usando anticuerpos antisinaptofisina o antidrebrina. Cuando la “actividad” es actividad de deterioro de la memoria, esta actividad se evalúa mediante prueba de deterioro de la memoria utilizando ratones que expresan el gen APP mutante. Si la “actividad” es actividad de deposición anti-A beta, actividad de formación de placa antitioflavina S positiva o actividad de acumulación de oligómero anti-A beta, estas actividades se pueden evaluar mediante la prueba de administración de anticuerpos utilizando ratones que expresan el gen APP mutante.

Los métodos específicos para medir la actividad antimemoria, la actividad de toxicidad antisináptica, la actividad de deposición anti-A beta, la actividad de formación de placas antitioflavina S positiva y la actividad de acumulación de oligómeros anti-A beta incluyen el siguiente método.

Se administran ratones no transgénicos (no Tg) hembra para control, y ratones Tg2576 que tienen y expresan en exceso el gen de APP humano mutante de tipo sueco con mutaciones duales (K670N y M671 L) derivadas de AD familiar con el anticuerpo descrito (dosificación dentro del intervalo de 0.4 a 5.0 mg/kg/w) o PBS en la vena caudal. La edad del ratón al inicio de la administración es de seis meses o mayor en la que se expresan la memoria y los impedimentos del aprendizaje, para monitorizar el efecto terapéutico; o cuatro meses para el control del efecto profiláctico. El período de administración de anticuerpos es de dos meses para el seguimiento del efecto terapéutico y nueve meses para el control del efecto profiláctico. Para medir la actividad de deterioro de la memoria, se analizan los siguientes tres paradigmas de comportamiento después del período de administración del anticuerpo (Mouri A, FASEB J, 21: 2135-2148, 2007): (1) prueba de laberinto Y para memoria a corto plazo; (2) prueba de reconocimiento de objetos nuevos; (3) prueba contextual del condicionamiento del miedo. Para evaluar las otras actividades, los ratones se sacrifican después del análisis conductual y los hemisferios cerebrales se cortan en secciones sagitales de 10 a 30 microgramos de espesor usando un criótomo (RM 2145; Leica, Wetzlar, Alemania). Para observar la formación de placa de tioflavina S positiva, la tinción con tioflavina S se realiza como se describe en Wyss-Coray et al., 2001. La formación de neuritas distróficas hinchadas se observa usando un anticuerpo antisinaptofisina (Chemicon, Temecula, CA). Para cada ratón, el número de placas positivas a tioflavina S y neuritas distróficas hinchadas positivas a la sinaptofisina se calculan en cuatro o cinco secciones de un hemisferio cerebral con un aumento de 40 veces. Para observar una deposición A beta, las secciones en serie brevemente pretratadas con ácido fórmico o proteasa K se tiñen usando un kit de inmunotinción A beta (Sigma, St. Louis, MO) o anticuerpo policlonal anti-A beta (Biosource) e inmunopositivo. Las señales se visualizan usando un kit ABC elite (Vector Laboratories). Las imágenes de la corteza cerebral y del hipocampo se registran utilizando una cámara digital conectada con un microscopio y se analizan con un simple software PCI (Compix Imaging System, Lake Oswego, OR). El número de placas positivas a tioflavina S y

neuritas distróficas hinchadas positivas a la sinaptofisina se determinó de una manera doble ciega. La degeneración sináptica se observa mediante inmunotinción utilizando anticuerpos antisinaptofisina o antidrebrina. Para evaluar la actividad de deposición de oligómeros anti-A beta, se preparan homogeneizados cerebrales a partir del otro hemisferio cerebral del mismo ratón utilizando el método de Kawarabayashi et al., J. Neuroscience 2001), y la cantidad de oligómeros A beta se mide por SDS-PAGE y análisis de inmunotransferencia. Para anticuerpos de detección, se pueden usar anticuerpos monoclonales oligómeros anti-A beta comercialmente disponibles (por ejemplo, 6E10, Covance Immuno-Technologies, Dedham, MA) o anticuerpos policlonales (por ejemplo, All, Biosource, Carmarillo, CA).

El término "equivalente" en "actividad equivalente" significa que un valor obtenido como actividad biológica o bioquímica difiere en un 20% entre dos anticuerpos comparados. La diferencia del valor de la actividad está, preferiblemente dentro del 15%, dentro del 10%, dentro del 5%, o dentro del 2,5%.

Los anticuerpos que se unen a un epítopo al que se une un anticuerpo de cualquiera de los (1) a (870) anteriores pueden obtenerse por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los anticuerpos se pueden obtener (i) determinando el epítopo unido por el anticuerpo de cualquiera de (1) a (870) usando un método convencional, y produciendo los anticuerpos usando un polipéptido que comprende una secuencia de aminoácidos incluido en el epítopo como un inmunógeno; o (ii) determinar los epítopos de anticuerpos producidos por un método convencional, y seleccionar anticuerpos cuyo epítopo es el mismo que el del anticuerpo de cualquiera de (1) a (870).

Los anticuerpos antes mencionados de (1) a (870) también incluyen cualquier tipo de anticuerpos tales como los minicuerpos anteriormente descritos, anticuerpos con secuencias de aminoácidos modificadas tales como anticuerpos humanizados y anticuerpos quiméricos, anticuerpos animales no humanos, anticuerpos humanos, anticuerpos modificados conjugados con otras moléculas (por ejemplo, polímeros tales como polietilenglicol) y anticuerpos modificados con cadenas de azúcar.

Preferiblemente, los anticuerpos descritos incluyen:

el anticuerpo IR-001, IR-002, IR-004, IR-005, IR-006, IR-007, IR-008, IR-011, IR-012, IR-013, IR-014, IR-015, IR-017, IR-020, IR-021, IR-022, IR-023, IR-024, IR-025, IR-026, IR-027, IR-028, IR-029, IR-030, IR-031, IR-032, IR-033, IR-034, IR-035, IR-036, IR-037, IR-038, IR-039, IR-040, IR-041, IR-043, IR-044, IR-045, IR-046, IR-048, IR-049, IR-050, IR-051, IR-052, IR-053, IR-054, IR-055, IR-056, IR-057, IR-058, IR-059, IR-060, IR-061, IR-062, IR-063, IR-064, IR-065, IR-066, IR-067, IR-068, IR-069, IR-070, IR-071, IR-072, IR-073, IR-074, IR-075, IR-076, IR-077, IR-078, IR-079, IR-080, IR-081, IR-082, IR-083, IR-084, IR-085, IR-086, IR-087, IR-088, IR-089, IR-090, IR-092, IR-093, IR-094, IR-095, IR-097, IR-098, IR-100, IR-101, IR-102, IR-104, IR-105, IR-106, IR-107, IR-108, IR-109, IR-110, IR-112, IR-114, IR-115, IR-116, IR-117, IR-118, IR-119, IR-120, IR-121, IR-122, IR-123, IR-124, IR-125, IR-126, IR-127, IR-128, IR-129, IR-131, IR-132, IR-133, IR-134, IR-135, IR-136, IR-137, IR-138, IR-139, IR-140, IR-141, IR-142, IR-143, IR-144, IR-145, IR-146, IR-147, IR-149, IR-150, IR-151, IR-152, IR-153, IR-154, IR-155, IR-156, IR-157, IR-158, IR-159, IR-160, y IR-161.

Estos anticuerpos pueden obtenerse por el método descrito en los Ejemplos. Alternativamente, los anticuerpos pueden prepararse basándose en su secuencia Información.

Preferiblemente, los anticuerpos descritos incluyen anticuerpos modificados tales como anticuerpos quiméricos o anticuerpos humanizados. En una realización más preferida, los anticuerpos quiméricos incluyen anticuerpos comprenden una región variable derivada de:

el anticuerpo IR-001, IR-002, IR-004, IR-005, IR-006, IR-007, IR-008, IR-011, IR-012, IR-013, IR-014, IR-015, IR-017, IR-020, IR-021, IR-022, IR-023, IR-024, IR-025, IR-026, IR-027, IR-028, IR-029, IR-030, IR-031, IR-032, IR-033, IR-034, IR-035, IR-036, IR-037, IR-038, IR-039, IR-040, IR-041, IR-043, IR-044, IR-045, IR-046, IR-048, IR-049, IR-050, IR-051, IR-052, IR-053, IR-054, IR-055, IR-056, IR-057, IR-058, IR-059, IR-060, IR-061, IR-062, IR-063, IR-064, IR-065, IR-066, IR-067, IR-068, IR-069, IR-070, IR-071, IR-072, IR-073, IR-074, IR-075, IR-076, IR-077, IR-078, IR-079, IR-080, IR-081, IR-082, IR-083, IR-084, IR-085, IR-086, IR-087, IR-088, IR-089, IR-090, IR-092, IR-093, IR-094, IR-095, IR-097, IR-098, IR-100, IR-101, IR-102, IR-104, IR-105, IR-106, IR-107, IR-108, IR-109, IR-110, IR-112, IR-114, IR-115, IR-116, IR-117, IR-118, IR-119, IR-120, IR-121, IR-122, IR-123, IR-124, IR-125, IR-126, IR-127, IR-128, IR-129, IR-131, IR-132, IR-133, IR-134, IR-135, IR-136, IR-137, IR-138, IR-139, IR-140, IR-141, IR-142, IR-143, IR-144, IR-145, IR-146, IR-147, IR-149, IR-150, IR-151, IR-152, IR-153, IR-154, IR-155, IR-156, IR-157, IR-158, IR-159, IR-160, o IR-161;

y una región constante derivada de inmunoglobulina humana. En una realización más preferida, los anticuerpos humanizados incluyen anticuerpos comprenden CDR derivada de:

el anticuerpo IR-001, IR-002, IR-004, IR-005, IR-006, IR-007, IR-008, IR-011, IR-012, IR-013, IR-014, IR-015, IR-017, IR-020, IR-021, IR-022, IR-023, IR-024, IR-025, IR-026, IR-027, IR-028, IR-029, IR-030, IR-031, IR-032, IR-033, IR-034, IR-035, IR-036, IR-037, IR-038, IR-039, IR-040, IR-041, IR-043, IR-044, IR-045, IR-046, IR-048, IR-049, IR-050, IR-051, IR-052, IR-053, IR-054, IR-055, IR-056, IR-057, IR-058, IR-059, IR-060, IR-061, IR-062, IR-063, IR-064, IR-065, IR-066, IR-067, IR-068, IR-069, IR-070, IR-071, IR-072, IR-073, IR-074, IR-075, IR-076, IR-077, IR-078, IR-079, IR-080, IR-081, IR-082, IR-083, IR-084, IR-085, IR-086, IR-087, IR-088, IR-089, IR-090, IR-092, IR-093, IR-094, IR-

095, IR-097, IR-098, IR-100, IR-101, IR-102, IR-104, IR-105, IR-106, IR-107, IR-108, IR-109, IR-110, IR-112, IR-114, IR-115, IR-116, IR-117, IR-118, IR-119, IR-120, IR-121, IR-122, IR-123, IR-124, IR-125, IR-126, IR-127, IR-128, IR-129, IR-131, IR-132, IR-133, IR-134, IR-135, IR-136, IR-137, IR-138, IR-139, IR-140, IR-141, IR-142, IR-143, IR-144, IR-145, IR-146, IR-147, IR-149, IR-150, IR-151, IR-152, IR-153, IR-154, IR-155, IR-156, IR-157, IR-158, IR-159, IR-160, o IR-161;

y FR derivados de inmunoglobulina humana, y una región constante derivada de inmunoglobulina humana.

Los anticuerpos quiméricos anteriores pueden expresarse como sigue:

un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a y CH de un anticuerpo humano;

un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b, y CL de un anticuerpo humano; o

un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a y CH de un anticuerpo humano y una cadena L que tiene VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b y CL de un anticuerpo humano.

Las realizaciones preferidas de anticuerpos quiméricos de cada uno de los anticuerpos anteriores se pueden expresar haciendo referencia al aminoácido SEQ ID NO de VH para "a" anterior, y el aminoácido SEQ ID NO de VL para "b" anterior. Por ejemplo, los anticuerpos quiméricos para el anticuerpo IR-001 pueden expresarse como sigue:

un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2290 y CH de un anticuerpo humano;

un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2292 y CL de un anticuerpo humano; o

un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2290 y CH de un anticuerpo humano y una cadena L que tiene VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2292 y CL de un anticuerpo humano.

Los anticuerpos humanizados anteriores pueden expresarse como sigue:

un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a, FR de VH de un anticuerpo humano y CH de un anticuerpo humano;

un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b, FR de VL de un anticuerpo humano y CL de un anticuerpo humano; o

un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: a, FR de VH de un anticuerpo humano y CH de un anticuerpo humano y una cadena L que tiene CDR de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: b, FR de VL de un anticuerpo humano, y CL de un anticuerpo humano.

Las realizaciones preferidas de anticuerpos humanizados de cada uno de los anticuerpos anteriores se pueden expresar haciendo referencia al aminoácido SEQ ID NO de VH para "a" anterior y el aminoácido SEQ ID NO de VL para "b" anterior. Por ejemplo, los anticuerpos humanizados para el anticuerpo IR-001 pueden expresarse como sigue:

un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2290, FR de VH de un anticuerpo humano y CH De un anticuerpo humano;

un anticuerpo que comprende una cadena L que tiene CDR de VL que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2292, FR de VL de un anticuerpo humano y CL de un anticuerpo humano; o

un anticuerpo que comprende una cadena H que tiene CDR de VH que comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2290, FR de VH de un anticuerpo humano y CH de un anticuerpo humano y una cadena L que tiene CDR de VL que comprende la secuencia de aminoácido de SEQ ID NO: 2292, FR de VL de un anticuerpo humano y CL de un anticuerpo humano.

Los anticuerpos modificados anteriormente se pueden producir usando métodos conocidos.

Dado que se reduce la antigenicidad de un anticuerpo quimérico o de un anticuerpo humanizado en el cuerpo humano, dicho anticuerpo es útil para la administración a seres humanos con fines terapéuticos o similares.

Los anticuerpos quiméricos se producen combinando secuencias derivadas de diferentes animales. Ejemplos de anticuerpos quiméricos incluyen anticuerpos que comprenden las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera de un anticuerpo de ratón y las regiones constantes de cadena pesada y cadena ligera de un anticuerpo humano.

La producción de anticuerpos quiméricos puede llevarse a cabo usando métodos conocidos (véase, por ejemplo, Jones et al., Nature 321: 522-5, 1986, Riechmann et al., Nature 332: 323-7, 1988, y Presta, Curr, Sci. Struct. Biol. 2: 593-6, 1992). Por ejemplo, en primer lugar, se preparan genes que codifican las regiones variables o CDR del anticuerpo de interés a partir de los ARN de células productoras de anticuerpos por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o similares (ver, por ejemplo, Larrick et al., “Methods: a Companion to Methods in Enzymology", Vol. 2: 106, 1991; Courtenay-Luck, "Genetic Manipulation of Monoclonal Antibodies" in Monoclonal Antibodies: Production, Engineering and Clinical Application; Ritter et al. (eds.), página 166, Cambridge University Press, 1995, y Ward et al., " Ward et al., "Genetic Manipulation and Expression of Antibodies" in Monoclonal Antibodies: Principles and Applications; and Birch et al. (eds.), page 137, Wiley-Liss, Inc., 1995). Para preparar anticuerpos quiméricos de cualquiera de los anticuerpos AL-201 a AL-333, se puede sintetizar un gen que codifica una región variable o CDR basándose en la información de secuencia de cada uno de los anticuerpos descritos en el presente documento. Los genes preparados que codifican las regiones variables o CDR están enlazados a genes que codifican las regiones constantes (por ejemplo, regiones constantes de anticuerpo humano) o regiones de armazón (por ejemplo, regiones de armazón de anticuerpo humano). Los genes que codifican las regiones o regiones estructurales constantes se pueden determinar de una manera similar a la de los genes que codifican la región variable o codificadores de CDR o, alternativamente, pueden prepararse basándose en la secuencia Información de anticuerpos conocidos. Las secuencias de ADN que codifican productos quiméricos y productos injertados con CDR pueden sintetizarse total o parcialmente usando técnicas de síntesis de oligonucleótidos. Por ejemplo, puede realizarse la síntesis de oligonucleótidos descrita por Jones et al. (Nature 321: 522-5, 1986). Además, en algunos casos, pueden utilizarse adecuadamente mutagénesis dirigida y técnicas de reacción en cadena de la polimerasa. Técnicas para la mutagénesis específica de oligonucleótidos de regiones variables conocidas descritas por Verhoeyen et al. (Science 239: 1534-6, 1988) y Riechmann et al. (Nature 332: 323-7, 1988) para modificar las secuencias de regiones variables, por ejemplo, para aumentar la capacidad de unión de anticuerpos quiméricos. Además, si es necesario, el relleno enzimático de oligonucleótidos con la utilización de T4 ADN polimerasa se puede realizar, por ejemplo, como se describe por Queen et al. (Proc. Natl. Acad. Sei, USA 86: 10029-33, 1989 y WO 90/07861).

Por ejemplo, las técnicas de injerto de CDR son conocidas en la técnica ("Immunoglobulin genes", Academic Press (Londres), páginas 260-74, 1989 y Michael A. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 969-73, 1994). Utilizando las técnicas, las CDR de un determinado anticuerpo se sustituyen por las CDR de otro anticuerpo. Mediante dicha sustitución, la especificidad de unión del anticuerpo anterior se cambia a la del último anticuerpo. Entre estos anticuerpos quiméricos, aquellos en los que los aminoácidos estructurales se derivan de un anticuerpo humano se denominan “anticuerpos humanizados (anticuerpos injertados con CDR)”. Cuando se usan anticuerpos para tratar seres humanos, se utilizan preferentemente anticuerpos humanos o anticuerpos humanizados.

Generalmente, los anticuerpos quiméricos comprenden las regiones variables de un anticuerpo derivado de mamífero no humano y las regiones constantes derivadas de un anticuerpo humano. Por otra parte, los anticuerpos humanizados comprenden las regiones determinantes de complementariedad (CDR) de un anticuerpo derivado de mamífero no humano y las regiones estructurales y regiones constantes derivadas de un anticuerpo humano.

Después de producir los anticuerpos quiméricos o anticuerpos humanizados, los aminoácidos en las regiones variables (por ejemplo FR) o las regiones constantes pueden estar sustituidos con otros aminoácidos.

El origen de las regiones variables de los anticuerpos quiméricos o las CDR de los anticuerpos humanizados no está particularmente limitado.

Se usan regiones C derivadas de anticuerpos humanos para las regiones C de los anticuerpos quiméricos y anticuerpos humanizados. Por ejemplo, C gamma1, C gamma2, C gamma3, C gamma4, C mu, C delta, C alpha1, C alpha2 y C épsilon se pueden utilizar para las regiones C de la cadena H, y C kappa y C lambda se pueden utilizar para las regiones C de la cadena L. Sus secuencias son conocidas. Además, las regiones C del anticuerpo humano pueden modificarse para mejorar la estabilidad de los anticuerpos o su producción.

La presente descripción proporciona polinucleótidos que codifican los anticuerpos anteriores o fragmentos de unión a antígeno de los mismos.

Los polinucleótidos no están particularmente limitados siempre que codifiquen los anticuerpos descritos, y pueden ser un ADN o ARN. Además, pueden incluir una base no natural. Los polinucleótidos pueden utilizarse para producir los anticuerpos descritos mediante técnicas de ingeniería genética.

Los polinucleótidos se pueden obtener aislando ARNm de células productoras de anticuerpos que producen un anticuerpo descrito, obteniendo ADNc por reacción de transcripción inversa y amplificando el ADNc obtenido por PCR o similares como se describe en los Ejemplos.

Preferiblemente, los polinucleótidos incluyen un polinucleótido que codifica un anticuerpo que comprende la CDR de la cadena H y/o la CDR de la cadena L de cada uno de los siguientes anticuerpos, o fragmentos de unión a antígeno de los mismos:

el anticuerpo IR-001, IR-002, IR-004, IR-005, IR-006, IR-007, IR-008, IR-011, IR-012, IR-013, IR-014, IR-015, IR-017, IR-020, IR-021, IR-022, IR-023, IR-024, IR-025, IR-026, IR-027, IR-028, IR-029, IR-030, IR-031, IR-032, IR-033, IR-

034, IR-035, IR-036, IR-037, IR-038, IR-039, IR-040, IR-041, IR-043, IR-044, IR-045, IR-046, IR-048, IR-049, IR-050, IR-051, IR-052, IR-053, IR-054, IR-055, IR-056, IR-057, IR-058, IR-059, IR-060, IR-061, IR-062, IR-063, IR-064, IR-065, IR-066, IR-067, IR-068, IR-069, IR-070, IR-071, IR-072, IR-073, IR-074, IR-075, IR-076, IR-077, IR-078, IR-079, IR-080, IR-081, IR-082, IR-083, IR-084, IR-085, IR-086, IR-087, IR-088, IR-089, IR-090, IR-092, IR-093, IR-094, IR-095, IR-097, IR-098, IR-100, IR-101, IR-102, IR-104, IR-105, IR-106, IR-107, IR-108, IR-109, IR-110, IR-112, IR-114, IR-115, IR-116, IR-117, IR-118, IR-119, IR-120, IR-121, IR-122, IR-123, IR-124, IR-125, IR-126, IR-127, IR-128, IR-129, IR-131, IR-132, IR-133, IR-134, IR-135, IR-136, IR-137, IR-138, IR-139, IR-140, IR-141, IR-142, IR-143, IR-144, IR-145, IR-146, IR-147, IR-149, IR-150, IR-151, IR-152, IR-153, IR-154, IR-155, IR-156, IR-157, IR-158, IR-159, IR-160, y IR-161.

En otra realización, los polinucleótidos incluyen un polinucleótido que codifica un anticuerpo que comprende la VH y/o VL de cada uno de los siguientes anticuerpos, o fragmentos de unión al antígeno de los mismos:

el anticuerpo IR-001, IR-002, IR-004, IR-005, IR-006, IR-007, IR-008, IR-011, IR-012, IR-013, IR-014, IR-015, IR-017, IR-020, IR-021, IR-022, IR-023, IR-024, IR-025, IR-026, IR-027, IR-028, IR-029, IR-030, IR-031, IR-032, IR-033, IR-034, IR-035, IR-036, IR-037, IR-038, IR-039, IR-040, IR-041, IR-043, IR-044, IR-045, IR-046, IR-048, IR-049, IR-050, IR-051, IR-052, IR-053, IR-054, IR-055, IR-056, IR-057, IR-058, IR-059, IR-060, IR-061, IR-062, IR-063, IR-064, IR-065, IR-066, IR-067, IR-068, IR-069, IR-070, IR-071, IR-072, IR-073, IR-074, IR-075, IR-076, IR-077, IR-078, IR-079, IR-080, IR-081, IR-082, IR-083, IR-084, IR-085, IR-086, IR-087, IR-088, IR-089, IR-090, IR-092, IR-093, IR-094, IR-095, IR-097, IR-098, IR-100, IR-101, IR-102, IR-104, IR-105, IR-106, IR-107, IR-108, IR-109, IR-110, IR-112, IR-114, IR-115, IR-116, IR-117, IR-118, IR-119, IR-120, IR-121, IR-122, IR-123, IR-124, IR-125, IR-126, IR-127, IR-128, IR-129, IR-131, IR-132, IR-133, IR-134, IR-135, IR-136, IR-137, IR-138, IR-139, IR-140, IR-141, IR-142, IR-143, IR-144, IR-145, IR-146, IR-147, IR-149, IR-150, IR-151, IR-152, IR-153, IR-154, IR-155, IR-156, IR-157, IR-158, IR-159, IR-160, and IR-161.

En las realizaciones anteriores, los polinucleótidos pueden obtenerse sintetizando los polinucleótidos basándose en la información de la secuencia de aminoácidos de cada uno de los anticuerpos anteriores descritos en el presente documento.

Además, la presente descripción proporciona vectores que comprenden los polinucleótidos descritos. Los vectores son preferiblemente vectores de expresión para expresar un anticuerpo descrito en una célula huésped. Los vectores pueden utilizarse para producir los anticuerpos descritos.

Los vectores preferiblemente comprenden una secuencia promotora que permite la expresión en una célula huésped, además de un polipéptido descrito. Además, pueden comprender una secuencia de señalización para la secreción de un anticuerpo descrito. Además, pueden comprender un gen marcador para la selección de una célula huésped en la que se ha introducido un vector descrito. Los componentes comprendidos en los vectores no están limitados a los mismos y pueden ser un componente adecuado seleccionado apropiadamente por los expertos en la técnica.

Por ejemplo, los vectores de expresión para la expresión en E. coli incluyen vectores que tienen "ori" para la amplificación en E. coli, y tienen un promotor tal como el promotor lacZ (Ward et al., Nature (1989) 341, 544-546, FASEB J. (1992) 6, 2422-2427), promotor araB (Better et al., Science (1988) 240, 1041-1043), o promotor T7, y un gen marcador tal como un gen de resistencia a fármacos contra ampicilina, tetraciclina, kanamicina, cloranfenicol, etc. Los vectores incluyen vectores M13, vectores pUC, pBR322, pBluescript, pCR-Script, etc. Además, para una secuencia de señalización, se puede usar la secuencia de señalización pelB (Lei, S.P. et al J. Bacteriol. (1987) 169, 4379) o similares.

Los vectores descritos más allá de vectores de expresión de E. coli incluyen, por ejemplo, vectores de expresión derivados de mamíferos (por ejemplo, pcDNA3 (Invitrogen), pEGF-BOS (Nucleic Acids Res. 1990, 18(17), p5322) pEF, pCDM8), vectores de expresión celulares (por ejemplo, el sistema de expresión baculovirus Bac-a-BAC (Gibco BRL), pBacPAK8), vectores de expresión derivados de plantas (por ejemplo, pMH1, pMH2), vectores de expresión en animales derivados de virus (por ejemplo, pHSV, pMV, pAdexLcw), vectores de expresión derivados de retrovirus (por ejemplo, pZIPneo), vectores de expresión derivados de levaduras (por ejemplo, Pichia Expression Kit (Invitrogen)), pNVII, SP-Q01) y vectores de expresión derivados de Bacillus (por ejemplo, PPL608, pKTH50).

Los vectores de expresión para la expresión en células animales tales como células CHO, células COS NIH3T3 incluyen vectores que tienen un promotor tal como promotor SV40 (Mulligan et al., Nature (1979) 277, 108), promotor MMTV-LTR, promotor alfa EF1 (Mizushima et al., Nucleic Acids Res. (1990) 18, 5322), promotor de CMV, o similares; y un gen marcador tal como un gen de resistencia a fármacos contra la neomicina, G418, etc. Estos vectores incluyen, por ejemplo, pMAM, pDR2, pBK-RSV, pBK-CMV, pOPRSV, pOP13, etc. Como secuencia de señalización, puede usarse cualquiera de las descritas en los Ejemplos.

Además, la presente descripción proporciona células huésped que producen un anticuerpo descrito o fragmento de unión a antígeno del mismo. Las células huésped incluyen células que tienen un polinucleótido descrito o un vector descrito. Las células huésped descritas pueden usarse para producir los anticuerpos descritos o fragmentos de unión al antígeno.

Las células huésped descritas no están limitadas a hibridomas que producen un anticuerpo descrito y pueden ser

procariotas o eucariotas en los que se ha introducido un vector descrito. Cuando se utilizan eucariotas como células huésped, por ejemplo, pueden usarse células animales, células vegetales o células fúngicas. Las células animales incluyen células de mamífero (CHO (J. Exp. Med. (1995) 108, 945), COS, 3T3, mieloma, BHK (riñón de hámster de bebé), células HeLa, Vero, etc.), células de anfibios (oocitos de Xenopus (Valle, et al., Nature (1981) 291, 358-340), etc.), células de insecto (Sf9, SGI, Tn5, etc.). Como células vegetales, por ejemplo, las células derivadas de Nicotiana tabacum se conocen como un sistema de expresión de proteínas, y pueden cultivarse en callos y usarse. Las células fúngicas incluyen, por ejemplo, levaduras (por ejemplo, el género Saccharomyces (Saccharomyces cerevisiae, Saccharomyces pombe, etc.), hongos filamentosos (por ejemplo, el género Aspergillus (Aspergillus niger, etc.). Las células procariotas incluyen, por ejemplo Coli y Bacillus. Los vectores pueden introducirse en la célula huésped mediante métodos de fosfato de calcio, métodos DEAE dextrano, métodos que utilizan liposomas catiónicos DOTAP (Boehringer Manheim), métodos de electroporación, métodos de lipofección, etc.

Además, la presente descripción proporciona anticuerpos producidos a partir de las células huésped anteriores.

Además, la presente descripción proporciona composiciones que comprenden el anticuerpo mencionado anteriormente y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Como se describe a continuación, la presente descripción sugiere fuertemente que cada uno de los siguientes anticuerpos son candidatos prometedores para anticuerpos terapéuticos para prevenir fenotipos similares a Alzheimer, en particular el IR-095:

los anticuerpos IR-001, IR-002, IR-004, IR-005, IR-006, IR-007, IR-008, IR-011, IR-012, IR-013, IR-014, IR-015, IR-017, IR-020, IR-021, IR-022, IR-023, IR-024, IR-025, IR-026, IR-027, IR-028, IR-029, IR-030, IR-031, IR-032, IR-033, IR-034, IR-035, IR-036, IR-037, IR-038, IR-039, IR-040, IR-041, IR-043, IR-044, IR-045, IR-046, IR-048, IR-049, IR-050, IR-051, IR-052, IR-053, IR-054, IR-055, IR-056, IR-057, IR-058, IR-059, IR-060, IR-061, IR-062, IR-063, IR-064, IR-065, IR-066, IR-067, IR-068, IR-069, IR-070, IR-071, IR-072, IR-073, IR-074, IR-075, IR-076, IR-077, IR-078, IR-079, IR-080, IR-081, IR-082, IR-083, IR-084, IR-085, IR-086, IR-087, IR-088, IR-089, IR-090, IR-092, IR-093, IR-094, IR-095, IR-097, IR-098, IR-100, IR-101, IR-102, IR-104, IR-105, IR-106, IR-107, IR-108, IR-109, IR-110, IR-112, IR-114, IR-115, IR-116, IR-117, IR-118, IR-119, IR-120, IR-121, IR-122, IR-123, IR-124, IR-125, IR-126, IR-127, IR-128, IR-129, IR-131, IR-132, IR-133, IR-134, IR-135, IR-136, IR-137, IR-138, IR-139, IR-140, IR-141, IR-142, IR-143, IR-144, IR-145, IR-146, IR-147, IR-149, IR-150, IR-151, IR-152, IR-153, IR-154, IR-155, IR-156, IR-157, IR-158, IR-159, IR-160, y IR-161. Se ha demostrado que el deterioro de la memoria está relacionado con la disfunción sináptica causada por oligómeros de A beta solubles (Klein WL, 2001, Trends Neurosci y Selkoe DJ, 2002, Science). La acumulación excesiva y la deposición de los oligómeros de A beta pueden desencadenar las cascadas aguas abajo complicadas que causan la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, la intervención terapéutica utilizando una composición que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno descrito y un portador farmacéuticamente aceptable podría ser eficaz para bloquear las cascadas patológicas y, por lo tanto, esto podría permitir el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (WO2009/051220, WO2009/099176, US 12/533.294 y US 12/533.348).

El "tratamiento" o "prevención" de la presente invención no tiene necesariamente efectos terapéuticos o preventivos completos contra órganos o tejidos que presentan síntomas de trastornos o enfermedades, pero puede tener efectos o efectos parciales de supresión de la progresión de los síntomas.

"Tratamiento de la enfermedad de Alzheimer" en la presente invención significa la mejora o supresión de la progresión de un síntoma de al menos un síntoma que puede ser causado por la enfermedad de Alzheimer, y los ejemplos incluyen la mejora o la supresión del deterioro cognitivo, la mejora o la supresión de la formación de placa senil, la mejora o la supresión de la disfunción sináptica, y la reducción o supresión de la acumulación de A beta en los tejidos cerebrales, la sangre o similares. En el presente documento, el "deterioro cognitivo" incluye, por ejemplo, deterioro de la memoria incluyendo deterioro de la memoria a largo/corto plazo, deterioro de la memoria del reconocimiento de objetos, deterioro de la memoria espacial y deterioro de la memoria asociativa y emocional. En el presente documento, "prevención de la enfermedad de Alzheimer" significa la supresión de al menos un síntoma que puede ser causado por la enfermedad de Alzheimer, e incluye la supresión del desarrollo del deterioro cognitivo, la supresión de la formación de placa senil, la supresión del desarrollo de la disfunción sináptica, supresión de la acumulación de A beta en los tejidos cerebrales, sangre, o similares.

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas o agentes farmacéuticos que comprenden como ingrediente activo una composición que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno descrito anteriormente en las reivindicaciones y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas o agentes farmacéuticos anteriores se expresan como "composiciones farmacéuticas o agentes farmacéuticos que comprenden el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno anteriormente descrito como ingrediente activo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable".

En la presente invención, la expresión "que comprende como ingrediente activo una composición que comprende el anticuerpo antes descrito o el fragmento de unión al antígeno y un vehículo farmacéuticamente aceptable" o "que comprende el anticuerpo descrito anteriormente o el fragmento que se une al antígeno como ingrediente activo" medio que comprende una composición que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno descrito anteriormente en las reivindicaciones y un vehículo farmacéuticamente aceptable, o el anticuerpo o fragmento de

unión al antígeno descrito anteriormente en las reivindicaciones como un ingrediente principal o un componente que muestra actividad fisiológica o función farmacológica, pero no limita su tasa de contenido.

Ejemplos de las composiciones farmacéuticas mencionadas anteriormente incluyen agentes contra el deterioro cognitivo, agentes terapéuticos de la enfermedad de Alzheimer, agentes para suprimir la progresión de la enfermedad de Alzheimer, agentes para suprimir la formación de placa senil, agentes para suprimir la acumulación de A beta, agentes antineurotóxicos (agentes para neutralizar neurotoxicidad), agentes para inhibir la formación de fibrillas A beta amiloides y agentes de toxicidad antisináptica (agentes para neutralizar la toxicidad sináptica).

La composición farmacéutica mencionada anteriormente de la presente invención puede expresarse, por ejemplo, como "métodos para suprimir la enfermedad de Alzheimer" que comprenden la etapa de administrar a un sujeto (individual) una composición que comprende el anticuerpo o antígeno anteriormente descrito como se especifica en las reivindicaciones y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, puede expresarse, por ejemplo, como "métodos para suprimir la enfermedad de Alzheimer" que comprenden la etapa de administrar a un sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del anticuerpo antes descrito o fragmento de unión al antígeno como se especifica en las reivindicaciones. En otras realizaciones, los ejemplos incluyen métodos para suprimir el deterioro cognitivo, métodos para suprimir la progresión de la enfermedad de Alzheimer, métodos para suprimir la formación de placas seniles, métodos para suprimir la acumulación A beta, métodos para neutralizar la actividad neurotóxica (supresión), métodos para inhibir la formación de fibrillas A beta amiloides y métodos para neutralizar (suprimir) la toxicidad sináptica. En otras realizaciones, los ejemplos incluyen métodos para prevenir y/o tratar el deterioro cognitivo, y métodos para prevenir y/o tratar la enfermedad de Alzheimer.

La presente descripción también proporciona el uso de una composición que comprende el anticuerpo anteriormente descrito o fragmento de unión a antígenos y un vehículo farmacéuticamente aceptable para la fabricación de la composición farmacéutica mencionada anteriormente. La presente descripción proporciona además el uso del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno descrito anteriormente para la fabricación de la composición farmacéutica descrita anteriormente.

Además, la presente descripción se refiere a los siguientes anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno.

- El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno antes descrito para uso en la prevención y/o el tratamiento del deterioro cognitivo.

- El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno anteriormente descrito para uso en la prevención y/o el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

- El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno anteriormente descrito para uso en la supresión de la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

- El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno anteriormente descrito para uso en la supresión de la formación de placa senil.

- El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno anteriormente descrito para uso en la supresión de la acumulación de A beta.

- El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno antes descrito para su uso en la actividad neurotóxica de neutralización (supresión).

- El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno descrito anteriormente para su uso en la inhibición de la formación de una fibrilación A beta amiloide.

- El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno anteriormente descrito para uso en la neutralización (supresión) de la toxicidad sináptica.

La presente descripción también se refiere a lo siguiente:

- Uso del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno anteriormente descrito para prevenir y/o tratar el deterioro cognitivo.

- Uso del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno antes descrito para prevenir y/o tratar la enfermedad de Alzheimer.

- Uso del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno anteriormente descrito para suprimir la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

- Uso del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno anteriormente descrito para suprimir la formación de placa senil.

- Uso del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno anteriormente descrito para uso en la supresión de la acumulación de A beta.

- Uso del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno anteriormente descrito para neutralizar (suprimir) la neurotoxicidad.

- Uso del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno anteriormente descrito para inhibir la formación de fibrillas A beta amiloides.

- Uso del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno anteriormente descrito para neutralizar (suprimir) la toxicidad sináptica.

Las composiciones o agentes farmacéuticos antes mencionados se pueden administrar a seres humanos u otros animales. En la presente invención, los animales no humanos a los que se administran las composiciones o agentes farmacéuticos incluyen ratones, ratas, cobayas, conejos, pollos, gatos, perros, ovejas, cerdos, ganado, monos, babuinos y chimpancés. Estos animales presentan preferiblemente al menos un síntoma seleccionado, por ejemplo, de deterioro cognitivo, formación de placa senil, disfunción sináptica, acumulación de A beta en tejidos cerebrales o sangre, etc.

Los anticuerpos o fragmentos que se unen al antígeno contenidos en las composiciones farmacéuticas no están particularmente limitados siempre que estén incluidos en los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno anteriormente mencionados, y los ejemplos incluyen los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno descritos en el presente documento.

Cuando se usan los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno antes mencionados para composiciones farmacéuticas, éstos pueden formularse por métodos conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, según sea necesario, se pueden preparar en forma de soluciones o suspensiones inyectables estériles usando agua u otro líquido farmacéuticamente aceptable, y se pueden administrar por vía parenteral. Por ejemplo, los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno que se incluirán en las composiciones farmacéuticas se pueden combinar con vehículos o medios farmacéuticamente aceptables, específicamente agua estéril, solución salina fisiológica, aceites vegetales, emulsionantes, suspensiones, tensioactivos, estabilizantes, agentes aromatizantes, excipientes, disolventes, conservantes, aglutinantes o similares, y se mezclan en una forma de dosis unitaria requerida para la práctica farmacéutica generalmente aceptada. La expresión "farmacéuticamente aceptable" indica que la sustancia es inactiva, y contiene sustancias convencionales usadas como diluyentes o vehículos para productos farmacéuticos. Los excipientes adecuados y sus formulaciones se describen, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, lö"1 ed. (1980), Mack Publishing Co., ed. Oslo et al.

Se pueden utilizar soluciones salinas fisiológicas y otras soluciones isotónicas que contienen glucosa o adyuvantes (por ejemplo D-sorbitol, D-manosa, D-manitol y cloruro sódico) como soluciones acuosas para inyección. Pueden usarse junto con solubilizantes apropiados tales como alcoholes, más específicamente, etanol y polialcoholes (propilenglicol, polietilenglicol y similares), y tensioactivos no iónicos (Polisorbato 80^{TM}, HCO-50, etc.).

Se puede usar aceite de sésamo o aceite de soja como un líquido oleaginoso, y puede usarse benzoato de bencilo o alcohol bencílico en combinación como solubilizante. Para las formulaciones se pueden usar reguladores (por ejemplo, regulador de fosfato y regulador de acetato sódico), agentes calmantes (por ejemplo, clorhidrato de procaína), estabilizadores (por ejemplo, alcohol bencílico y fenol) y se pueden usar antioxidantes para las formulaciones. Las soluciones de inyección preparadas se pueden llenar en ampollas apropiadas.

La administración es preferiblemente administración parenteral, y ejemplos específicos incluyen administración por inyección, administración transnasal, administración transpulmonar y administración transdérmica. Ejemplos de administración por inyección incluyen administración sistémica y local por inyección intravenosa, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, inyección subcutánea, y similares.

Las composiciones farmacéuticas contienen una cantidad farmacéuticamente efectiva o cantidad terapéuticamente eficaz del componente activo (el anticuerpo mencionado anteriormente). "Cantidad farmacéuticamente eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para tratar y/o prevenir trastornos en los que los antígenos para los anticuerpos mencionados anteriormente juegan un papel importante. Por ejemplo, una cantidad farmacéuticamente eficaz o una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad requerida para reducir la acumulación de A beta, neutralizar la toxicidad inducida por A beta, reducir la formación de fibrillas A beta o similares, tratando o previniendo las afecciones causadas por la enfermedad de Alzheimer, cuando el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno antes descrito se administra a individuos (pacientes). La reducción o neutralización puede ser, por ejemplo, una reducción o neutralización de al menos aproximadamente el 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 75%, 80%, 90%, 95%, 99%, o el 100%.

La evaluación para determinar dicha cantidad farmacéuticamente eficaz de los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno antes mencionados se puede llevar a cabo usando un protocolo clínico estándar incluyendo diagnóstico histopatológico.

Se puede seleccionar un método de administración adecuado dependiendo de la edad y los síntomas del paciente. La dosificación de una posición farmacéutica que contiene anticuerpos se puede seleccionar, por ejemplo, dentro del intervalo de 0.0001 mg a 1000 mg por kilogramo de peso corporal para cada administración. Alternativamente, por

ejemplo, la dosificación para cada paciente puede seleccionarse dentro del intervalo de 0.001 a 100.000 mg/cuerpo; sin embargo, la dosificación no está necesariamente limitada a estos intervalos. Aunque la dosificación y los métodos de administración varían dependiendo del peso corporal del paciente, edad, síntomas, y similares, un experto en la técnica puede seleccionarlos apropiadamente. La dosificación se puede seleccionar basándose en el tratamiento con dosis altas de inmunoglobulina intravenosa (400 mg/kg) cubierto por el seguro de salud para los seres humanos.

En la presente invención, las composiciones farmacéuticas o agentes que comprenden un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno como se especifica en las reivindicaciones pueden incluirse en productos y kits que contienen materiales útiles para tratar afecciones patológicas de un sujeto como se reivindica. Los productos pueden comprender cualquier contenedor marcado para un compuesto. Contenedores adecuados incluyen botellas, viales y tubos de ensayo. Los contenedores pueden estar formados a partir de una variedad de materiales tales como vidrio y plástico. La etiqueta en la superficie del envase debe indicar que la composición se usa para tratar o prevenir una o más condiciones de la enfermedad. La etiqueta también puede indicar descripciones para la administración, y similares.

Además del envase mencionado anteriormente, un kit que contiene una composición farmacéutica o un agente que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno puede incluir opcionalmente un segundo contenedor que almacena un diluyente farmacéuticamente aceptable. El kit puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y de usuario, incluyendo otros reguladores, diluyentes, filtros, agujas, jeringuillas e insertos de paquete con descripciones para uso.

Si es necesario, las composiciones farmacéuticas pueden proporcionarse en un envase o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitarias que comprenden un ingrediente activo. El envase puede comprender papel metálico o plástico y, por ejemplo, es un envase blíster. El envase o dispositivo dispensador puede ir acompañado de instrucciones para la administración.

En los agentes y equipos farmacéuticos mencionados más arriba, además del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno descrito que es un ingrediente activo, pueden mezclarse agua estéril, solución salina fisiológica, aceites vegetales, tensioactivos, lípidos, agentes solubilizantes, reguladores, estabilizantes proteínicos (BSA, gelatina, etc.), conservantes, soluciones de bloqueo, soluciones de reacción, soluciones de detención de reacción, reactivos para tratar muestras, y similares, según sea necesario.

Además, la presente descripción proporciona métodos para detectar oligómeros A beta (en los ejemplos se incluyen los oligómeros A beta40 (A beta 1-40), A beta42 (A beta 1-42) y A beta40/A beta42) en muestras (especímenes). Ejemplos de "muestras" incluyen muestras recogidas de sujetos, sobrenadantes de cultivo celular, extractos celulares, muestras recogidas de animales sujetos, o similares; sin embargo, no están particularmente limitados siempre que contengan oligómeros A beta. Específicamente, los presentes métodos incluyen la etapa de detectar oligómeros A beta contenidos en una muestra (por ejemplo, una muestra recogida de un sujeto) usando un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno descrito. Se pueden detectar oligómeros A beta en una muestra mediante métodos de detección inmunológicos comunes, por ejemplo, utilizando ELISA (métodos de inmunoensayo enzimático de fase sólida de tipo sándwich que utilizan quimioluminiscencia (ELISA de quimioluminiscencia), etc.), RIA, métodos de inmunoprecipitación que utilizan los anticuerpos obtenidos, inmunosupresión, citometría de flujo, espectrometría de masas, y análisis inmunohistoquímico.

Cuando se detectan oligómeros A beta en una muestra recogida de un sujeto por los métodos de medición antes mencionados, el sujeto es un posible paciente con enfermedad de Alzheimer (WO2009/051220, WO2009/099176, US 12/533,294 y US 12/533,348). Por lo tanto, la presente descripción también proporciona métodos para diagnosticar si un sujeto es un posible paciente con enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, cuando la cantidad de oligómeros de A beta en una muestra recogida de un sujeto se compara con la de un individuo sano y si la cantidad de oligómeros de A beta es mayor en el sujeto que en el individuo sano, se determina que el sujeto es un posible paciente con enfermedad de Alzheimer. El hecho de que un sujeto sea o no un posible paciente con enfermedad de Alzheimer es diagnosticado generalmente por médicos (incluyendo individuos bajo las instrucciones de los médicos; lo mismo a continuación). Los datos sobre la cantidad de oligómeros de A beta en muestras recogidas de un sujeto y un individuo sano, que se obtienen mediante los métodos actuales de diagnóstico, serán útiles para el diagnóstico por los médicos. Por lo tanto, los métodos actuales de diagnóstico pueden expresarse como métodos de recolección y presentación de datos útiles para el diagnóstico por los médicos. Además, "un método para diagnosticar si un sujeto es un posible paciente con enfermedad de Alzheimer" se expresa alternativamente como "un método para diagnosticar si un sujeto sufre o no de la enfermedad de Alzheimer o está en riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer".

Específicamente, la presente descripción proporciona métodos para diagnosticar si un sujeto es o no un paciente posible de la enfermedad de Alzheimer, en el que los métodos comprenden la detección de oligómeros A beta en una muestra recogida del sujeto usando un anticuerpo descrito o fragmento de unión al antígeno.

Más específicamente, la presente descripción proporciona un método para diagnosticar si un sujeto es o no un paciente posible de la enfermedad de Alzheimer, que comprende las etapas de:

(a) poner en contacto una muestra recogida de un sujeto con el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno descrito; y

(b) medir la cantidad de oligómero A beta en la muestra,

en el que se determina que el sujeto es un posible paciente con enfermedad de Alzheimer, cuando la cantidad medida en la etapa (b) es mayor que la de un individuo sano. La etapa (b) anterior se puede expresar alternativamente como "la etapa de detectar un oligómero A beta en la muestra a través del anticuerpo descrito o fragmento de unión al antígeno que se ha unido a un oligómero A beta en la muestra".

Además, la presente descripción proporciona métodos para diagnosticar si un sujeto es o no un paciente posible de la enfermedad de Alzheimer, que comprende las etapas de:

(a) poner en contacto una muestra recogida de un sujeto con un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno descrito y un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que se une a un monómero A beta; y

(b) medir la relación del oligómero A beta al monómero A beta en la muestra, en el que se determina que el sujeto es un posible paciente con enfermedad de Alzheimer, si la proporción medida en la etapa (b) es mayor que la de un individuo sano.

En primer lugar, en los presentes métodos, se pone en contacto una muestra recogida de un sujeto con un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno descrito y un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que se une a un monómero A beta. En el presente documento, el "contacto" se puede llevar a cabo, por ejemplo, añadiendo cada uno de los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno antes mencionados a una muestra recogida de un sujeto, que se coloca en un tubo de ensayo. En este caso, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se añade adecuadamente en forma de una solución, un sólido obtenido por liofilización o similares. Cuando se añade el anticuerpo como una solución acuosa, la solución puede contener únicamente el anticuerpo solo, o puede contener, por ejemplo, tensioactivos, excipientes, agentes colorantes, sabores, conservantes, estabilizadores, reguladores, agentes de suspensión, agentes de tonicidad, agentes aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, promotores de fluidez o correctores. La concentración a la que se añade el anticuerpo no está particularmente limitada. Por ejemplo, como con las formulaciones de inmunoglobulina humana, pueden usarse adecuadamente formulaciones liofilizadas de 500 mg, 1000 mg y 2500 mg. El "contacto" se puede realizar, por ejemplo, añadiendo una muestra a un soporte en el que se ha inmovilizado el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno anterior. Ejemplos preferidos del vehículo en el que se inmoviliza el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno anterior incluyen, por ejemplo, microplacas, perlas (perlas magnéticas, perlas de Sepharosa, etc).

A continuación, se mide la relación del oligómero A beta al monómero A beta (en el presente documento, también denominado "índice O/M") en la muestra antes mencionada. Para medir esta relación, la medición puede llevarse a cabo utilizando un método de comparación de los valores de oligómero y monómero ELISA obtenidos de la misma muestra.

A continuación, esta relación se compara con la relación para un individuo sano. Cuando la proporción es mayor en el sujeto bronceado en el individuo sano, se determina que el sujeto es un posible paciente con enfermedad de Alzheimer.

Los métodos de diagnóstico se pueden llevar a cabo tanto in vitro como in vivo, pero se realizan preferiblemente in vitro.

Preferiblemente, la "muestra recogida de un sujeto" no está particularmente limitada, siempre y cuando sea un tejido derivado de un sujeto. Los ejemplos incluyen el cerebro (parénquima cerebral y otros), órganos y fluidos corporales (sangre, líquido cefalorraquídeo y otros) de un sujeto. La muestra preferiblemente es sangre (más preferiblemente plasma) o líquido cefalorraquídeo. La "muestra recogida de un sujeto" incluye una muestra tratada con una enzima, tratada con una columna, tratada por centrifugación, tratada por extracción, después de la recolección.

Cuando la muestra es un tejido cerebral, las muestras de tejido congelado del tejido cerebral pueden homogeneizarse y someterse a ultracentrifugación o similares, para separar las fracciones solubles en regulador y las fracciones insolubles en regulador y medir los oligómeros A beta. Por ejemplo, se homogeneiza un tejido cerebral en nueve volúmenes de solución salina tamponada con Tris (TS) que contiene un cóctel inhibidor de proteasa, y los homogeneizados se ultracentrifugan a 265.000 x g durante 20 minutos. A continuación, se puede usar un sobrenadante recogido como una fracción soluble del tejido cerebral como muestra para inmunotransferencia, ELISA, RIA, inmunoprecipitación, etc. Una fracción insoluble en regulador puede ser solubilizada mediante extracción de ácido fórmico (por ejemplo, 70%) y utilizada como muestra para inmunotransferencia, ELISA, RIA, inmunoprecipitación, etc. Los extractos de ácido fórmico pueden neutralizarse o diluirse apropiadamente con un regulador (por ejemplo, Tris-HCl 1 M (pH 8,0)).

Cuando se visualizan y miden los oligómeros A beta presentes en un tejido cerebral mediante métodos inmunohistoquímicos, pueden usarse secciones de tejido cerebral de un sujeto como muestras. Para mejorar la inmunorreactividad, las secciones de tejido cerebral pueden ser pretratadas con proteasa K. En los métodos inmunohistoquímicos, no es esencial cuantificar los oligómeros A beta en tejidos cerebrales. Por ejemplo, si se observa una deposición A beta, se determina que el sujeto es un posible paciente con enfermedad de Alzheimer.

Para aumentar la precisión de las mediciones de los oligómeros A beta, las lipoproteínas se pueden eliminar de una

muestra sometida a un tratamiento. El agotamiento de las lipoproteínas puede realizarse, por ejemplo, combinando ultracentrifugación, ultrafiltración y cromatografía de afinidad. Un método específico de agotamiento de las lipoproteínas a partir de una muestra se ejemplifica a continuación, pero no se limita a ellas.

La densidad de una muestra se ajusta a 1.25 g/ml con KBr. La muestra se ultracentrífuga a 100.000 rpm y 16 grados C durante ocho horas. Las lipoproteínas que flotan a una densidad de 1.25 g/ml y el fluido clarificado agotado de lipoproteína se someten a ultrafiltración usando una membrana de corte de 3 kDa (Microcon 3, Arnicon, Inc), y luego se congelan y almacenan, o se almacenan a 4 grados C, hasta su uso. Las lipoproteínas se eliminan también mediante cromatografía de afinidad utilizando PHML-LIPOSORB (Calbiochem, La Jolla, CA). Una muestra y PHML-LIPOSORB (Calbiochem, La Jolla, CA) se combinan en una proporción de 1.5:1, y se mezclan durante 60 segundos. A continuación, la mezcla se centrifuga a 3.000 rpm durante diez minutos. Los sobrenadantes resultantes pueden usarse como muestras libres de lipoproteínas. Las muestras unidas a lipoproteína unidas a PHML-LIPOSORB se eluyen usando desoxicolato de sodio 20 mM. La eliminación de lipoproteínas específicas puede confirmarse mediante electroforesis en gel de agarosa al 1%, seguido por tinción con FAST-RED 7B (Wako, Osaka, Japón).

Además, mediante el fraccionamiento de tamaño de los oligómeros A beta en una muestra usando cromatografía de exclusión de tamaño, ultrafiltración o similares, y la subsiguiente detección de oligómeros A beta en cada fracción usando el anticuerpo descrito o fragmento de unión al antígeno, la cantidad de oligómero A beta de cada tamaño en la muestra. El fraccionamiento por cromatografía de exclusión de tamaño se puede realizar concentrando una muestra derivada del sujeto aproximadamente diez veces usando un filtro de corte de peso molecular de Microcon 3 kDa (Millipore Corp.) y a continuación aplicando la muestra a una columna de exclusión de tamaño Superose 12 (1 cm x 30 cm; Pharmacia Biotech., Uppsala, Suecia; caudal de 0.5 ml/min) equilibrada con un regulador de fosfato. Alternativamente, el fraccionamiento por ultrafiltración puede realizarse mediante ultrafiltración secuencial utilizando membranas de corte de Microcon 3 kDa, 10 kDa, 30 kDa y 100 kDa. La cantidad de oligómero A beta contenida en cada fracción se puede medir mediante ELISA, RIA, inmunotransferencia, inmunoprecipitación, etc.

Los métodos de medición de un oligómero A beta no están particularmente limitados siempre que comprendan la etapa de detectar un oligómero A beta en una muestra utilizando los anticuerpos descritos o fragmentos que se unen al antígeno. Los métodos preferibles incluyen el ELISA en sándwich. Cuando se lleva a cabo el ELISA en sándwich, se puede inmovilizar o marcar un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno descrito. Alternativamente, se puede usar un anticuerpo descrito o un fragmento de unión al antígeno como anticuerpo primario, y un anticuerpo secundario marcado puede estar unido a él. El otro anticuerpo utilizado en el ELISA en sándwich puede ser un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno descrito, o puede ser un anticuerpo anti-A beta comercialmente disponible. Un método específico de detección de oligómeros A beta en una muestra mediante ELISA en sándwich se ejemplifica a continuación, pero no se limita a ellos.

Las microplacas se recubren con un anticuerpo descrito o con un fragmento de unión al antígeno, y se añaden 100 µl de una muestra y se incuba continuamente durante 24 horas a 4 grados C. A continuación, se añade el fragmento Fab' BA27 (anti-A beta 1-40 específica para A beta 40; producto químico puro de Wako, Osaka, Japón) o conjugado con peroxidasa de rábano picante, o un fragmento Fab' BC05 conjugado con peroxidasa de rábano picante (anti-A beta 35-43 específico de A beta 42, producto químico puro de Wako, Osaka, Japón) y se incuba a 4 grados C por 24 horas. La quimioluminiscencia generada usando SuperSignal ELISA Pico Chemiluminescent Substrate (Pierce, Rockford, IL, USA) se cuantifica mediante un Veritas Microplate Luminometer (Promega).

Además, si una muestra es inmunoprecipitada utilizando un anticuerpo descrito, y después se lleva a cabo el análisis de inmunotransferencia, se puede identificar el tamaño del oligómero A beta contenido en una muestra sin realizar el fraccionamiento por tamaño por cromatografía de exclusión de tamaño, ultrafiltración o similares. Un método específico se ejemplifica a continuación, pero no se limita a los mismos.

La inmunoprecipitación se realiza incubando una muestra con un anticuerpo descrito y Proteína G-Sepharose. Los oligómeros A beta inmunoprecipitados se separan usando un gel de Bis-Tris-Glicina NuPAGE 4-12%, y se transfieren sobre una membrana de nitrocelulosa o Immobilon P (Millipore) usando ácido 3-ciclohexilamino-I-propanosulfónico 10 mM (pH 11) que contiene 10% de metanol a 400 mA durante una hora. Los sitios de unión no específicos en la membrana se bloquearon con un regulador de fosfato que contenía 5% de leche baja en grasa, 1% de BSA y 0.05% de Tween-20 a temperatura ambiente durante tres horas. Los oligómeros A beta se detectan por reacción con un anticuerpo descrito, o un anticuerpo anti-A beta comercialmente disponible tal como 4G8 o 6E10 (Covance Immuno-Technologies, Dedham, MA).

Además, para cuantificar la cantidad de oligómero A beta en una muestra, se puede preparar una curva de calibración utilizando muestras estándar que contienen una concentración conocida de oligómero A beta. Se pueden preparar oligómeros beta usados para la preparación de muestras estándar diluyendo una A beta sintética (forma de HCl) disuelta en una solución de HCl con PBS o similares hasta una concentración adecuada (por ejemplo, 0.1 mg/ml) e incubando a 37 grados C para una hora. La temperatura de incubación y el tiempo para el A beta sintético se pueden seleccionar adecuadamente. En los métodos, para obtener la relación de oligómero A beta al monómero A beta, también se puede preparar una curva de calibración para monómeros A beta. Se pueden preparar unos monómeros A beta utilizados para la preparación de muestras de monómero A beta estándar diluyendo una A beta sintética (forma TFA) disuelta en TFA (ácido trifluoroacético) con PBS o similares con una concentración adecuada (por ejemplo, 0.1

mg/ml). Para la A beta sintética, se puede usar A beta 1-40, A beta 1-42, o similares.

Además, la presente descripción proporciona agentes (reactivos) o kits para uso en los métodos antes mencionados de medición de oligómeros A beta en una muestra, o métodos para diagnosticar si un sujeto es o no un posible paciente con enfermedad de Alzheimer.

Los agentes para usar en los métodos de medición de oligómeros A beta antes mencionados o los métodos para diagnosticar si un sujeto es o no un posible paciente con enfermedad de Alzheimer incluyen agentes que comprenden un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno descrito. Preferiblemente, los agentes incluyen soluciones de anticuerpos y anticuerpos inmovilizados; sin embargo, no se limitan a ellos. Cuando los agentes están en una forma de solución de anticuerpo, se está disolviendo un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno descrito en un disolvente adecuado. Los expertos en la técnica pueden seleccionar disolventes adecuados para disolver el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno descrito, tal como agua, solución salina fisiológica, regulador de fosfato, regulador Tris, etc. La solución de anticuerpo anterior puede comprender, además de un anticuerpo descrito, un regulador, agente estabilizante de proteínas, agente conservante, agente bloqueante, tensioactivo, agente solubilizante o similares, según sea necesario.

Cuando el agente es un anticuerpo inmovilizado, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno descrito está siendo transportado por un vehículo adecuado. Ejemplos del portador incluyen microplacas, perlas (perlas magnéticas, perlas de Sepharosa, etc.), membranas de nitrocelulosa, y similares; sin embargo, no se limitan a ellos. Los expertos en la técnica pueden seleccionar portadores adecuados para inmovilizar los anticuerpos descritos. Los anticuerpos descritos o fragmentos de unión al antígeno pueden unirse a portadores usando métodos conocidos.

Los anticuerpos descritos o fragmentos de unión al antígeno comprendidos en los agentes pueden marcarse adecuadamente con un marcador enzimático, marcador radiactivo, marcador fluorescente, marcador de colorante, marcador de luminiscencia química, etc.

Los kits para uso en los métodos anteriormente mencionados de medición de oligómeros beta, o métodos para diagnosticar si un sujeto es o no un posible paciente con enfermedad de Alzheimer incluyen kits que comprenden agentes que comprenden un anticuerpo descrito o fragmento de unión a antígeno. Ejemplos preferibles de agentes que comprenden un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno descrito son los mencionados anteriormente. Los kits pueden comprender un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno descrito en una forma de polvo liofilizado. En este caso, los usuarios del kit disuelven el polvo de anticuerpo o fragmento de unión al antígeno con un disolvente adecuado. Los kits pueden comprender tal disolvente para disolver el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno. Los kits comprenden además una solución de dilución para diluir las soluciones de anticuerpo antes mencionadas.

Los kits pueden comprender, además de un agente que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno descrito, un reactivo similares como agente bloqueante, reactivo cromógeno, sustrato cromogénico, solución de terminación de reacción, solución de lavado, regulador, anticuerpo primario, anticuerpo secundario o similares, según sea necesario. Los expertos en la técnica pueden seleccionar un reactivo adecuado dependiendo del método de medición de oligómeros A beta. Por ejemplo, un kit de ELISA de sándwich que comprende una microplaca en la que el anticuerpo está inmovilizado puede comprender además un anticuerpo anti-A beta marcado, sustrato cromogénico, solución de terminación de reacción, solución de lavado, sellado de placa, etc. Una solución de anticuerpo descrita puede comprender además una microplaca en la que se inmoviliza un anticuerpo anti-A beta, sustrato cromogénico, solución de terminación de reacción, solución de lavado, sellado de placa, anticuerpo secundario marcado (si el anticuerpo descrito no está marcado), etc.

Los kits pueden comprender además una muestra estándar para preparar una curva de calibración del oligómero A beta. La muestra estándar puede ser una solución que contiene una concentración conocida del oligómero A beta. Los kits pueden comprender una solución diluyente para la dilución escalonada de la solución patrón. Alternativamente, puede incluirse polvo liofilizado de oligómeros A beta, y se puede incluir un disolvente para disolver el polvo liofilizado. Además, los kits pueden comprender una solución o un polvo de un monómero A beta, y los kits pueden preparar una solución estándar de oligómero A beta mediante la incubación de la solución de monómero A beta para polimerizar monómeros A beta.

Cuando los kits son para uso en métodos para diagnosticar si un sujeto es o no un posible paciente con enfermedad de Alzheimer, pueden comprender una muestra (un tejido cerebral, líquido cefalorraquídeo, sangre, plasma, etc.) recogida de un individuo sano como un control negativo, y una muestra recolectada de un paciente cerebral AD como un control positivo.

El kit puede incluir además otros materiales deseables desde un punto de vista comercial y de usuario, incluyendo reguladores, diluyentes, filtros, agujas, jeringas y documentos adjuntos incluyendo descripciones para uso (instrucciones, CD-ROM, etc.). Los agentes y los contenidos en el kit pueden incluirse en un contenedor con una etiqueta. Dicho contenedor incluye una botella, vial, tubo de ensayo, microtubo, etc.

Ejemplos

A continuación, la presente invención se describe específicamente con referencia a los Ejemplos, pero no se debe

interpretar que está limitada a los mismos.

Métodos

Preparación de antígenos

Un colorante fluorescente, 6-carboxitetrametilrodamina (6-TAMRA) (SIGMA) se unió químicamente al extremo N de un péptido sintético A beta 1-40 (Peptide Institute, Inc.) para producir una A beta modificada. Se preparó una muestra rica en oligómeros (oligómero A beta 1-40) copolimerizando el péptido A beta y sintético A beta 1-40 modificado. Es preferible ajustar las condiciones para que la intensidad de fluorescencia determinada por el ensayo ThT (Yamamoto N, et al: J Biol Chem, 282: 2646-2655, 2007), que se describe a continuación, sea un cuarto o menos la intensidad de fluorescencia en ausencia de un A beta modificado. Más específicamente, se prefiere que se mezclen 100 micro M de cada uno de los péptidos A beta modificados y del péptido A beta 1-40 sintético y se polimerizan durante 20 horas.

Preparación de hibridomas productores de anticuerpos

Se inmunizaron ratones BALB/c inyectando el antígeno preparado mediante el método descrito anteriormente en sus almohadillas para los pies o cavidades abdominales. A continuación, la inmunización de refuerzo se llevó a cabo seis veces. Los hibridomas se prepararon a partir de células de ganglios linfáticos inguinales o células de bazo por fusión con células Sp2/O-Ag14 usando polietilenglicol 1500.

Prueba ELISA (cribado primario)

Se añadieron sobrenadantes de cultivo de hibridoma a placas ELISA inmovilizadas con oligómeros A beta y se hicieron reaccionar. El desarrollo del color se llevó a cabo utilizando un anticuerpo IgG anti-ratón conjugado con HRP y una solución de TMB. Un oligómero beta utilizado en este método es A beta-40 (forma de HCl) después de una hora de incubación o antígenos extraídos anteriormente descritos del tetrámero A beta-1-42.

Análisis de transferencia de puntos, cribado secundario

Se llevó a cabo un análisis de transferencia de puntos para hibridomas que dieron resultado positivo para el cribado primario. En este análisis, 0.1 micro g/punto de tres tipos de A beta; A beta 1-40 (forma TFA) sintetizado como un monómero A beta, A beta 1-40 (forma de HCl) sintetizado después de 1 hora de incubación como un oligómero A beta, y A beta 1-42 sintetizado, se inmovilizaron sobre membrana de nitrocelulosa y se utilizaron. La membrana se bloqueó con regulador Tris que contenía 5% de leche baja en grasa y Tween-20 al 0.05%, y se hizo reaccionar con sobrenadantes de cultivo de hibridoma y se detectó usando un anticuerpo IgG anti-ratón conjugado con HRP y un kit de quimioluminiscencia (ECL).

Isotipificación de anticuerpos

La isotipificación de las inmunoglobulinas purificadas se llevó a cabo utilizando un kit de prueba de isotipo de anticuerpos monoclonales de ratón Serotec (Oxford, Reino Unido).

Identificación de secuencias de anticuerpos

Los ARN se purificaron a partir de hibridomas (1×10^6 células) producidos por el método descrito anteriormente usando Kit de ARN FastPure (TaKaRa, Japón). Utilizando los ARN como plantillas, los ADNc se sintetizaron usando 5' RACE System (Invitrogen, USA) y cebadores específicos para cadenas H o cadenas L de anticuerpos que se producen a partir de cada hibridoma. Las secuencias de cebador laterales 3' que se usaron para las síntesis de ADNc se muestran a continuación.

Cadena H (G1) mIGC1Rv: AAGGCTTACAACCACAATCCCT (SEQ ID NO: 2964)

Cadena H (G2a) mIGC2aRv: TGCTGGGCATTTGCATGGA (SEQ ID NO: 2965)

Cadena H (G2b) mIGC2bRv: TGGGCATTTGTGACACTCC (SEQ ID NO: 2966)

Cadena H (G3) mIGC3Rv: ACTGGGCTTGGGTATTCTAGG (SEQ ID NO: 2967)

Cadena L (kappa) mIKCNRv1: GTCCAACTGTTCAGGACGCCATTTTGTCGTT (SEQ ID NO: 2968)

Cadena L (lambda) mILCNRv1: TCCACAGTGTGACCTTCATGAGTGACC (SEQ ID NO: 2969)

Además, utilizando los ADNc, se amplificaron las regiones VH y VL por el método de PCR. Se muestran a continuación secuencias de cebador laterales de 3' específicas para cadenas H o cadenas L usadas para PCR.

Cadena H mIGCNRv: ACAGGGATCCAGAGTTCCA (SEQ ID NO: 2970)

Cadena L (kappa) mIKCNRv2: TAACTGCTCACTGGATGG (SEQ ID NO: 2971)

L cadena (lambda) mILCNRv2: AGTGTGGCCTTGTTAGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 2972)

Las síntesis de ADNc y la PCR se llevaron a cabo de acuerdo con el manual adjunto al producto, y los cebadores unidos al producto (AAP: GGCCACGCGTC-GACTAGTACGGGGGGGGGG (SEQ ID NO: 2973), AUAP: GGCCACGCGT-CGACTAGTAC (SEQ ID NO: 2974) fueron utilizados como cebadores laterales de 5'. Se utilizó Taq ADN polimerasa High Fidelity (Invitrogen, EE.UU.) para la PCR.

Los fragmentos de la región VH y VL amplificados por PCR se ligaron con vector lineal (pGEMTM-T Easy Vector (Promega, EE.UU.)) durante una hora y se transformaron en la cepa DH5alfa de E. coli. Las colonias formadas se cultivaron durante la noche en un medio de selección líquido y los plásmidos se purificaron usando el Sistema de Miniprep de Plásmido de Alta Pureza (MARIGEN BIOSCIENCES, USA). Las secuencias de anticuerpos se determinaron por análisis de secuencia génica usando el kit de secuencias de ciclos BigDye Terminator V3.1 (Applied Biosystems) y el Analizador de ADN 3730x1 (Applied Biosystems). Se usaron dos cebadores descritos a continuación para el análisis de secuencias.

SP6: CGCCAGGGTTTTCCCAGTCACGAC (SEQ ID NO: 2975)

M13Rv: TCACACAGGAAACAGCTATGAC (SEQ ID NO: 2976)

Anticuerpos de control

Se utilizó anticuerpo anti-A beta 6E10 como anticuerpo de control para comparar con los anticuerpos descritos. El anticuerpo anti-A beta 6E10 (Covance Immuno-Technologies, Dedham, MA) es un anticuerpo monoclonal de ratón que reconoce una secuencia en A beta1-16 como un epítopo, y no tiene selectividad frente al oligómero A beta (se une al monómero A beta).

ELISA competitivo

Se prepararon antígenos oligómeros A beta diluyendo el A beta 1-40 sintético (forma HCl) a 0.1 mg/ml con PBS e incubando a 37 grados C durante una hora. Se preparó un monómero A beta diluyendo el beta 1-40 sintético (forma TFA) a 0.1 mg/ml con PBS. En primer lugar, se inmovilizaron 400 ng/pozo de oligómero A en una inmunoplaca de 96 pozos y la placa se bloqueó con BSA. A continuación, los anticuerpos descritos o un anticuerpo anti-A beta de control (6E10) se mezclaron cada uno con monómero A beta diluido en serie o oligómero A beta en un intervalo de 100 pg/ml a 100 micro g/ml y se incubaron durante dos horas, luego se añadió a una inmunoplaca de 96 pozos y se incubó a temperatura ambiente durante diez minutos. Las capacidades de unión de cada anticuerpo frente al oligómero de A beta inmovilizado se detectaron haciéndolos reaccionar con anticuerpo de IgG anti-ratón conjugado con HRP y se visualizaron midiendo la absorbancia a 450 nm usando solución de TMB. En el presente método, se compararon como sustancia competitiva dos tipos de A beta 1-40 (monómero A beta 1-40 y oligómero A beta 1-40), que tienen la misma secuencia pero tienen diferentes estructura y caracteres de polimerización debido a su estructura. Por consiguiente, el método puede comparar la diferencia de unión de los anticuerpos derivados solamente de la existencia de una polimerización de A beta 1-40, y por lo tanto puede obtener resultados extremadamente fiables.

Análisis de afinidad con un oligómero A beta

El análisis se realizó mediante resonancia de plasmón superficial (SPR) utilizando Biacore 3000 (GE Healthcare Sciences). Se inmovilizó un oligómero beta sobre un chip de sensor (CM5) como un ligando y se usaron los anticuerpos descritos y el anticuerpo de control 6E10 como analito, se llevó a cabo un análisis cinético. El análisis se realizó en anticuerpos de analito a las siguientes cinco concentraciones: 1.25, 2.50, 5.00, 10.00 y 20.00 micro g/ml, y se calcularon la constante de velocidad de asociación (ka), la constante de velocidad de disociación (kd) y la constante de disociación (KD) utilizando el software BiaEvaluation. Se preparó un oligómero A beta usado en el análisis diluyendo el A beta 1-40 sintético (forma HCl) a 0.1 mg/ml con PBS e incubando a 37 grados C durante una hora.

Un ensayo de neurotoxicidad inducido por A beta.

Se sembró una célula de neuroblastoma humano (célula SH-SY5Y) en placas de 24 pozos a una densidad de 150.000 células/pozo, y se cultivó durante 24 horas en DMEM que contenía FBS al 10%. A continuación, se reemplazó el medio libre de suero que contenía 12.5 micro M A beta 1-42 en presencia o ausencia de anticuerpos y las células se cultivaron durante otras 24 horas. Para determinar la citotoxicidad inducida por A beta 1-42, los contenidos de LDH liberados en el medio a partir de células muertas se determinaron usando el kit CytoTox96 (fabricado por Promega).

Actividad de supresión de la formación de fibrillas A beta amiloides

Se incubó una solución de A beta 1-42 diluida a 12.5 micro M con medio de cultivo celular en presencia o ausencia de los anticuerpos descritos a 37 grados C durante 24 horas. A continuación, las soluciones se mezclaron con solución de Thioflavin T (ThT) (5 micro M ThT, 50 mM Glicina-NaOH, pH 8.5), se determinó la intensidad de fluorescencia ThT, que está correlacionada con los contenidos de A beta beta-amiloide, se determinaron usando espectrofotómetro de fluorescencia (RF-5300PC, Shimadzu Co., Kyoto, Japón). Las longitudes de onda de excitación y emisión se fijaron en 446 nm y 490 nm, respectivamente. La intensidad de fluorescencia se midió inmediatamente después de que se

preparó la mezcla.

Inmunotransferencia

Se usaron homogeneizados cerebrales de ratones Tg2576 o de tipo salvaje para el ensayo de unión a APP. Los homogeneizados se sometieron a electroforesis en gel de NuPAGE Tris-Glicina 4-12% y se transfirieron a una membrana de PVDF. La membrana se hizo reaccionar a cada anticuerpo después de bloquear mediante un reactivo de bloqueo de PVDF (TOYOBO). La capacidad de unión se detectó mediante un anticuerpo anti-IgG de ratón conjugado con HRP y un regente quimioluminiscente (Immobilon Western, Millipore).

Resultado

Selección de anticuerpos anti-Oligómero A betas

Se inmunizaron 46 ratones con un antígeno de oligómero de A beta 1-40 y se aislaron ganglios linfáticos inguinales o bazo de cada ratón. Las células derivadas de cada órgano se fusionaron con mieloma (Sp2/0-AgI4) y se distribuyeron en siete placas de placa de 96 pozos por ratón y se cultivaron. Los hibridomas que producen los anticuerpos de interés se seleccionaron añadiendo sobrenadante de cultura de la placa de 96 pozos sobre placas ELISA inmovilizadas con oligómero A beta y haciéndolas para el análisis. Como resultado, se seleccionaron 507 células positivas de 30.912 pozos ((46 ratones) x (7 placas) x (96 pozos)).

El cribado por ELISA antes descrito también selecciona anticuerpos que no se unen específicamente a un oligómero A beta (anticuerpos que se unen a una placa ELISA distinta del oligómero A beta). Mediante la realización de un análisis por transferencia de puntos, estos anticuerpos no específicos pueden ser excluidos. En consecuencia, se realizó un análisis por transferencia de puntos utilizando células positivas para ELISA. Para el análisis por transferencia de puntos, se excluyeron dos tipos de oligómeros y un monómero A beta y se excluyeron los anticuerpos no específicos (no se incluyeron los anticuerpos que no se unen al oligómero A beta marcado), así se confirmó la especificidad frente al oligómero A beta (ausencia de unión a un monómero A beta). Como resultado, se seleccionaron 145 anticuerpos positivos entre 507 células ELISA positivas (figura 1).

Identificación de secuencias de anticuerpos

Las secuencias de regiones variables se analizaron mediante el método mencionado anteriormente, para 145 anticuerpos seleccionados mediante el análisis de transferencia de puntos anterior. Como resultado, se obtuvieron las siguientes secuencias de nucleótidos de regiones que comprenden CDR1, CDR2 y CDR3 de VH:

SEQ ID NO: 1 (IR-001), SEQ ID NO: 17 (IR-002), SEQ ID NO: 33 (IR-004), SEQ ID NO: 49 (IR-005), SEQ ID NO: 65 (IR-006), SEQ ID NO: 81 (IR-007), SEQ ID NO: 97 (IR-008), SEQ ID NO: 113 (IR-011), SEQ ID NO: 129 (IR-012), SEQ ID NO: 145 (IR-013), SEQ ID NO: 161 (IR-014), SEQ ID NO: 177 (IR-015), SEQ ID NO: 193 (IR-017), SEQ ID NO: 209 (IR-020), SEQ ID NO: 225 (IR-021), SEQ ID NO: 241 (IR-022), SEQ ID NO: 257 (IR-023), SEQ ID NO: 273 (IR-024), SEQ ID NO: 289 (IR-025), SEQ ID NO: 305 (IR-026), SEQ ID NO: 321 (IR-027), SEQ ID NO: 337 (IR-028), SEQ ID NO: 353 (IR-029), SEQ ID NO: 369 (IR-030), SEQ ID NO: 385 (IR-031), SEQ ID NO: 401 (IR-032), SEQ ID NO: 417 (IR-033), SEQ ID NO: 433 (IR-034), SEQ ID NO: 449 (IR-035), SEQ ID NO: 465 (IR-036), SEQ ID NO: 481 (IR-037), SEQ ID NO: 497 (IR-038), SEQ ID NO: 513 (IR-039), SEQ ID NO: 529 (IR-040), SEQ ID NO: 545 (IR-041), SEQ ID NO: 561 (IR-043), SEQ ID NO: 577 (IR-044), SEQ ID NO: 593 (IR-045), SEQ ID NO: 609 (IR-046), SEQ ID NO: 625 (IR-048), SEQ ID NO: 641 (IR-049), SEQ ID NO: 657 (IR-050), SEQ ID NO: 673 (IR-051), SEQ ID NO: 689 (IR-052), SEQ ID NO: 705 (IR-053), SEQ ID NO: 721 (IR-054), SEQ ID NO: 737 (IR-055), SEQ ID NO: 753 (IR-056), SEQ ID NO: 769 (IR-057), SEQ ID NO: 785 (IR-058), SEQ ID NO: 801 (IR-059), SEQ ID NO: 817 (IR-060), SEQ ID NO: 833 (IR-061), SEQ ID NO: 849 (IR-062), SEQ ID NO: 865 (IR-063), SEQ ID NO: 881 (IR-064), SEQ ID NO: 897 (IR-065), SEQ ID NO: 913 (IR-066), SEQ ID NO: 929 (IR-067), SEQ ID NO: 945 (IR-068), SEQ ID NO: 961 (IR-069), SEQ ID NO: 977 (IR-070), SEQ ID NO: 993 (IR-071), SEQ ID NO: 1009 (IR-072), SEQ ID NO: 1025 (IR-073), SEQ ID NO: 1041 (IR-074), SEQ ID NO: 1057 (IR-075), SEQ ID NO: 1073 (IR-076), SEQ ID NO: 1089 (IR-077), SEQ ID NO: 1105 (IR-078), SEQ ID NO: 1121 (IR-079), SEQ ID NO: 1137 (IR-080), SEQ ID NO: 1153 (IR-081), SEQ ID NO: 1169 (IR-082), SEQ ID NO: 1185 (IR-083), SEQ ID NO: 1201 (IR-084), SEQ ID NO: 1217 (IR-085), SEQ ID NO: 1233 (IR-086), SEQ ID NO: 1249 (IR-087), SEQ ID NO: 1265 (IR-088), SEQ ID NO: 1281 (IR-089), SEQ ID NO: 1297 (IR-090), SEQ ID NO: 1313 (IR-092), SEQ ID NO: 1329 (IR-093), SEQ ID NO: 1345 (IR-094), SEQ ID NO: 1361 (IR-095), SEQ ID NO: 1377 (IR-097), SEQ ID NO: 1393 (IR-098), SEQ ID NO: 1409 (IR-100), SEQ ID NO: 1425 (IR-101), SEQ ID NO: 1441 (IR-102), SEQ ID NO: 1457 (IR-104), SEQ ID NO: 1473 (IR-105), SEQ ID NO: 1489 (IR-106), SEQ ID NO: 1505 (IR-107), SEQ ID NO: 1521 (IR-108), SEQ ID NO: 1537 (IR-109), SEQ ID NO: 1553 (IR-110), SEQ ID NO: 1569 (IR-112), SEQ ID NO: 1585 (IR-114), SEQIDNO: 1601 (IR-115), SEQ ID NO: 1617 (IR-116), SEQID NO: 1633 (IR-117), SEQIDNO: 1649 (IR-118), SEQ ID NO: 1665 (IR-119), SEQ ID NO: 1681 (IR-120), SEQ ID NO: 1697 (IR-121), SEQ ID NO: 1713 (IR-122), SEQ ID NO: 1729 (IR-123), SEQ ID NO: 1745 (IR-124), SEQ ID NO: 1761 (IR-125), SEQ ID NO: 1777 (IR-126), SEQ ID NO: 1793 (IR-127), SEQ ID NO: 1809 (IR-128), SEQ ID NO: 1825 (IR-129), SEQ ID NO: 1841 (IR-131), SEQ ID NO: 1857 (IR-132), SEQ ID NO: 1873 (IR-133), SEQ ID NO: 1889 (IR-134), SEQ ID NO: 1905 (IR-135), SEQ ID NO: 1921 (IR-136), SEQ ID NO: 1937 (IR-137), SEQ ID NO: 1953 (IR-138), SEQ ID NO: 1969 (IR-139), SEQ ID NO: 1985 (IR-140), SEQ ID NO: 2001 (IR-141), SEQ ID NO: 2017 (IR-142), SEQ ID NO: 2033 (IR-143), SEQ ID NO: 2049 (IR-144), SEQ ID NO: 2065 (IR-145), SEQ ID NO: 2081 (IR-146), SEQ ID NO: 2097 (IR-147),

SEQ ID NO: 2113 (IR-149), SEQ ID NO: 2129 (IR-150), SEQ ID NO: 2145 (IR-151), SEQ ID NO: 2161 (IR-152), SEQ ID NO: 2177 (IR-153), SEQ ID NO: 2193 (IR-154), SEQ ID NO: 2209 (IR-155), SEQ ID NO: 2225 (IR-156), SEQ ID NO: 2241 (IR-157), SEQ ID NO: 2257 (IR-158), SEQ ID NO: 2273 (IR-159), SEQ ID NO: 2861 (IR-160), y SEQ ID NO: 2877 (IR-161). A partir de la secuencia de nucleótidos anterior, se obtuvieron las siguientes secuencias de aminoácidos:

SEQ ID NO: 2 (IR-001), SEQ ID NO: 18 (IR-002), SEQ ID NO: 34 (IR-004), SEQ ID NO: 50 (IR-005), SEQ ID NO: 66 (IR-006), SEQ ID NO: 82 (IR-007), SEQ ID NO: 98 (IR-008), SEQ ID NO: 114 (IR-011), SEQ ID NO: 130 (IR-012), SEQ ID NO: 146 (IR-013), SEQ ID NO: 162 (IR-014), SEQ ID NO: 178 (IR-015), SEQ ID NO: 194 (IR-017), SEQ ID NO: 210 (IR-020), SEQID NO: 226 (IR-021), SEQID NO: 242 (IR-022), SEQ ID NO: 258 (IR-023), SEQ ID NO: 274 (IR-024), SEQ ID NO: 290 (IR-025), SEQ ID NO: 306 (IR-026), SEQ ID NO: 322 (IR-027), SEQ ID NO: 338 (IR-028), SEQ ID NO: 354 (IR-029), SEQ ID NO: 370 (IR-030), SEQ ID NO: 386 (IR-031), SEQ ID NO: 402 (IR-032), SEQ ID NO: 418 (IR-033), SEQ ID NO: 434 (IR-034), SEQ ID NO: 450 (IR-035), SEQ ID NO: 466 (IR-036), SEQ ID NO: 482 (IR-037), SEQ ID NO: 498 (IR-038), SEQ ID NO: 514 (IR-039), SEQ ID NO: 530 (IR-040), SEQ ID NO: 546 (IR-041), SEQ ID NO: 562 (IR-043), SEQ ID NO: 578 (IR-044), SEQ ID NO: 594 (IR-045), SEQ ID NO: 610 (IR-046), SEQ ID NO: 626 (IR-048), SEQ ID NO: 642 (IR-049), SEQ ID NO: 658 (IR-050), SEQ ID NO: 674 (IR-051), SEQ ID NO: 690 (IR-052), SEQ ID NO: 706 (IR-053), SEQ ID NO: 722 (IR-054), SEQ ID NO: 738 (IR-055), SEQ ID NO: 754 (IR-056), SEQ ID NO: 770 (IR-057), SEQ ID NO: 786 (IR-058), SEQ ID NO: 802 (IR-059), SEQ ID NO: 818 (IR-060), SEQ ID NO: 834 (IR-061), SEQ ID NO: 850 (IR-062), SEQ ID NO: 866 (IR-063), SEQ ID NO: 882 (IR-064), SEQ ID NO: 898 (IR-065), SEQ ID NO: 914 (IR-066), SEQ ID NO: 930 (IR-067), SEQ ID NO: 946 (IR-068), SEQ ID NO: 962 (IR-069), SEQ ID NO: 978 (IR-070), SEQ ID NO: 994 (IR-071), SEQ ID NO: 1010 (IR-072), SEQ ID NO: 1026 (IR-073), SEQ ID NO: 1042 (IR-074), SEQ ID NO: 1058 (IR-075), SEQ ID NO: 1074 (IR-076), SEQ ID NO: 1090 (IR-077), SEQ ID NO: 1106 (IR-078), SEQ ID NO: 1122 (IR-079), SEQ ID NO: 1138 (IR-080), SEQ ID NO: 1154 (IR-081), SEQ ID NO: 1170 (IR-082), SEQ ID NO: 1186 (IR-083), SEQ ID NO: 1202 (IR-084), SEQ ID NO: 1218 (IR-085), SEQ ID NO: 1234 (IR-086), SEQ ID NO: 1250 (IR-087), SEQ ID NO: 1266 (IR-088), SEQ ID NO: 1282 (IR-089), SEQ ID NO: 1298 (IR-090), SEQ ID NO: 1314 (IR-092), SEQ ID NO: 1330 (IR-093), SEQ ID NO: 1346 (IR-094), SEQ ID NO: 1362 (IR-095), SEQ ID NO: 1378 (IR-097), SEQ ID NO: 1394 (IR-098), SEQ ID NO: 1410 (IR-100), SEQ ID NO: 1426 (IR-101), SEQ ID NO: 1442 (IR-102), SEQ ID NO: 1458 (IR-104), SEQ ID NO: 1474 (IR-105), SEQ ID NO: 1490 (IR-106), SEQ ID NO: 1506 (IR-107), SEQ ID NO: 1522 (IR-108), SEQ ID NO: 1538 (IR-109), SEQ ID NO: 1554 (IR-110), SEQ ID NO: 1570 (IR-112), SEQ ID NO: 1586 (IR-114), SEQ ID NO: 1602 (IR-115), SEQ ID NO: 1618 (IR-116), SEQ ID NO: 1634 (IR-117), SEQ ID NO: 1650 (IR-118), SEQ ID NO: 1666 (IR-119), SEQ ID NO: 1682 (IR-120), SEQ ID NO: 1698 (IR-121), SEQ ID NO: 1714 (IR-122), SEQ ID NO: 1730 (IR-123), SEQ ID NO: 1746 (IR-124), SEQ ID NO: 1762 (IR-125), SEQ ID NO: 1778 (IR-126), SEQ ID NO: 1794 (IR-127), SEQ ID NO: 1810 (IR-128), SEQ ID NO: 1826 (IR-129), SEQ ID NO: 1842 (IR-131), SEQ ID NO: 1858 (IR-132), SEQ ID NO: 1874 (IR-133), SEQ ID NO: 1890 (IR-134), SEQ ID NO: 1906 (IR-135), SEQ ID NO: 1922 (IR-136), SEQ ID NO: 1938 (IR-137), SEQ ID NO: 1954 (IR-138), SEQ ID NO: 1970 (IR-139), SEQ ID NO: 1986 (IR-140), SEQ ID NO: 2002 (IR-141), SEQ ID NO: 2018 (IR-142), SEQ ID NO: 2034 (IR-143), SEQ ID NO: 2050 (IR-144), SEQID NO: 2066 (IR-145), SEQ ID NO: 2082 (IR-146), SEQ ID NO: 2098 (IR-147), SEQ ID NO: 2114 (IR-149), SEQ ID NO: 2130 (IR-150), SEQ ID NO: 2146 (IR-151), SEQ ID NO: 2162 (IR-152), SEQ ID NO: 2178 (IR-153), SEQ ID NO: 2194 (IR-154), SEQ ID NO: 2210 (IR-155), SEQ ID NO: 2226 (IR-156), SEQ ID NO: 2242 (IR-157), SEQ ID NO: 2258 (IR-158), SEQ ID NO: 2274 (IR-159), SEQ ID NO: 2862 (IR-160), y SEQ ID NO: 2878 (IR-161).

Además, se obtuvieron las siguientes secuencias de nucleótidos de regiones que comprendían CDR1, CDR2 y CDR3 de VL:

SEQ ID NO: 3 (IR-001), SEQ ID NO: 19 (IR-002), SEQ ID NO: 35 (IR-004), SEQ ID NO: 51 (IR-005), SEQ ID NO: 67 (IR-006), SEQ ID NO: 83 (IR-007), SEQ ID NO: 99 (IR-008), SEQ ID NO: 115 (IR-011), SEQ ID NO: 131 (IR-012), SEQ ID NO: 147 (IR-013), SEQ ID NO: 163 (IR-014), SEQ ID NO: 179 (IR-015), SEQ ID NO: 195 (IR-017), SEQ ID NO: 211 (IR-020), SEQ ID NO: 227 (IR-021), SEQ ID NO: 243 (IR-022), SEQ ID NO: 259 (IR-023), SEQ ID NO: 275 (IR-024), SEQ ID NO: 291 (IR-025), SEQ ID NO: 307 (IR-026), SEQ ID NO: 323 (IR-027), SEQ ID NO: 339 (IR-028), SEQ ID NO: 355 (IR-029), SEQ ID NO: 371 (IR-030), SEQ ID NO: 387 (IR-031), SEQ ID NO: 403 (IR-032), SEQ ID NO: 419 (IR-033), SEQ ID NO: 435 (IR-034), SEQ ID NO: 451 (IR-035), SEQ ID NO: 467 (IR-036), SEQ ID NO: 483 (IR-037), SEQ ID NO: 499 (IR-038), SEQ ID NO: 515 (IR-039), SEQ ID NO: 531 (IR-040), SEQ ID NO: 547 (IR-041), SEQ ID NO: 563 (IR-043), SEQ ID NO: 579 (IR-044), SEQ ID NO: 595 (IR-045), SEQ ID NO: 611 (IR-046), SEQ ID NO: 627 (IR-048), SEQ ID NO: 643 (IR-049), SEQ ID NO: 659 (IR-050), SEQ ID NO: 675 (IR-051), SEQ ID NO: 691 (IR-052), SEQ ID NO: 707 (IR-053), SEQ ID NO: 723 (IR-054), SEQ ID NO: 739 (IR-055), SEQ ID NO: 755 (IR-056), SEQ ID NO: 771 (IR-057), SEQ ID NO: 787 (IR-058), SEQ ID NO: 803 (IR-059), SEQ ID NO: 819 (IR-060), SEQ D NO: 835 (IR-061), SEQ ID NO: 851 (IR-062), SEQ ID NO: 867 (IR-063), SEQ ID NO: 883 (IR-064), SEQ ID NO: 899 (IR-065), SEQ ID NO: 915 (IR-066), SEQ ID NO: 931 (IR-067), SEQ ID NO: 947 (IR-068), SEQ ID NO: 963 (IR-069), SEQ ID NO: 979 (IR-070), SEQ ID NO: 995 (IR-071), SEQ ID NO: 1011 (IR-072), SEQ ID NO: 1027 (IR-073), SEQ ID NO: 1043 (IR-074), SEQ ID NO: 1059 (IR-075), SEQ ID NO: 1075 (IR-076), SEQ ID NO: 1091 (IR-077), SEQ ID NO: 1107 (IR-078), SEQ ID NO: 1123 (IR-079), SEQ ID NO: 1139 (IR-080), SEQ ID NO: 1155 (IR-081), SEQ ID NO: 1171 (IR-082), SEQ ID NO: 1187 (IR-083), SEQ ID NO: 1203 (IR-084), SEQ ID NO: 1219 (IR-085), SEQ ID NO: 1235 (IR-086), SEQ ID NO: 1251 (IR-087), SEQ ID NO: 1267 (IR-088), SEQ ID NO: 1283 (IR-089), SEQ ID NO: 1299 (IR-090), SEQ ID NO: 1315 (IR-092), SEQ ID NO: 1331 (IR-093), SEQ ID NO: 1347 (IR-094), SEQ ID NO: 1363 (IR-095), SEQ ID NO: 1379 (IR-097), SEQ ID NO: 1395 (IR-098), SEQ ID NO: 1411 (IR-100), SEQ ID NO: 1427 (IR-101), SEQID NO:

1443 (IR-102), SEQ ID NO: 1459 (IR-104), SEQ ID NO: 1475 (IR-105), SEQ ID NO: 1491 (IR-106), SEQ ID NO: 1507 (IR-107), SEQ ID NO: 1523 (IR-108), SEQ ID NO: 1539 (IR-109), SEQ ID NO: 1555 (IR-110), SEQ ID NO: 1571 (IR-112), SEQ ID NO: 1587 (IR-114), SEQIDNO: 1603 (IR-115), SEQ ID NO: 1619 (IR-116), SEQ ID NO: 1635 (IR-117), SEQIDNO: 1651 (IR-118), SEQ ID NO: 1667 (IR-119), SEQ ID NO: 1683 (IR-120), SEQ ID NO: 1699 (IR-121), SEQ ID NO: 1715 (IR-122), SEQ ID NO: 1731 (IR-123), SEQ ID NO: 1747 (IR-124), SEQ ID NO: 1763 (IR-125), SEQ ID NO: 1779 (IR-126), SEQ ID NO: 1795 (IR-127), SEQ ID NO: 1811 (IR-128), SEQ ID NO: 1827 (IR-129), SEQ ID NO: 1843 (IR-131), SEQ ID NO: 1859 (IR-132), SEQ ID NO: 1875 (IR-133), SEQ ID NO: 1891 (IR-134), SEQ ID NO: 1907 (IR-135), SEQ ID NO: 1923 (IR-136), SEQ ID NO: 1939 (IR-137), SEQ ID NO: 1955 (IR-138), SEQ ID NO: 1971 (IR-139), SEQ ID NO: 1987 (IR-140), SEQ ID NO: 2003 (IR-141), SEQ ID NO: 2019 (IR-142), SEQ ID NO: 2035 (IR-143), SEQ ID NO: 2051 (IR-144), SEQ ID NO: 2067 (IR-145), SEQ ID NO: 2083 (IR-146), SEQ ID NO: 2099 (IR-147), SEQ ID NO: 2115 (IR-149), SEQ ID NO: 2131 (IR-150), SEQ ID NO: 2147 (IR-151), SEQ ID NO: 2163 (IR-152), SEQ ID NO: 2179 (IR-153), SEQ ID NO: 2195 (IR-154), SEQ ID NO: 2211 (IR-155), SEQ ID NO: 2227 (IR-156), SEQ ID NO: 2243 (IR-157), SEQ ID NO: 2259 (IR-158), SEQ ID NO: 2275 (IR-159), SEQ ID NO: 2863 (IR-160), y SEQ ID NO: 2879 (IR-161). A partir de la secuencia de nucleótidos anterior, se obtuvieron las siguientes secuencias de aminoácidos:

SEQ ID NO: 4 (IR-001), SEQ ID NO: 20 (IR-002), SEQ ID NO: 36 (IR-004), SEQ ID NO: 52 (IR-005), SEQ ID NO: 68 (IR-006), SEQ ID NO: 84 (IR-007), SEQ ID NO: 100 (IR-008), SEQ ID NO: 116 (IR-011), SEQ ID NO: 132 (IR-012), SEQ ID NO: 148 (IR-013), SEQ ID NO: 164 (IR-014), SEQ ID NO: 180 (IR-015), SEQ ID NO: 196 (IR-017), SEQ ID NO: 212 (IR-020), SEQ ID NO: 228 (IR-021), SEQ ID NO: 244 (IR-022), SEQ ID NO: 260 (IR-023), SEQ ID NO: 276 (IR-024), SEQ ID NO: 292 (IR-025), SEQ ID NO: 308 (IR-026), SEQ ID NO: 324 (IR-027), SEQ ID NO: 340 (IR-028), SEQ ID NO: 356 (IR-029), SEQ ID NO: 372 (IR-030), SEQ ID NO: 388 (IR-031), SEQ ID NO: 404 (IR-032), SEQ ID NO: 420 (IR-033), SEQ ID NO: 436 (IR-034), SEQ ID NO: 452 (IR-035), SEQ ID NO: 468 (IR-036), SEQ ID NO: 484 (IR-037), SEQ ID NO: 500 (IR-038), SEQ ID NO: 516 (IR-039), SEQ ID NO: 532 (IR-040), SEQ ID NO: 548 (IR-041), SEQ ID NO: 564 (IR-043), SEQ ID NO: 580 (IR-044), SEQ ID NO: 596 (IR-045), SEQ ID NO: 612 (IR-046), SEQ ID NO: 628 (IR-048), SEQ ID NO: 644 (IR-049), SEQ ID NO: 660 (IR-050), SEQ ID NO: 676 (IR-051), SEQ ID NO: 692 (IR-052), SEQ ID NO: 708 (IR-053), SEQ ID NO: 724 (IR-054), SEQ ID NO: 740 (IR-055), SEQ ID NO: 756 (IR-056), SEQ ID NO: 772 (IR-057), SEQ ID NO: 788 (IR-058), SEQ ID NO: 804 (IR-059), SEQ ID NO: 820 (IR-060), SEQ ID NO: 836 (IR-061), SEQID NO: 852 (IR-062), SEQID NO: 868 (IR-063), SEQ ID NO: 884 (IR-064), SEQ ID NO: 900 (IR-065), SEQ ID NO: 916 (IR-066), SEQ ID NO: 932 (IR-067), SEQ ID NO: 948 (IR-068), SEQ ID NO: 964 (IR-069), SEQ ID NO: 980 (IR-070), SEQ ID NO: 996 (IR-071), SEQ ID NO: 1012 (IR-072), SEQ ID NO: 1028 (IR-073), SEQ ID NO: 1044 (IR-074), SEQ ID NO: 1060 (IR-075), SEQ ID NO: 1076 (IR-076), SEQ ID NO: 1092 (IR-077), SEQ ID NO: 1108 (IR-078), SEQ ID NO: 1124 (IR-079), SEQ ID NO: 1140 (IR-080), SEQ ID NO: 1156 (IR-081), SEQ ID NO: 1172 (IR-082), SEQ ID NO: 1188 (IR-083), SEQ ID NO: 1204 (IR-084), SEQ ID NO: 1220 (IR-085), SEQ ID NO: 1236 (IR-086), SEQ ID NO: 1252 (IR-087), SEQ ID NO: 1268 (IR-088), SEQ ID NO: 1284 (IR-089), SEQ ID NO: 1300 (IR-090), SEQ ID NO: 1316 (IR-092), SEQ ID NO: 1332 (IR-093), SEQ ID NO: 1348 (IR-094), SEQ ID NO: 1364 (IR-095), SEQ ID NO: 1380 (IR-097), SEQ ID NO: 1396 (IR-098), SEQ ID NO: 1412 (IR-100), SEQ ID NO: 1428 (IR-101), SEQ ID NO: 1444 (IR-102), SEQ ID NO: 1460 (IR-104), SEQ ID NO: 1476 (IR-105), SEQ ID NO: 1492 (IR-106), SEQ ID NO: 1508 (IR-107), SEQ ID NO: 1524 (IR-108), SEQ ID NO: 1540 (IR-109), SEQ ID NO: 1556 (IR-110), SEQ ID NO: 1572 (IR-112), SEQ ID NO: 1588 (IR-114), SEQ ID NO: 1604 (IR-115), SEQ ID NO: 1620 (IR-116), SEQ ID NO: 1636 (IR-117), SEQIDNO: 1652 (IR-118), SEQ ID NO: 1668 (IR-119), SEQ ID NO: 1684 (IR-120), SEQ ID NO: 1700 (IR-121), SEQ ID NO: 1716 (IR-122), SEQ ID NO: 1732 (IR-123), SEQ ID NO: 1748 (IR-124), SEQ ID NO: 1764 (IR-125), SEQ ID NO: 1780 (IR-126), SEQ ID NO: 1796 (IR-127), SEQ ID NO: 1812 (IR-128), SEQ ID NO: 1828 (IR-129), SEQ ID NO: 1844 (IR-131), SEQ ID NO: 1860 (IR-132), SEQ ID NO: 1876 (IR-133), SEQ ID NO: 1892 (IR-134), SEQ ID NO: 1908 (IR-135), SEQ ID NO: 1924 (IR-136), SEQ ID NO: 1940 (IR-137), SEQ ID NO: 1956 (IR-138), SEQ ID NO: 1972 (IR-139), SEQ ID NO: 1988 (IR-140), SEQ ID NO: 2004 (IR-141), SEQ ID NO: 2020 (IR-142), SEQ ID NO: 2036 (IR-143), SEQ ID NO: 2052 (IR-144), SEQ ID NO: 2068 (IR-145), SEQ ID NO: 2084 (IR-146), SEQ ID NO: 2100 (IR-147), SEQ ID NO: 2116 (IR-149), SEQ ID NO: 2132 (IR-150), SEQ ID NO: 2148 (IR-151), SEQ ID NO: 2164 (IR-152), SEQ ID NO: 2180 (IR-153), SEQ ID NO: 2196 (IR-154), SEQ ID NO: 2212 (IR-155), SEQ ID NO: 2228 (IR-156), SEQ ID NO: 2244 (IR-157), SEQ ID NO: 2260 (IR-158), SEQ ID NO: 2276 (IR-159), SEQ ID NO: 2864 (IR-160), y SEQ ID NO: 2880(IR-161).

Las secuencias de CDR se determinaron a partir de las secuencias de aminoácidos, basándose en la definición de Kabat (Kabat, Elvin A., Sequences of proteins of immunological interest 5th ed., National Institutes of Health, 1991). Las secuencias CDR de los anticuerpos se muestran en la Tabla 1. En la Tabla 1, "Nombre" muestra el nombre de cada anticuerpo, "clase" muestra la subclase IgG de cada anticuerpo, "cadena" muestra si la cadena es una cadena H o L , y "(na)" significa "ácido nucleico".

[Tabla 1-1]

Nombre	clase	cadena	CDR1	SEQ ID NO	SEQ ID NO (nt)	CDR2	SEQ ID NO	SEQ ID NO (nt)	CDR3	SEQ ID NO	SEQ ID NO (nt)
IR-001	2b	H	SYGVH	6	5	VIWSGGSTDYNAAFIS	8	7	KTSPEGGFAY	10	9
		L	KSSQSLLNSRTRKNYLA	12	11	WASTRES	14	13	KQSYNLYT	16	15
IR-002	1	H	SYGMS	22	21	TISSGGSYTYYPDSVKG	24	23	STMIATGTFAY	26	25
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	28	27	KVSNRFS	30	29	FQGSHVPWT	32	31
IR-004	2b	H	TSGMGVS	38	37	HIYWDDDKRYNPSLKS	40	39	YYGSSPFDY	42	41
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	44	43	KVSNRFS	46	45	SQSTHVPLT	48	47
IR-005	2b	H	TSGMGVS	54	53	HIYWDDDKRYNPSLKS	56	55	LRAGFAY	58	57
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	60	59	KVSNRFS	62	61	FQGSHVPLT	64	63
IR-006	2b	H	TSGMGVS	70	69	HIYWDDDKRYNPSLKS	72	71	YGSSFAY	74	73
		L	KSSQSLLNSRTRKNYLA	76	75	WASTRES	78	77	KQSYNLYT	80	79
IR-007	2a	H	TSGMGVS	86	85	HIYWDDDKRYNPSLKS	88	87	RGLLRRDAMDY	90	89
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	92	91	KVSNRFS	94	93	FQGSHVPLT	96	95
IR-008	2a	H	TSGMGVG	102	101	HIWWDDDKYYNPSLKS	104	103	RALYGNLDYFDY	106	105
		L	KSSQSLLNSRTRKNYLA	108	107	WASTRES	110	109	KQSYNLYT	112	111
IR-011	2b	H	SFGMH	118	117	YISSGSSTIYYADTVKG	120	119	SEVRRGAMDY	122	121
		L	KSSQSLLNSRTRKNYLA	124	123	WASTRES	126	125	KQSYNLYT	128	127
IR-012	2a	H	TSGMGVG	134	133	HIWWDDDKYYNPSLKS	136	135	RALYDYDYFDY	138	137
		L	KSSQSLLNSRTRKNYLA	140	139	WASTRES	142	141	KQSYNLYT	144	143
IR-013	2b	H	TSGMGVG	150	149	HIWWDDDKYYNPSLKS	152	151	GITTRYYTMDY	154	153
		L	KSSQSLLNSRTRKNYLA	156	155	WASTRES	158	157	KQSYNLYT	160	159
IR-014	2a	H	TSGMGVG	166	165	HIWWDDDKYYNPSLKS	168	167	RGLYDYDRFAY	170	169
		L	RSSQGIVHSTGNTYLE	172	171	KVSNRFS	174	173	FQGSHVPLT	176	175
IR-015	2a	H	TSGMGVG	182	181	HIWWDDDKYYNPSLKS	184	183	GITTRYYTMDY	186	185
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	188	187	KVSNRFS	190	189	FQGSHVPLT	192	191
IR-017	2a	H	TSGMGVS	198	197	HIYWDDDKRYNPSLKS	200	199	YGSSFAY	202	201
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	204	203	KVSNRFS	206	205	FQGSHVPLT	208	207
IR-020	2b	H	TSGMGVS	214	213	HIYWDDDKRYNPSLKS	216	215	KGVYYDYDYGFAY	218	217
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	220	219	KVSNRFS	222	221	FQGSHVPLT	224	223
IR-021	2b	H	TSGMGVG	230	229	HIWWDDDKYYNPSLKS	232	231	RALYYYGDYFDY	234	233
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	236	235	KVSNRFS	238	237	FQGSHVPLT	240	239
IR-022	2a	H	TSGMGVG	246	245	HIWWDDDKYYNPSLKS	248	247	RGMITTDAMDY	250	249
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	252	251	KVSNRFS	254	253	FQGSHVPPT	256	255
IR-023	2b	H	TSGMGVS	262	261	HIYWDDDKRYNPSLKS	264	263	YGRGFAY	266	265
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	268	267	KVSNRFS	270	269	FQGSHVPLT	272	271
IR-024	2a	H	SYAMS	278	277	TISSGGSYTYYPDSVKG	280	279	QHWDGFAY	282	281
		L	KSSQSLLNSRTRKNYLA	284	283	WASTRES	286	285	KQSYNLPT	288	287
IR-025	2a	H	TSGMGVG	294	293	HIWWDDKYYNPSLKS	296	295	RALYDYDAMDY	298	297
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	300	299	KVSNRFS	302	301	FQGSHVPPT	304	303
IR-026	2b	H	SFGMH	310	309	YISSGSSTIYYADTVKG	312	311	SAYYGNHFDY	314	313
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	316	315	KVSNRFS	318	317	FQGSHVPRT	320	319
IR-027	2b	H	SFGMH	326	325	YISSGSSTIYYADTVKG	328	327	GYRYDEGFAY	330	329
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	332	331	KVSNRFS	334	333	FQGSHVPPT	336	335
IR-028	2b	H	SFGMH	342	341	YISSGSSTIYYADTVKG	344	343	TGTGAMDY	346	345
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	348	347	KVSNRFS	350	349	SQSTHVPPT	352	351
IR-029	2b	H	TSGMGVS	358	357	HIYWDDDKRYNPSLKS	360	359	RGLKKDYFDY	362	361
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	364	363	KVSNRFS	366	365	FQGSHVPLT	368	367
IR-030	1	H	SFGMH	374	373	YISSGSSTIYYADTVKG	376	375	SAYYGNHFDY	378	377
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	380	379	KVSNRFS	382	381	FQGSHVPRT	384	383
IR-031	2a	H	TSGMGVS	390	389	HIYWDDDKRYNPSLKS	392	391	LYGNIAY	394	393
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	396	395	KVSNRFS	398	397	FQGSHVPLT	400	399
IR-032	2b	H	TSGMGVG	406	405	HIWWDDVKRYNPALKS	408	407	IGRFTGNFDV	410	409
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	412	411	KVSNRSS	414	413	SQSTHVPPT	416	415
IR-033	2b	H	SYWIE	422	421	DILPGIGTTNYNEKFKG	424	423	TGPYDY	426	425
		L	KSSQSLLYSNGKTYLN	428	427	LVSKLDS	430	429	VQGTHFPFN	432	431
IR-034	2b	H	TSGMGVG	438	437	HIWWDDVKRYNPALKS	440	439	IGRFTGNFDV	442	441
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	444	443	KVSNRFS	446	445	SQSTHVPPT	448	447
IR-035	2b	H	TSGMGVS	454	453	HIYWDDDKRYNPSLKS	456	455	YGNGFAY	458	457
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	460	459	KVSNRFS	462	461	FQGSHVPLT	464	463
IR-036	2b	H	TSGMGVS	470	469	HIYWDDDKRYNPSLKS	472	471	RANYYGYGYGMDAMDY	474	473
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	476	475	KVSNRFS	478	477	FQGSHVPLT	480	479
IR-037	1	H	SFGMH	486	485	YISSGSSTIYYADTVKG	488	487	DGTMDY	490	489
		L	RSSQSLLNSNGNTYLN	492	491	RVSNRFS	494	493	LQVTHVPPT	496	495
IR-038	2b	H	TSGMGVS	502	501	HIYWDDDKRYNPSLKS	504	503	GITTGFAY	506	505
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	508	507	KVSNRFS	510	509	FQGSHVPLT	512	511

[Tabla 1-2]

Nombre	clase	cadena	CDR1	SEQ ID NO	SEQ ID NO (nt)	CDR2	SEQ ID NO	SEQ ID NO (nt)	CDR3	SEQ ID NO	SEQ ID NO (nt)
IR-039	2b	H	TSGMGVS	518	517	HIYWDDDKRYNPSLKS	520	519	RRRLGLRDAMDY	522	521
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	524	523	KVSNRFS	526	525	FQGSHVPLT	528	527
IR-040	2a	H	TSGMGVG	534	533	HIWWDDVKRYNPALKS	536	535	IGRTTGNFDY	538	537
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	540	539	KVSNRFS	542	541	SQSTHVPPT	544	543
IR-041	2a	H	TSGMGVS	550	549	HIYWDDDKRYNPSLKS	552	551	RGYYALSY	554	553
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	556	555	KVSNRFS	558	557	FQGSHVPLT	560	559
IR-043	2a	H	TSGMGVS	566	565	HIYWDDDKRYNPSLKS	568	567	RGLKKDYFDY	570	569
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	572	571	KVSNRFS	574	573	FQGSHVPLT	576	575
IR-044	1	H	TSGMGVG	582	581	HIWWDDDKYYNPSLKS	584	583	RASRGTDAMDY	586	585
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	588	587	KVSNRFS	590	589	FQGSHVPLT	592	591
IR-045	2b	H	SGYSWH	598	597	YIHYSGSTNYNPSLKS	600	599	YLYYYGSSYE	602	601
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	604	603	KVSNRFS	606	605	SQSTHVPWT	608	607
IR-046	2a	H	TSGMGVS	614	613	HIYWDDDKRYNPSLKS	616	615	RRRLGLRDAMDY	618	617
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	620	619	KVSNRFS	622	621	FQGSHVPLT	624	623
IR-048	2a	H	TSGMGVG	630	629	HIWWDDDKYYNPSLKS	632	631	RHLYRYDLFDY	634	633
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	636	635	KVSNRFS	638	637	FQGSHVPLT	640	639
IR-049	1	H	TSGMGVS	646	645	HIYWDDDKRYNPSLKS	648	647	RGLKKDYFDY	650	649
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	652	651	KVSNRFS	654	653	FQGSHVPLT	656	655
IR-050	2a	H	SFGMH	662	661	YISSGSSTIYYADTVKG	664	663	GYRYDEGFAY	666	665
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	668	667	KVSNRFS	670	669	FQGSHVPPT	672	671
IR-051	2b	H	TSGMGVS	678	677	HIYWDDDKHYNPSLKS	680	679	YVYDSFAY	682	681
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	684	683	KVSNRFS	686	685	FQGSHVPLT	688	687
IR-052	2a	H	TSGMGVG	694	693	HIWWDDDKYYNPSLKS	696	695	RITGRARDYFDY	698	697
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	700	699	KVSNRFS	702	701	FQGSHVPLT	704	703
IR-053	1	H	SFGMH	710	709	YISSGSSTIYYADTVKG	712	711	YYGRGGAMDY	714	713
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	716	715	KVSNRFS	718	717	FQGSHVPPT	720	719
IR-054	1	H	SFGMH	726	725	YISSGSSTIYYADTVKG	728	727	EGYRYLFDY	730	729
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	732	731	KVSNRFS	734	733	SQSTHVPWT	736	735
IR-055	1	H	TSGMGVS	742	741	HIYWDDDKRYNPSLKS	744	743	RALWYPWFAY	746	745
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	748	747	KVSNRFS	750	749	FQGSHVPLT	752	751
IR-056	2b	H	SFGMH	758	757	YISSGSSTIYYADTVKG	760	759	GARSYGAMDY	762	761
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	764	763	KVSNRFS	766	765	FQGSHVPLT	768	767
IR-057	1	H	SFGMH	774	773	YISSGSSTIYYADTVKG	776	775	YGNYAMDY	778	777
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	780	779	KVSNRFS	782	781	FQGSHVPPT	784	783
IR-058	1	H	SFGMH	790	789	YISSGSSTIYYADTVKG	792	791	EGNWDY	794	793
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	796	795	KVSNRFS	798	797	SQSTHVPPT	800	799
IR-059	2b	H	TSGMGVS	806	805	HIYWDDDKRYNPSLKS	808	807	RRGYGYDY	810	809
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	812	811	KVSNRFS	814	813	FQGSHVPLT	816	815
IR-060	2a	H	SFGMH	822	821	YISSGSSTIYYADTVKG	824	823	GGNYLRYYAMDY	826	825
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	828	827	KVSNRFS	830	829	FQGSHVPLT	832	831
IR-061	2b	H	SFGMH	838	837	YISSGSSTIYYADTVKG	840	839	APTWITGGFAY	842	841
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	844	843	KVSNRFS	846	845	FQGSHVPLT	848	847
IR-062	2b	H	SFGMH	854	853	YISSGSSTIYYADTVKG	856	855	YYNYAMDY	858	857
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	860	859	KVSNRFS	862	861	FQGSHVPPT	864	863
IR-063	2b	H	SFGMH	870	869	YISSGSSTIYYADTVKG	872	871	EGDFDY	874	873
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	876	875	KVSNRFS	878	877	SQSTHVPLT	880	879
IR-064	2b	H	TSGMGVS	886	885	HIYWDDDKRYNPSLKS	888	887	RAGGFAY	890	889
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	892	891	KVSNRFS	894	893	FQGSHVPLT	896	895
IR-065	2b	H	SFGMH	902	901	YISSGSSTIYYADTVKG	904	903	YYGSSYAMDY	906	905
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	908	907	KVSNRFS	910	909	FQGSHVPLT	912	911
IR-066	2b	H	SYGVH	918	917	VIWSGGSTDYNAAFIS	920	919	KAYYRYGYAMDY	922	921
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	924	923	KVSNRFS	926	925	FQGSHVPLT	928	927
IR-067	2b	H	SFGMH	934	933	YISSGSSTIYYADTVKG	936	935	SGGWYLMDY	938	937
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	940	939	KVSNRFS	942	941	FQGSHVPLT	944	943
IR-068	1	H	SFGMH	950	949	YISSGSSTIYYADTVKG	952	951	SGTTATTDY	954	953
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	956	955	KVSNRFS	958	957	FQGSHVPPT	960	959
IR-069	2b	H	SFGMH	966	965	YISSGSSTIYYADTVKG	968	967	RHYAYAMDY	970	969
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	972	971	KVSNRFS	974	973	FQGSHVPLT	976	975
IR-070	2b	H	SFGMH	982	981	YISSGSSTIYYADTVKG	984	983	DETTATFAY	986	985
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	988	987	KVSNRFS	990	989	SQSTHVPPT	992	991
IR-071	2b	H	SFGMH	998	997	YISSGSSTIYYVDTVKG	1000	999	VWSGAMDY	1002	1001
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1004	1003	KVSNRFS	1006	1005	FQGSHVPPT	1008	1007
IR-072	1	H	TSGMGVS	1014	1013	HIYWDDDKRYNPSLKS	1016	1015	RALLLRYPWAMDY	1018	1017
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1020	1019	KVSNRFS	1022	1021	FQGSHVPLT	1024	1023

[Tabla 1-3]

Nombre	clase	cadena	CDR1	SEQ ID NO	SEQ ID NO (nt)	CDR2	SEQ ID NO	SEQ ID NO (nt)	CDR3	SEQ ID NO	SEQ ID NO (nt)
IR-073	2b	H	SFGMH	1030	1029	YISSGSSTIYYADTVKG	1032	1031	YGYYYLYYAMDY	1034	1033
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1036	1035	KVSNRFS	1038	1037	FQGSHVPLT	1040	1039
IR-074	2a	H	TSGNGVS	1046	1045	HIYWDDDKRYNPSLKS	1048	1047	LLRLGYFDV	1050	1049
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	1052	1051	KVSNRFS	1054	1053	SQSTHVPLT	1056	1055
IR-075	2b	H	SFGMH	1062	1061	YISSGSSTIYYADTVKG	1064	1063	LGTGTGAMDY	1066	1065
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	1068	1067	KVSNRFS	1070	1069	SQSTHVPWT	1072	1071
IR-076	2b	H	SFGMH	1078	1077	YISSGSSTIYYADTVKG	1080	1079	RGIYGYYAMDY	1082	1081
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1084	1083	KVSNRFS	1086	1085	FQGSHVPLT	1088	1087
IR-077	2a	H	SFGMH	1094	1093	YISSGSSTIYYADTVKG	1096	1095	SGYWYSYYAMDY	1098	1097
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1100	1099	KVSNRFS	1102	1101	FQGSHVPLT	1104	1103
IR-078	2b	H	SYGMH	1110	1109	YINPSTGYTEYNQKFKD	1112	1111	WDGRGYFDV	1114	1113
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	1116	1115	KVSNRFS	1118	1117	SQSTHVPLT	1120	1119
IR-079	2b	H	SFGMH	1126	1125	YISSGSSTIYYADTVKG	1128	1127	YGTLYYYAMDY	1130	1129
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1132	1131	KVSNRFS	1134	1133	FQGSHVPPT	1136	1135
IR-080	2a	H	TSGNGVS	1142	1141	HIYWDDDKRYNPSLKS	1144	1143	GWITTAFAY	1146	1145
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1148	1147	KVSNRFS	1150	1149	FQGSHVPLT	1152	1151
IR-081	2b	H	SFGMH	1158	1157	YISSGSSTIYYADTVKG	1160	1159	RMGEGAMDY	1162	1161
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1164	1163	KVSNRFS	1166	1165	FQGSHVPPT	1168	1167
IR-082	2b	H	SFGMH	1174	1173	YISSGSSTIYYADTVKG	1176	1175	SWLLDY	1178	1177
		L	RSSQSLEMSNGNTYLN	1180	1179	RVSNRFS	1182	1181	LQVTHVPPT	1184	1183
IR-083	2b	H	RFGMY	1190	1189	YISSGSSTIYYADIVKG	1192	1191	RGYYEAMDY	1194	1193
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1196	1195	KVSNRFS	1198	1197	FQGSHVPPT	1200	1199
IR-084	2b	H	SFGMH	1206	1205	YISSGSSTIYYADTVKG	1208	1207	FITTRGAMDY	1210	1209
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1212	1211	KVSNRFS	1214	1213	FQGSHVPLT	1216	1215
IR-085	2b	H	SFGMH	1222	1221	YISSGSSTFYYADTVKG	1224	1223	DGYGRGGYAMDY	1226	1225
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1228	1227	KVSNRFS	1230	1229	FQGSHVPLT	1232	1231
IR-086	2a	H	SFGMH	1238	1237	YISSGSSTIYYADTVKG	1240	1239	RGYYEAMDY	1242	1241
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1244	1243	KVSNRFS	1246	1245	FQGSHVPPT	1248	1247
IR-087	2b	H	TSGNSVG	1254	1253	HIWWDDDKRYNPALKS	1256	1255	YSSRAMDY	1258	1257
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1260	1259	KVSNRFS	1262	1261	FQGSHVPLT	1264	1263
IR-088	1	H	DTYIH	1270	1269	RIDPANGNTKYDPKFQG	1272	1271	RIYGSGLFAY	1274	1273
		L	KSSQSLLMSGMQKNYLT	1276	1275	WASTRES	1278	1277	QMDYSYPLT	1280	1279
IR-089	2a	H	SFGMH	1286	1285	YISSGSSTIYYADTVKG	1288	1287	SGTGTGAMDY	1290	1289
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	1292	1291	KVSNRFS	1294	1293	SQSTHVPWT	1296	1295
IR-090	2b	H	SFGMH	1302	1301	YISSGSSTIYYADTVKG	1304	1303	SGGYRYYYAMDY	1306	1305
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1308	1307	KVSNRFS	1310	1309	FQGSHVPLT	1312	1311
IR-092	2a	H	TSGNGVS	1318	1317	HIYWDDDKRYNPSLKS	1320	1319	SRYGNFAY	1322	1321
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1324	1323	KVSNRFS	1326	1325	FQGSHVPLT	1328	1327
IR-093	2a	H	SFGMH	1334	1333	YISSGSSTIYYADTVKG	1336	1335	LGLKLGNLDY	1338	1337
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	1340	1339	KVSNRFS	1342	1341	SQSTHVPFT	1344	1343
IR-094	2b	H	NYWMH	1350	1349	EIRLKSNNYATHYAESVKG	1352	1351	RGPSGYDRAWFAY	1354	1353
		L	KSSQSLLYSSMQKNYLA	1356	1355	WASTRES	1358	1357	QQYYSYPWT	1360	1359
IR-095	2b	H	TSGMGVS	1366	1365	HIYWDDDKRYNPSLKS	1368	1367	RAPRLYYGYDAMDY	1370	1369
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1372	1371	KVSNRFS	1374	1373	FQGSHVPLT	1376	1375
IR-097	2b	H	TSGNGVS	1382	1381	HIYWDDDKRYNPSLKS	1384	1383	RGLRLRDAMDY	1386	1385
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1388	1387	KVSNRFS	1390	1389	FQGSHVPLT	1392	1391
IR-098	2b	H	TSGNGVS	1398	1397	HIYWDDDKRYNPSLKS	1400	1399	SRYGNFAY	1402	1401
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1404	1403	KVSNRFS	1406	1405	FQGSHVPLT	1408	1407
IR-100	2b	H	SFGMH	1414	1413	YISSGSSTIYYADTVKG	1416	1415	YGSSYGGTFDY	1418	1417
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	1420	1419	KVSNRFS	1422	1421	SQSTHVPLT	1424	1423
IR-101	2b	H	SFGMH	1430	1429	YISSGSSTIYYADTVKG	1432	1431	SELLAY	1434	1433
		L	RSSQSLEMSNGNTYLN	1436	1435	RVSNRFS	1438	1437	LQVTHVPPT	1440	1439
IR-102	1	H	TSGNGVS	1446	1445	HIYWDDDKRYNPSLKS	1448	1447	RGLRLRDAMDY	1450	1449
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1452	1451	KVSNRFS	1454	1453	FQGSHVPLT	1456	1455
IR-104	2b	H	TSGNGVS	1462	1461	HIYWDDDKRYNPSLKS	1464	1463	RARTGLDY	1466	1465
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1468	1467	KVSNRFS	1470	1469	FQGSHVPLT	1472	1471
IR-105	2b	H	SYGMH	1478	1477	EINPSNGRTNYNEKFKS	1480	1479	YDAY	1482	1481
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1484	1483	KVSNRFS	1486	1485	FQGSHVPLT	1488	1487
IR-106	2b	H	TSGNGVS	1494	1493	HIYWDDDKRYNPSLKS	1496	1495	SPRGTSFAY	1498	1497
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1500	1499	KVSNRFS	1502	1501	FQGSHVPLT	1504	1503
IR-107	2b	H	SFGMH	1510	1509	YISSGSSTIYYADTVKG	1512	1511	YGYAMDY	1514	1513
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1516	1515	KVSNRFS	1518	1517	FQGSHVPPT	1520	1519
IR-108	2a	H	TSGNGVG	1526	1525	HIWWDDDKYYNPSLKS	1528	1527	RGLRPGGYFDY	1530	1529
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1532	1531	KVSNRFS	1534	1533	FQGSHVPLT	1536	1535

[Tabla 1-4]

Nombre	clase	cadena	CDR1	SEQ ID NO	SEQ ID NO (nt)	CDR2	SEQ ID NO	SEQ ID NO (nt)	CDR3	SEQ ID NO	SEQ ID NO (nt)
IR-109	2a	H	TSGNGVS	1542	1541	HIYWDDDKRYNPSLKS	1544	1543	YYYAMDY	1546	1545
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1548	1547	KVSNRFS	1550	1549	FQGSHVPLT	1552	1551
IR-110	2b	H	SFGNH	1558	1557	YISSGSSTIYYADTVKG	1560	1559	YGNYGAY	1562	1561
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1564	1563	KVSNRFS	1566	1565	FQGSHVPPT	1568	1567
IR-112	2a	H	TSGNGVG	1574	1573	HIYWDDDKYYNPSLKS	1576	1575	RSMITTNDVFDY	1578	1577
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1580	1579	KVSNRFS	1582	1581	FQGSHVPPT	1584	1583
IR-114	2a	H	SFGNH	1590	1589	YISSGSSTIYYADTVKG	1592	1591	YGYYAMDY	1594	1593
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1596	1595	KVSNRFS	1598	1597	FQGSHVPPT	1600	1599
IR-115	2b	H	SFGNH	1606	1605	YISSGSSTIYYADTVKG	1608	1607	SDYGNSFAY	1610	1609
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	1612	1611	KVSNRFS	1614	1613	SQSTHVPLT	1616	1615
IR-116	2b	H	TSGNGVS	1622	1621	HIYWDDDKRYNPSLKS	1624	1623	LWYDGGPAY	1626	1625
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	1628	1627	KVSNRFS	1630	1629	SQSTHVPLT	1632	1631
IR-117	2b	H	TSGNGVS	1638	1637	HIYWDDDKRYNPSLKS	1640	1639	YGYDAMDY	1642	1641
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	1644	1643	KVSNRFS	1646	1645	SQSTHVPLT	1648	1647
IR-118	2a	H	SYGVH	1654	1653	VIWPSGGSTTYNSALKS	1656	1655	HSYSYGLHDY	1658	1657
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	1660	1659	KVSNRFS	1662	1661	SQSTHVPLT	1664	1663
IR-119	2b	H	SFGNH	1670	1669	YISSGSSTIYYADTVKG	1672	1671	PRTSTGAHDY	1674	1673
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	1676	1675	KVSNRFS	1678	1677	SQSTHVPLT	1680	1679
IR-120	2b	H	TSGNGVS	1686	1685	HIYWDYDKRYNPSLKS	1688	1687	RKVTGTLGLDAMDY	1690	1689
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1692	1691	KVSNRFS	1694	1693	FQGSLVPPT	1696	1695
IR-121	2b	H	SFGNH	1702	1701	YISSGSSTIYYADTVKG	1704	1703	YGIYAMDY	1706	1705
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1708	1707	KVSNRFS	1710	1709	FQGSHVPPT	1712	1711
IR-122	2b	H	SFGNH	1718	1717	YISSGSSTIYYADTVKG	1720	1719	YGNYGYYAMDY	1722	1721
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1724	1723	KVSNRFS	1726	1725	FQGSHVPLT	1728	1727
IR-123	2a	H	SFGNH	1734	1733	YISSGSSTIYYADTVKG	1736	1735	SRGYFDV	1738	1737
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1740	1739	KVSNRFS	1742	1741	FQGSHVPPT	1744	1743
IR-124	2a	H	SFGNH	1750	1749	YISSGSSTIYYADTVKG	1752	1751	YYYGSSYY	1754	1753
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1756	1755	KVSNRFS	1758	1757	FQGSHVPPT	1760	1759
IR-125	2b	H	SFGNH	1766	1765	YISSGSSTIYYADTVKG	1768	1767	AGGYSLSYAMDY	1770	1769
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1772	1771	KVSNRFS	1774	1773	FQGSHVPPT	1776	1775
IR-126	2a	H	TSGNGVS	1782	1781	HIYWDDDKRYNPSLKS	1784	1783	LWYDGGPAY	1786	1785
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	1788	1787	KVSNRFS	1790	1789	SQSTHVPLT	1792	1791
IR-127	2a	H	SFGNH	1798	1797	YISSGSSTIYYADTVKG	1800	1799	KGTYYRYDAFDY	1802	1801
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1804	1803	KVSNRFS	1806	1805	FQGSHVPPT	1808	1807
IR-128	2a	H	SFGNH	1814	1813	YISSGSSTIYYADTVKG	1816	1815	EGHFDY	1818	1817
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	1820	1819	KVSNRFS	1822	1821	SQSTHVPPT	1824	1823
IR-129	2b	H	SFGNH	1830	1829	YISSGSTTIYYADTVKG	1832	1831	FAY	1834	1833
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1836	1835	KVSNRFS	1838	1837	FQGSHVPPT	1840	1839
IR-131	2a	H	DYYNY	1846	1845	YISNGGGSTYYPDTVKG	1848	1847	GTSYGSGLHYYAMDY	1850	1849
		L	RSSQRLVHSNGNTYLH	1852	1851	KVSNRFS	1854	1853	SQSTHVPLT	1856	1855
IR-132	2b	H	SFGNH	1862	1861	YISSGSSTIYYADTVKG	1864	1863	DGNYYGWFAY	1866	1865
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	1868	1867	KVSNRFS	1870	1869	SQSTHVPLT	1872	1871
IR-133	2b	H	TSGNGVS	1878	1877	HIYWDDDKRYNPSLKS	1880	1879	RGRYYAMDY	1882	1881
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1884	1883	KVSNRFS	1886	1885	FQGSHVPLT	1888	1887
IR-134	2a	H	NYYNN	1894	1893	EIRLKSNNYATHYAESVKG	1896	1895	ARRGYAMDY	1898	1897
		L	RSSQSLLNSGNQKNYLT	1900	1899	WASTRES	1902	1901	QNDYSYPT	1904	1903
IR-135	2a	H	SYWNH	1910	1909	YINPSTGYTEYNQKFKD	1912	1911	YGSSYGYFDV	1914	1913
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	1916	1915	KVSNRFS	1918	1917	SQSTHVPLT	1920	1919
IR-136	2a	H	SFGNH	1926	1925	YISSGSSTIYYADTVKG	1928	1927	SNYYIYYAMDY	1930	1929
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1932	1931	KVSNRFS	1934	1933	FQGSHVPLT	1936	1935
IR-137	2a	H	SFGNH	1942	1941	YISSGSSTIYYADTVKG	1944	1943	IGFGYYYAMDY	1946	1945
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	1948	1947	KVSNRFS	1950	1949	SQSTHVPVT	1952	1951
IR-138	2b	H	SFGNH	1958	1957	YISSGSSTIYYADTVKG	1960	1959	YDGYY	1962	1961
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1964	1963	KVSNRFS	1966	1965	FQGSHVPLT	1968	1967
IR-139	2b	H	SFGNH	1974	1973	YISSGSSTIYYADTVKG	1976	1975	DEGYFDY	1978	1977
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	1980	1979	KVSNRFS	1982	1981	SQSTHVPLT	1984	1983
IR-140	2b	H	SFGNH	1990	1989	YISSGSSTIYYADTVKG	1992	1991	KGTYYRYDAFDY	1994	1993
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	1996	1995	KVSNRFS	1998	1997	FQGSHVPPT	2000	1999
IR-141	2b	H	TSGNGVS	2006	2005	HIYWDDDKRYNPSLKS	2008	2007	YGKIPFDY	2010	2009
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	2012	2011	KVSNRFS	2014	2013	SQSTHVPLT	2016	2015
IR-142	2a	H	TSGNGVS	2022	2021	HIYWDDDKRYNPSLKS	2024	2023	RELRLPWFAY	2026	2025
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	2028	2027	KVSNRFS	2030	2029	FQGSHVPLT	2032	2031
IR-143	2b	H	SFGNH	2038	2037	YISSGSSTIYYADTVKG	2040	2039	DYGSSSFAY	2042	2041
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	2044	2043	KVSNRFS	2046	2045	SQSTHVPLT	2048	2047

[Tabla 1-5]

Nombre	clase	cadena	CDR1	SEQ ID NO	SEQ ID NO (na)	CDR2	SEQ ID NO	SEQ ID NO (na)	CDR3	SEQ ID NO	SEQ ID NO (na)
IR-144	2a	H	SYYMY	2054	2053	GIMPSNGGTNFNEKFKS	2056	2055	ERKIHYYGYDY	2058	2057
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	2060	2059	KVSNRFS	2062	2061	FQGSHVPYT	2064	2063
IR-145	2b	H	SFGMH	2070	2069	YISSGSSTIYYADTVKG	2072	2071	IYYGSSGAFAY	2074	2073
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	2076	2075	KVSNRFS	2078	2077	FQGSHVPPT	2080	2079
IR-146	2a	H	SFGMH	2086	2085	YISSGSSTIYYADTVKG	2088	2087	GGTGAMDY	2090	2089
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	2092	2091	KVSNRFS	2094	2093	FQGSHVPPT	2096	2095
IR-147	2b	H	TSGMGVS	2102	2101	HIYWDDDKRYNPSLKS	2104	2103	RARRYAMDY	2106	2105
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	2108	2107	KVSNRFS	2110	2109	FQGSHVPLT	2112	2111
IR-148	2a	H	TSGMGVS	2118	2117	HIYWDDDKRYNPSLKS	2120	2119	RAGGFAY	2122	2121
		L	RASQSIYKNLN	2124	2123	YASQSIS	2126	2125	LQGYSTPWT	2128	2127
IR-150	2b	H	TSGMGVS	2134	2133	HIYWDDDKRYNPSLKS	2136	2135	GSWFDY	2138	2137
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	2140	2139	KVSNRFS	2142	2141	SQSTHVPLT	2144	2143
IR-151	2b	H	TSGMGVS	2150	2149	HIYWDDDKRYNPSLKS	2152	2151	RGVYYRYDGAMDY	2154	2153
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	2156	2155	KVSNRFS	2158	2157	FQGSHVPLT	2160	2159
IR-152	2b	H	SFGMH	2166	2165	YISSGSSTIYYADTVKG	2168	2167	GGHVGAMDY	2170	2169
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	2172	2171	KVSNRFS	2174	2173	SQSTHVPWT	2176	2175
IR-153	2b	H	TSGMGVG	2182	2181	HIWWDDDKYWNPSLKS	2184	2183	SAFTGTKGTMDY	2186	2185
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	2188	2187	KVSNRFS	2190	2189	FQGSHVPLT	2192	2191
IR-154	2a	H	SFGMH	2198	2197	YISSGRSTIYYADTVKG	2200	2199	LRGNLDYAMDY	2202	2201
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	2204	2203	KVSNRFS	2206	2205	SQSTHVPFT	2208	2207
IR-155	2a	H	SFGMH	2214	2213	YISSGSSTIYYADTVKG	2216	2215	LDGYRGDY	2218	2217
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	2220	2219	KVSNRFS	2222	2221	SQSTHVPLT	2224	2223
IR-156	2a	H	DYYMY	2230	2229	YISNGGGRTYYPDTVKG	2232	2231	GTSYGSGLHYYAMDY	2234	2233
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	2236	2235	KVSNRFS	2238	2237	SQSTHVPLT	2240	2239
IR-157	2b	H	SFGMH	2246	2245	YISSGSSTIYYADTVKG	2248	2247	YYYYAMDY	2250	2249
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	2252	2251	KVSNRFS	2254	2253	FQGSHVPPT	2256	2255
IR-158	1	H	SFGMH	2262	2261	YISSGSSTIYYADTVKG	2264	2263	SPFLRLWGLAY	2266	2265
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	2268	2267	KVSNRFS	2270	2269	FQGSHVPPT	2272	2271
IR-159	1	H	TSGMGVG	2278	2277	HIWWDDDKYWNPSLKS	2280	2279	RASRGTDGAMDY	2282	2281
		L	RSSQSIVHSNGNTYLE	2284	2283	KVSNRFS	2286	2285	FQGSHVPLT	2288	2287
IR-160	2b	H	SFGMH	2866	2865	YISSGSSTIYYADTVKG	2868	2867	GNYPDY	2870	2869
		L	RSSQSLVHSNGNTYLH	2872	2871	KVSNRFS	2874	2873	SQSTHVPPT	2876	2875
IR-161	2b	H	SFGMH	2882	2881	YISSGSSTIYYADTLKG	2884	2883	YGNYAMDY	2886	2885
		L	KASQSVDYDGDSYMN	2889	2887	AASNLES	2890	2889	QQSNEDPRT	2892	2891

Algunas de las secuencias VH y VL obtenidas contenían péptidos de señalización o carecían de secuencias N-terminal o C-terminal. Si faltan secuencias, se complementan. Por lo tanto, las secuencias VH y VL sin secuencias de señalización se determinaron basándose en la homología con secuencias de anticuerpos previamente informadas.

Las secuencias de aminoácidos VH, excluidos los péptidos de señalización, de cada anticuerpo se muestran en las SEQ ID NOs siguientes:

SEQ ID NO: 2290 (IR-001), SEQ ID NO: 2294 (IR-002), SEQ ID NO: 2298 (IR-004), SEQ ID NO: 2302 (IR-005), SEQ ID NO: 2306 (IR-006), SEQ ID NO: 2310 (IR-007), SEQ ID NO: 2314 (IR-008), SEQ ID NO: 2318 (IR-011), SEQ ID NO: 2322 (IR-012), SEQ ID NO: 2326 (IR-013), SEQ ID NO: 2330 (IR-014), SEQ ID NO: 2334 (IR-015), SEQ ID NO: 2338 (IR-017), SEQ ID NO: 2342 (IR-020), SEQ ID NO: 2346 (IR-021), SEQ ID NO: 2350 (IR-022), SEQ ID NO: 2354 (IR-023), SEQ ID NO: 2358 (IR-024), SEQ ID NO: 2362 (IR-025), SEQ ID NO: 2366 (IR-026), SEQ ID NO: 2370 (IR-027), SEQ ID NO: 2374 (IR-028), SEQ ID NO: 2378 (IR-029), SEQ ID NO: 2382 (IR-030), SEQ ID NO: 2386 (IR-031), SEQ ID NO: 2390 (IR-032), SEQ ID NO: 2394 (IR-033), SEQ ID NO: 2398 (IR-034), SEQ ID NO: 2402 (IR-035), SEQ ID NO: 2406 (IR-036), SEQ ID NO: 2410 (IR-037), SEQ ID NO: 2414 (IR-038), SEQ ID NO: 2418 (IR-039), SEQ ID NO: 2422 (IR-040), SEQ ID NO: 2426 (IR-041), SEQ ID NO: 2430 (IR-043), SEQ ID NO: 2434 (IR-044), SEQ ID NO: 2438 (IR-045), SEQID NO: 2442 (IR-046), SEQ ID NO: 2446 (IR-048), SEQ ID NO: 2450 (IR-049), SEQ ID NO: 2454 (IR-050), SEQ ID NO: 2458 (IR-051), SEQ ID NO: 2462 (IR-052), SEQ ID NO: 2466 (IR-053), SEQ ID NO: 2470 (IR-054), SEQ ID NO: 2474 (IR-055), SEQ ID NO: 2478 (IR-056), SEQ ID NO: 2482 (IR-057), SEQ ID NO: 2486 (IR-058), SEQ ID NO: 2490 (IR-059), SEQ ID NO: 2494 (IR-060), SEQ ID NO: 2498 (IR-061), SEQ ID NO: 2502 (IR-062), SEQ ID NO: 2506 (IR-063), SEQ ID NO: 2510 (IR-064), SEQ ID NO: 2514 (IR-065), SEQ ID NO: 2518 (IR-066), SEQ ID NO: 2522 (IR-067), SEQ ID NO: 2526 (IR-068), SEQ ID NO: 2530 (IR-069), SEQ ID NO: 2534 (IR-070), SEQ ID NO: 2538 (IR-071), SEQ ID NO: 2542 (IR-072), SEQ ID NO: 2546 (IR-073), SEQ ID NO: 2550 (IR-074), SEQ ID NO: 2554 (IR-075), SEQ ID NO: 2558 (IR-076), SEQ ID NO: 2562 (IR-077), SEQ ID NO: 2566 (IR-078), SEQ ID NO: 2570 (IR-079), SEQ ID NO: 2574 (IR-080), SEQ ID NO: 2578 (IR-081), SEQ ID NO: 2582 (IR-082), SEQ ID NO: 2586 (IR-083), SEQ ID NO: 2590 (IR-084), SEQ ID NO: 2594 (IR-085), SEQ ID NO: 2598 (IR-086), SEQ ID NO: 2602 (IR-087), SEQ ID NO: 2606 (IR-088), SEQ ID NO: 2610 (IR-089), SEQ ID NO: 2614 (IR-090), SEQ ID NO: 2618 (IR-092), SEQ ID

NO: 2622 (IR-093), SEQ ID NO: 2626 (IR-094), SEQ ID NO: 2630 (IR-095), SEQ ID NO: 2634 (IR-097), SEQ ID NO: 2638 (IR-098), SEQ ID NO: 2642 (IR-100), SEQ ID NO: 2646 (IR-101), SEQ ID NO: 2650 (IR-102), SEQ ID NO: 2654 (IR-104), SEQ ID NO: 2658 (IR-105), SEQ ID NO: 2662 (IR-106), SEQ ID NO: 2666 (IR-107), SEQ ID NO: 2670 (IR-108), SEQ ID NO: 2674 (IR-109), SEQ ID NO: 2678 (IR-110), SEQ ID NO: 2682 (IR-112), SEQ ID NO: 2686 (IR-114), SEQ ID NO: 2690 (IR-115), SEQ ID NO: 2694 (IR-116), SEQ ID NO: 2698 (IR-117), SEQ ID NO: 2702 (IR-118), SEQ ID NO: 2706 (IR-119), SEQ ID NO: 2710 (IR-120), SEQ ID NO: 2714 (IR-121), SEQ ID NO: 2718 (IR-122), SEQ ID NO: 2722 (IR-123), SEQ ID NO: 2726 (IR-124), SEQ ID NO: 2730 (IR-125), SEQ ID NO: 2734 (IR-126), SEQ ID NO: 2738 (IR-127), SEQ ID NO: 2742 (IR-128), SEQ ID NO: 2746 (IR-129), SEQ ID NO: 2750 (IR-131), SEQ ID NO: 2754 (IR-132), SEQ ID NO: 2758 (IR-133), SEQ ID NO: 2762 (IR-134), SEQ ID NO: 2766 (IR-135), SEQ ID NO: 2770 (IR-136), SEQ ID NO: 2774 (IR-137), SEQ ID NO: 2778 (IR-138), SEQ ID NO: 2782 (IR-139), SEQ ID NO: 2786 (IR-140), SEQ ID NO: 2790 (IR-141), SEQ ID NO: 2794 (IR-142), SEQ ID NO: 2798 (IR-143), SEQ ID NO: 2802 (IR-144), SEQ ID NO: 2806 (IR-145), SEQ ID NO: 2810 (IR-146), SEQ ID NO: 2814 (IR-147), SEQ ID NO: 2818 (IR-149), SEQ ID NO: 2822 (IR-150), SEQ ID NO: 2826 (IR-151), SEQ ID NO: 2830 (IR-152), SEQ ID NO: 2834 (IR-153), SEQ ID NO: 2838 (IR-154), SEQ ID NO: 2842 (IR-155), SEQ ID NO: 2846 (IR-156), SEQ ID NO: 2850 (IR-157), SEQ ID NO: 2854 (IR-158), SEQ ID NO: 2858 (IR-159), SEQ ID NO: 2862 (IR-160), y SEQ ID NO: 2878 (IR-161).

Las secuencias de nucleótidos correspondientes a las secuencias de aminoácidos anteriores son las siguientes:

SEQ ID NO: 2289 (IR-001), SEQ ID NO: 2293 (IR-002), SEQ ID NO: 2297 (IR-004), SEQ ID NO: 2301 (IR-005), SEQ ID NO: 2305 (IR-006), SEQ ID NO: 2309 (IR-007), SEQ ID NO: 2313 (IR-008), SEQ ID NO: 2317 (IR-011), SEQ ID NO: 2321 (IR-012), SEQ ID NO: 2325 (IR-013), SEQ ID NO: 2329 (IR-014), SEQ ID NO: 2333 (IR-015), SEQ ID NO: 2337 (IR-017), SEQ ID NO: 2341 (IR-020), SEQ ID NO: 2345 (IR-021), SEQ ID NO: 2349 (IR-022), SEQ ID NO: 2353 (IR-023), SEQ ID NO: 2357 (IR-024), SEQ ID NO: 2361 (IR-025), SEQ ID NO: 2365 (IR-026), SEQ ID NO: 2369 (IR-027), SEQ ID NO: 2373 (IR-028), SEQ ID NO: 2377 (IR-029), SEQ ID NO: 2381 (IR-030), SEQ ID NO: 2385 (IR-031), SEQ ID NO: 2389 (IR-032), SEQ ID NO: 2393 (IR-033), SEQ ID NO: 2397 (IR-034), SEQ ID NO: 2401 (IR-035), SEQ ID NO: 2405 (IR-036), SEQ ID NO: 2409 (IR-037), SEQ ID NO: 2413 (IR-038), SEQ ID NO: 2417 (IR-039), SEQ ID NO: 2421 (IR-040), SEQ ID NO: 2425 (IR-041), SEQ ID NO: 2429 (IR-043), SEQ ID NO: 2433 (IR-044), SEQ ID NO: 2437 (IR-045), SEQ ID NO: 2441 (IR-046), SEQ ID NO: 2445 (IR-048), SEQ ID NO: 2449 (IR-049), SEQ ID NO: 2453 (IR-050), SEQ ID NO: 2457 (IR-051), SEQ ID NO: 2461 (IR-052), SEQ ID NO: 2465 (IR-053), SEQ ID NO: 2469 (IR-054), SEQ ID NO: 2473 (IR-055), SEQ ID NO: 2477 (IR-056), SEQ ID NO: 2481 (IR-057), SEQ ID NO: 2485 (IR-058), SEQ ID NO: 2489 (IR-059), SEQ ID NO: 2493 (IR-060), SEQ ID NO: 2497 (IR-061), SEQ ID NO: 2501 (IR-062), SEQ ID NO: 2505 (IR-063), SEQ ID NO: 2509 (IR-064), SEQ ID NO: 2513 (IR-065), SEQ ID NO: 2517 (IR-066), SEQ ID NO: 2521 (IR-067), SEQ ID NO: 2525 (IR-068), SEQ ID NO: 2529 (IR-069), SEQ ID NO: 2533 (IR-070), SEQ ID NO: 2537 (IR-071), SEQ ID NO: 2541 (IR-072), SEQ ID NO: 2545 (IR-073), SEQ ID NO: 2549 (IR-074), SEQ ID NO: 2553 (IR-075), SEQ ID NO: 2557 (IR-076), SEQ ID NO: 2561 (IR-077), SEQ ID NO: 2565 (IR-078), SEQ ID NO: 2569 (IR-079), SEQ ID NO: 2573 (IR-080), SEQ ID NO: 2577 (IR-081), SEQ ID NO: 2581 (IR-082), SEQ ID NO: 2585 (IR-083), SEQ ID NO: 2589 (IR-084), SEQ ID NO: 2593 (IR-085), SEQ ID NO: 2597 (IR-086), SEQ ID NO: 2601 (IR-087), SEQ ID NO: 2605 (IR-088), SEQ ID NO: 2609 (IR-089), SEQ ID NO: 2613 (IR-090), SEQ ID NO: 2617 (IR-092), SEQ ID NO: 2621 (IR-093), SEQ ID NO: 2625 (IR-094), SEQ ID NO: 2629 (IR-095), SEQ ID NO: 2633 (IR-097), SEQ ID NO: 2637 (IR-098), SEQ ID NO: 2641 (IR-100), SEQ ID NO: 2645 (IR-101), SEQ ID NO: 2649 (IR-102), SEQ ID NO: 2653 (IR-104), SEQ ID NO: 2657 (IR-105), SEQ ID NO: 2661 (IR-106), SEQ ID NO: 2665 (IR-107), SEQ ID NO: 2669 (IR-108), SEQ ID NO: 2673 (IR-109), SEQ ID NO: 2677 (IR-110), SEQ ID NO: 2681 (IR-112), SEQ ID NO: 2685 (IR-114), SEQ ID NO: 2689 (IR-115), SEQ ID NO: 2693 (IR-116), SEQ ID NO: 2697 (IR-117), SEQ ID NO: 2701 (IR-118), SEQ ID NO: 2705 (IR-119), SEQ ID NO: 2709 (IR-120), SEQ ID NO: 2713 (IR-121), SEQ ID NO: 2717 (IR-122), SEQ ID NO: 2721 (IR-123), SEQ ID NO: 2725 (IR-124), SEQ ID NO: 2729 (IR-125), SEQID NO: 2733 (IR-126), SEQ ID NO: 2737 (IR-127), SEQID NO: 2741 (IR-128), SEQ ID NO: 2745 (IR-129), SEQ ID NO: 2749 (IR-131), SEQ ID NO: 2753 (IR-132), SEQ ID NO: 2757 (IR-133), SEQ ID NO: 2761 (IR-134), SEQ ID NO: 2765 (IR-135), SEQ ID NO: 2769 (IR-136), SEQ ID NO: 2773 (IR-137), SEQ ID NO: 2777 (IR-138), SEQ ID NO: 2781 (IR-139), SEQ ID NO: 2785 (IR-140), SEQ ID NO: 2789 (IR-141), SEQ ID NO: 2793 (IR-142), SEQ ID NO: 2797 (IR-143), SEQ ID NO: 2801 (IR-144), SEQ ID NO: 2805 (IR-145), SEQ ID NO: 2809 (IR-146), SEQ ID NO: 2813 (IR-147), SEQ ID NO: 2817 (IR-149), SEQ ID NO: 2821 (IR-150), SEQ ID NO: 2825 (IR-151), SEQ ID NO: 2829 (IR-152), SEQ ID NO: 2833 (IR-153), SEQ ID NO: 2837 (IR-154), SEQ ID NO: 2841 (IR-155), SEQ ID NO: 2845 (IR-156), SEQ ID NO: 2849 (IR-157), SEQ ID NO: 2853 (IR-158), SEQ ID NO: 2857 (IR-159), SEQ ID NO: 2861 (IR-160), y SEQ ID NO: 2877 (IR-161).

Las secuencias de aminoácidos de VL, excluidos los péptidos de señalización de cada anticuerpo se muestran en las SEQ ID NOs siguientes:

SEQ ID NO: 2292 (IR-001), SEQ ID NO: 2296 (IR-002), SEQ ID NO: 2300 (IR-004), SEQ ID NO: 2304 (IR-005), SEQ ID NO: 2308 (IR-006), SEQ ID NO: 2312 (IR-007), SEQ ID NO: 2316 (IR-008), SEQ ID NO: 2320 (IR-011), SEQ ID NO: 2324 (IR-012), SEQ ID NO: 2328 (IR-013), SEQ ID NO: 2332 (IR-014), SEQ ID NO: 2336 (IR-015), SEQ ID NO: 2340 (IR-017), SEQ ID NO: 2344 (IR-020), SEQ ID NO: 2348 (IR-021), SEQ ID NO: 2352 (IR-022), SEQ ID NO: 2356 (IR-023), SEQ ID NO: 2360 (IR-024), SEQ ID NO: 2364 (IR-025), SEQ ID NO: 2368 (IR-026), SEQ ID NO: 2372 (IR-027), SEQ ID NO: 2376 (IR-028), SEQ ID NO: 2380 (IR-029), SEQ ID NO: 2384 (IR-030), SEQ ID NO: 2388 (IR-031), SEQ ID NO: 2392 (IR-032), SEQ ID NO: 2396 (IR-033), SEQ ID NO: 2400 (IR-034), SEQ ID NO: 2404 (IR-035), SEQ ID NO: 2408 (IR-036), SEQ ID NO: 2412 (IR-037), SEQ ID NO: 2416 (IR-038), SEQ ID NO: 2420 (IR-039), SEQ ID NO: 2424 (IR-040), SEQ ID NO: 2428 (IR-041), SEQ ID NO: 2432 (IR-043), SEQ ID NO: 2436 (IR-044), SEQ ID NO: 2440 (IR-045), SEQ ID NO: 2444 (IR-046), SEQ ID NO: 2448 (IR-048), SEQ ID NO: 2452 (IR-049), SEQ ID NO: 2456

(IR-050), SEQ ID NO: 2460 (IR-051), SEQ ID NO: 2464 (IR-052), SEQ ID NO: 2468 (IR-053), SEQ ID NO: 2472 (IR-054), SEQ ID NO: 2476 (IR-055), SEQ ID NO: 2480 (IR-056), SEQ ID NO: 2484 (IR-057), SEQ ID NO: 2488 (IR-058), SEQ ID NO: 2492 (IR-059), SEQ ID NO: 2496 (IR-060), SEQ ID NO: 2500 (IR-061), SEQ ID NO: 2504 (IR-062), SEQ ID NO: 2508 (IR-063), SEQ ID NO: 2512 (IR-064), SEQ ID NO: 2516 (IR-065), SEQ ID NO: 2520 (IR-066), SEQ ID NO: 2524 (IR-067), SEQ ID NO: 2528 (IR-068), SEQ ID NO: 2532 (IR-069), SEQ ID NO: 2536 (IR-070), SEQ ID NO: 2540 (IR-071), SEQ ID NO: 2544 (IR-072), SEQ ID NO: 2548 (IR-073), SEQ ID NO: 2552 (IR-074), SEQ ID NO: 2556 (IR-075), SEQ ID NO: 2560 (IR-076), SEQ ID NO: 2564 (IR-077), SEQ ID NO: 2568 (IR-078), SEQ ID NO: 2572 (IR-079), SEQ ID NO: 2576 (IR-080), SEQ ID NO: 2580 (IR-081), SEQ ID NO: 2584 (IR-082), SEQ ID NO: 2588 (IR-083), SEQ ID NO: 2592 (IR-084), SEQ ID NO: 2596 (IR-085), SEQ ID NO: 2600 (IR-086), SEQ ID NO: 2604 (IR-087), SEQ ID NO: 2608 (IR-088), SEQ ID NO: 2612 (IR-089), SEQ ID NO: 2616 (IR-090), SEQ ID NO: 2620 (IR-092), SEQ ID NO: 2624 (IR-093), SEQ ID NO: 2628 (IR-094), SEQ ID NO: 2632 (IR-095), SEQ ID NO: 2636 (IR-097), SEQ ID NO: 2640 (IR-098), SEQ ID NO: 2644 (IR-100), SEQ ID NO: 2648 (IR-101), SEQ ID NO: 2652 (IR-102), SEQ ID NO: 2656 (IR-104), SEQ ID NO: 2660 (IR-105), SEQ ID NO: 2664 (IR-106), SEQ ID NO: 2668 (IR-107), SEQ ID NO: 2672 (IR-108), SEQ ID NO: 2676 (IR-109), SEQ ID NO: 2680 (IR-110), SEQ ID NO: 2684 (IR-112), SEQ ID NO: 2688 (IR-114), SEQ ID NO: 2692 (IR-115), SEQ ID NO: 2696 (IR-116), SEQ ID NO: 2700 (IR-117), SEQ ID NO: 2704 (IR-118), SEQ ID NO: 2708 (IR-119), SEQ ID NO: 2712 (IR-120), SEQ ID NO: 2716 (IR-121), SEQ ID NO: 2720 (IR-122), SEQ ID NO: 2724 (IR-123), SEQ ID NO: 2728 (IR-124), SEQ ID NO: 2732 (IR-125), SEQ ID NO: 2736 (IR-126), SEQ ID NO: 2740 (IR-127), SEQ ID NO: 2744 (IR-128), SEQ ID NO: 2748 (IR-129), SEQ ID NO: 2752 (IR-131), SEQ ID NO: 2756 (IR-132), SEQ ID NO: 2760 (IR-133), SEQ ID NO: 2764 (IR-134), SEQ ID NO: 2768 (IR-135), SEQ ID NO: 2772 (IR-136), SEQ ID NO: 2776 (IR-137), SEQ ID NO: 2780 (IR-138), SEQ ID NO: 2784 (IR-139), SEQ ID NO: 2788 (IR-140), SEQ ID NO: 2792 (IR-141), SEQ ID NO: 2796 (IR-142), SEQ ID NO: 2800 (IR-143), SEQ ID NO: 2804 (IR-144), SEQ ID NO: 2808 (IR-145), SEQ ID NO: 2812 (IR-146), SEQ ID NO: 2816 (IR-147), SEQ ID NO: 2820 (IR-149), SEQ ID NO: 2824 (IR-150), SEQ ID NO: 2828 (IR-151), SEQ ID NO: 2832 (IR-152), SEQ ID NO: 2836 (IR-153), SEQ ID NO: 2840 (IR-154), SEQ ID NO: 2844 (IR-155), SEQ ID NO: 2848 (IR-156), SEQ ID NO: 2852 (IR-157), SEQ ID NO: 2856 (IR-158), SEQ ID NO: 2860 (IR-159), SEQ ID NO: 2864 (IR-160), y SEQ ID NO: 2880 (IR-161).

Las secuencias de nucleótidos correspondientes a las secuencias de aminoácidos anteriores son las siguientes:

SEQ ID NO: 2291 (IR-001), SEQ ID NO: 2295 (IR-002), SEQ ID NO: 2299 (IR-004), SEQ ID NO: 2303 (IR-005), SEQ ID NO: 2307 (IR-006), SEQ ID NO: 2311 (IR-007), SEQ ID NO: 2315 (IR-008), SEQ ID NO: 2319 (IR-011), SEQ ID NO: 2323 (IR-012), SEQ ID NO: 2327 (IR-013), SEQ ID NO: 2331 (IR-014), SEQ ID NO: 2335 (IR-015), SEQ ID NO: 2339 (IR-017), SEQ ID NO: 2343 (IR-020), SEQ ID NO: 2347 (IR-021), SEQ ID NO: 2351 (IR-022), SEQ ID NO: 2355 (IR-023), SEQ ID NO: 2359 (IR-024), SEQ ID NO: 2363 (IR-025), SEQ ID NO: 2367 (IR-026), SEQ ID NO: 2371 (IR-027), SEQ ID NO: 2375 (IR-028), SEQ ID NO: 2379 (IR-029), SEQ ID NO: 2383 (IR-030), SEQ ID NO: 2387 (IR-031), SEQ ID NO: 2391 (IR-032), SEQ ID NO: 2395 (IR-033), SEQ ID NO: 2399 (IR-034), SEQ ID NO: 2403 (IR-035), SEQ ID NO: 2407 (IR-036), SEQ ID NO: 2411 (IR-037), SEQ ID NO: 2415 (IR-038), SEQ ID NO: 2419 (IR-039), SEQ ID NO: 2423 (IR-040), SEQ ID NO: 2427 (IR-041), SEQ ID NO: 2431 (IR-043), SEQ ID NO: 2435 (IR-044), SEQ ID NO: 2439 (IR-045), SEQ ID NO: 2443 (IR-046), SEQ ID NO: 2447 (IR-048), SEQ ID NO: 2451 (IR-049), SEQ ID NO: 2455 (IR-050), SEQ ID NO: 2459 (IR-051), SEQ ID NO: 2463 (IR-052), SEQ ID NO: 2467 (IR-053), SEQ ID NO: 2471 (IR-054), SEQ ID NO: 2475 (IR-055), SEQ ID NO: 2479 (IR-056), SEQ ID NO: 2483 (IR-057), SEQ ID NO: 2487 (IR-058), SEQ ID NO: 2491 (IR-059), SEQ ID NO: 2495 (IR-060), SEQ ID NO: 2499 (IR-061), SEQ ID NO: 2503 (IR-062), SEQ ID NO: 2507 (IR-063), SEQ ID NO: 2511 (IR-064), SEQ ID NO: 2515 (IR-065), SEQ ID NO: 2519 (IR-066), SEQ ID NO: 2523 (IR-067), SEQ ID NO: 2527 (IR-068), SEQ ID NO: 2531 (IR-069), SEQ ID NO: 2535 (IR-070), SEQ ID NO: 2539 (IR-071), SEQ ID NO: 2543 (IR-072), SEQ ID NO: 2547 (IR-073), SEQ ID NO: 2551 (IR-074), SEQ ID NO: 2555 (IR-075), SEQ ID NO: 2559 (IR-076), SEQ ID NO: 2563 (IR-077), SEQ ID NO: 2567 (IR-078), SEQ ID NO: 2571 (IR-079), SEQ ID NO: 2575 (IR-080), SEQ ID NO: 2579 (IR-081), SEQ ID NO: 2583 (IR-082), SEQ ID NO: 2587 (IR-083), SEQ ID NO: 2591 (IR-084), SEQ ID NO: 2595 (IR-085), SEQ ID NO: 2599 (IR-086), SEQ ID NO: 2603 (IR-087), SEQ ID NO: 2607 (IR-088), SEQ ID NO: 2611 (IR-089), SEQ ID NO: 2615 (IR-090), SEQ ID NO: 2619 (IR-092), SEQ ID NO: 2623 (IR-093), SEQ ID NO: 2627 (IR-094), SEQ ID NO: 2631 (IR-095), SEQ ID NO: 2635 (IR-097), SEQ ID NO: 2639 (IR-098), SEQ ID NO: 2643 (IR-100), SEQ ID NO: 2647 (IR-101), SEQ ID NO: 2651 (IR-102), SEQ ID NO: 2655 (IR-104), SEQ ID NO: 2659 (IR-105), SEQ ID NO: 2663 (IR-106), SEQ ID NO: 2667 (IR-107), SEQ ID NO: 2671 (IR-108), SEQ ID NO: 2675 (IR-109), SEQ ID NO: 2679 (IR-110), SEQ ID NO: 2683 (IR-112), SEQ ID NO: 2687 (IR-114), SEQ ID NO: 2691 (IR-115), SEQ ID NO: 2695 (IR-116), SEQ ID NO: 2699 (IR-117), SEQ ID NO: 2703 (IR-118), SEQ ID NO: 2707 (IR-119), SEQ ID NO: 2711 (IR-120), SEQ ID NO: 2715 (IR-121), SEQ ID NO: 2719 (IR-122), SEQ ID NO: 2723 (IR-123), SEQ ID NO: 2727 (IR-124), SEQ ID NO: 2731 (IR-125), SEQ ID NO: 2735 (IR-126), SEQ ID NO: 2739 (IR-127), SEQ ID NO: 2743 (IR-128), SEQ ID NO: 2747 (IR-129), SEQ ID NO: 2751 (IR-131), SEQ ID NO: 2755 (IR-132), SEQ ID NO: 2759 (IR-133), SEQ ID NO: 2763 (IR-134), SEQ ID NO: 2767 (IR-135), SEQ ID NO: 2771 (IR-136), SEQ ID NO: 2775 (IR-137), SEQ ID NO: 2779 (IR-138), SEQ ID NO: 2783 (IR-139), SEQ ID NO: 2787 (IR-140), SEQ ID NO: 2791 (IR-141), SEQ ID NO: 2795 (IR-142), SEQ ID NO: 2799 (IR-143), SEQ ID NO: 2803 (IR-144), SEQ ID NO: 2807 (IR-145), SEQ ID NO: 2811 (IR-146), SEQ ID NO: 2815 (IR-147), SEQ ID NO: 2819 (IR-149), SEQ ID NO: 2823 (IR-150), SEQ ID NO: 2827 (IR-151), SEQ ID NO: 2831 (IR-152), SEQ ID NO: 2835 (IR-153), SEQ ID NO: 2839 (IR-154), SEQ ID NO: 2843 (IR-155), SEQ ID NO: 2847 (IR-156), SEQ ID NO: 2851 (IR-157), SEQ ID NO: 2855 (IR-158), SEQ ID NO: 2859 (IR-159), SEQ ID NO: 2863 (IR-160), y SEQ ID NO: 2879 (IR-161).

Las secuencias de aminoácidos de los péptidos señal de la cadena H de cada anticuerpo se muestran en los siguientes números de ID de secuencia:

SEQ ID NO: 2894 (IR-002), SEQ ID NO: 2897 (IR-004, IR-006, IR-017, IR-023, IR-051, IR-055, IR-059, IR-074, IR-106, IR-116, IR-120, IR-126, IR-147, IR-150), SEQ ID NO: 2900 (IR-005, IR-007, IR-008, IR-012, IR-013, IR-014, IR-015, IR-02C IR-021, IR-025, IR-029, IR-031, IR-036, IR-038, IR-039, IR-041, IR-043, IR-044, I 046, IR-049, IR-052, IR-064, IR-072, IR-080, IR-092, IR-095, IR-097, IR-098, IR-102, IR-104, IR-108, IR-109, IR-112, IR-117, IR-133, IR-141, IR-149, IR-153), SEC ID NO: 2902 (IR-011, IR-026, IR-027, IR-028, IR-030, IR-037, IR-050, IR-053, IR-054, IR-056, IR-057, IR-058, IR-060, IR-061, IR-062, IR-063, IR-065, IR-067, IR-068, IR-069, IR-070, IR-071, IR-073, IR-075, IR-076, IR-077, IR-079, IR-081, IR-082, IR-083, IR-084, IR-085, IR-086, IR-089, IR-090, IR-093, IR-100, IR-101, IR-107, IR-110, IR-114, IR-115, IR-119, IR-121, IR-122, IR-123, IR-124, IR-125, IR-127, IR-128, IR-129, IR-132, IR-136, IR-137, IR-138, IR-139, IR-140, IR-143, IR-145, IR-146, IR-152, IR-154, IR-155, IR-157, IR-158, IR-160, IR-161), SEQ ID NO 2904 (IR-022), SEQ ID NO: 2906 (IR-024), SEQ ID NO: 2909 (IR-032, IR-034, IR 040, IR-087), SEQ ID NO: 2911 (IR-033), SEQ ID NO: 2913 (IR-035), SEQ ID NO 2915 (IR-045), SEQ ID NO: 2917 (IR-048), SEQ ID NO: 2919 (IR-066), SEQ ID N< 2921 (IR-078, IR-135), SEQ ID NO: 2923 (IR-088), SEQ ID NO: 2925 (IR-094, IR 134), SEQ ID NO: 2927 (IR-105), SEQ ID NO: 2929 (IR-118), SEQ ID NO: 2931 (IR-131, IR-156), SEQ ID NO: 2933 (IR-142, IR-151), SEQ ID NO: 2935 (IR-144), y SEQ ID NO: 2937 (IR-159).

Las secuencias de nucleótidos que codifican péptidos de señal de cadena H de cada anticuerpo se muestran en los siguientes números de ID de secuencia:

SEQ ID NO: 2893 (IR-002), SEQ ID NO: 2895 (IR-004, IR-006, IR-017, IR-023, IR-051, IR-055, IR-059, IR-074, IR-106, IR-116, IR-126, IR-147, IR-150), SEQ ID NO: 2896 (IR-120), SEQ ID NO: 2898 (IR-005, IR-007, IR-020, IR-029, IR-031, IR-036, IR-038, IR-039, IR-041, IR-043, IR-046, IR-049, IR-064, IR-072, IR-080, IR-092, IR-095, IR-097, IR-098, IR-102, IR-104, IR-109, IR-117, IR-133, IR-141, IR-149), SEQ ID NO: 2899 (IR-008, IR-012, IR-013, IR-014, IR-015, IR-021, IR-025, IR-044, IR-052, IR-108, IR-112, IR-153), SEQ ID NO: 2901 (IR-011, IR-026, IR-027, IR-028, IR-030, IR-037, IR-050, IR-053, IR-054, IR-056, IR-057, IR-058, IR-060, IR-061, IR-062, IR-063, IR-065, IR-067, IR-068, IR-069, IR-070, IR-071, IR-073, IR-075, IR-076, IR-077, IR-079, IR-081, IR-082, IR-083, IR-084, IR-085, IR-086, IR-089, IR-090, IR-093, IR-100, IR-101, IR-107, IR-110, IR-114, IR-115, IR-119, IR-121, IR-122, IR-123, IR-124, IR-125, IR-127, IR-128, IR-129, IR-132, IR-136, IR-137, IR-138, IR-139, IR-140, IR-143, IR-145, IR-146, IR-152, IR-154, IR-155, IR-157, IR-158, IR-160, IR-161), SEQ ID NO: 2903 (IR-022), SEQ ID NO: 2905 (IR-024), SEQ ID NO: 2907 (IR-032, IR-034, IR-040), SEQ ID NO: 2908 (IR-087), SEQ ID NO: 2910 (IR-033), SEQ ID NO: 2912 (IR-035), SEQID NO: 2914 (IR-045), SEQ ID NO: 2916 (IR-048), SEQ ID NO: 2918 (IR-066), SEQ ID NO: 2920 (IR-078, IR-135), SEQ ID NO: 2922 (IR-088), SEQ ID NO: 2924 (IR-094, IR-134), SEQ ID NO: 2926 (IR-105), SEQ ID NO: 2928 (IR-118), SEQ ID NO: 2930 (IR-131, IR-156), SEQ ID NO: 2932 (IR-142, IR-151), SEQ ID NO: 2934 (IR-144), y SEQ ID NO: 2936 (IR-159).

Las secuencias de aminoácidos de péptidos señal de cadena L de cada anticuerpo se muestran en los siguientes números de ID de secuencia:

SEQ ID NO: 2939 (IR-001, IR-006, IR-008, IR-011, IR-012, IR-013, IR-024), SEQ ID NO: 2943 (IR-002, IR-004, IR-005, IR-007, IR-015, IR-017, IR-020, IR-021, IR-022, IR-025, IR-026, IR-027, IR-028, IR-029, IR-030, IR-031, IR-032, IR-034, IR-035, IR-036, IR-037, IR-038, IR-039, IR-040, IR-041, IR-043, IR-044, IR-045, IR-046, IR-048, IR-049, IR-050, IR-051, IR-052, IR-053, IR-054, IR-055, IR-056, IR-057, IR-058, IR-059, IR-060, IR-061, IR-062, IR-063, IR-064, IR-065, IR-066, IR-067, IR-068, IR-069, IR-070, IR-071, IR-072, IR-073, IR-074, IR-075, IR-076, IR-077, IR-078, IR-079, IR-080, IR-081, IR-082, IR-083, IR-084, IR-085, IR-086, IR-087, IR-089, IR-092, IR-093, IR-095, IR-097, IR-100, IR-101, IR-102, IR-104, IR-105, IR-106, IR-107, IR-108, IR-109, IR-110, IR-112, IR-114, IR-115, IR-116, IR-117, IR-118, IR-120, IR-121, IR-122, IR-123, IR-124, IR-125, IR-126, IR-127, IR-128, IR-129, IR-131, IR-132, IR-133, IR-135, IR-136, IR-137, IR-138, IR-139, IR-140, IR-141, IR-142, IR-143, IR-144, IR-145, IR-146, IR-147, IR-150, IR-151, IR-152, IR-153, IR-154, IR-155, IR-156, IR-157, IR-158, IR-159, IR-160), SEQ ID NO: 2945 (IR-014), SEQ ID NO: 2947 (IR-023), SEQ ID NO: 2949 (IR-033), SEQ ID NO: 2951 (IR-088, IR-134), SEQ ID NO: 2953 (IR-090), SEQ ID NO: 2955 (IR-094), SEQ ID NO: 2957 (IR-098), SEQ ID NO: 2959 (IR-119), SEQ ID NO: 2961 (IR-149), y SEQ ID NO: 2963 (IR-161).

Las secuencias de nucleótidos que codifican péptidos de señal de cadena L de cada anticuerpo se muestran en los siguientes números de ID de secuencia:

SEQ ID NO: 2938 (IR-001, IR-006, IR-008, IR-011, IR-012, IR-013, IR-024), SEQ ID NO: 2940 (IR-002, IR-004, IR-005, IR-007, IR-015, IR-017, IR-020, IR-021, IR-022, IR-025, IR-026, IR-027, IR-028, IR-029, IR-030, IR-031, IR-032, IR-034, IR-035, IR-036, IR-037, IR-038, IR-039, IR-040, IR-041, IR-043, IR-044, IR-045, IR-046, IR-048, IR-049, IR-050, IR-051, IR-052, IR-053, IR-054, IR-055, IR-056, IR-057, IR-058, IR-059, IR-060, IR-061, IR-062, IR-063, IR-064, IR-065, IR-066, IR-067, IR-068, IR-069, IR-070, IR-071, IR-072, IR-073, IR-074, IR-075, IR-076, IR-077, IR-078, IR-079, IR-080, IR-081, IR-082, IR-083, IR-084, IR-086, IR-087, IR-089, IR-092, IR-093, IR-095, IR-097, IR-100, IR-101, IR-102, IR-104, IR-105, IR-106, IR-107, IR-108, IR-109, IR-110, IR-112, IR-114, IR-115, IR-116, IR-117, IR-118, IR-120, IR-121, IR-122, IR-123, IR-124, IR-125, IR-126, IR-127, IR-128, IR-131, IR-132, IR-133, IR-135, IR-136, IR-137, IR-138, IR-139, IR-140, IR-141, IR-142, IR-143, IR-144, IR-145, IR-146, IR-147, IR-150, IR-151, IR-152, IR-153, IR-154, IR-155, IR-156, IR-157, IR-158, IR-159, IR-160), SEQ ID NO: 2941 (IR-085), SEQ ID NO: 2942 (IR-129), SEQ ID NO: 2944 (IR-014), SEQ ID NO: 2946 (IR-023), SEQ ID NO: 2948 (IR-033), SEQ ID NO: 2950 (IR-088, IR-134), SEQ ID NO: 2952 (IR-090), SEQ ID NO: 2954 (IR-094), SEQ ID NO: 2956 (IR-098), SEQ ID NO: 2958 (IR-119), SEQ ID NO: 2960 (IR-149), y SEQ ID NO: 2962 (IR-161).

Análisis ELISA competitivo

El análisis por transferencia de puntos es un método para analizar una reactividad contra un monómero u oligómero A beta inmovilizado sobre una membrana de nitrocelulosa. Sin embargo, las A beta se solubilizan en fluidos tales como fluido intersticial, líquido cerebral o sangre. A continuación, se llevó a cabo el presente análisis para investigar la unión específica a los oligómeros A beta en soluciones y la diferencia de selectividad para el monómero A beta. El ELISA competitivo es un método para determinar la especificidad de oligómeros reaccionando preliminarmente con anticuerpos a medir y diluido en serie A beta monómero o oligómero beta en soluciones y realizando ELISA añadiendo las soluciones a una placa inmovilizada con un oligómero A beta. Cuando un anticuerpo es un anticuerpo oligómero específico de A beta, la reacción de ELISA disminuye en una forma dependiente de la concentración de oligómero A beta en una solución que reacciona con el oligómero A beta, pero no disminuye en una solución que reacciona con el monómero A beta o disminuye cuando la concentración A beta mayor que la concentración de oligómero. Se analizaron 130 anticuerpos y el resultado se muestra en la figura 2. Los 129 anticuerpos excepto IR-088 mostraron alta especificidad de unión incluso en la solución. Mientras tanto, el anticuerpo que reacciona tanto con el monómero A beta como con el oligómero (6E10) utilizado como control mostró una reactividad ELISA equivalente contra monómero y oligómero. Además, los resultados de ELISA competitivo en los cuales la concentración de inhibidor se muestra como concentración molar se muestran en la figura 3. En la Tabla 2 se muestran IC_{50} y la selectividad del oligómero A beta sobre un monómero A beta (monómero A beta IC_{50}/oligómero A beta IC_{50}) calculado por el ELISA competitivo en la figura 3.

Tabla 2

Nombre de Anticuerpo	IC_{50} (nmol/L)		Selectividad (vs monómero)	Nombre de Anticuerpo	IC_{50} (nmol/L)		Selectividad (vs monómero)
	monómero	oligómero			monómero	oligómero	
IR-004	1310	13.7	95.6	IR-089	>2200	35.3	>62.3
IR-005	>2200	10.3	>211.6	IR-090	>2200	6.36	>345.9
IR-006	632	11.0	57.5	IR-092	>2200	88.7	>24.8
IR-009	1340	10.1	132.7	IR-093	1090	5.58	195.3
IR-011	>2200	17.1	>128.7	IR-094	>2200	37.5	>58.7
IR-012	1990	115.0	17.3	IR-095	>2200	15.7	>140.1
IR-013	1960	2.9	641.4	IR-097	>2200	9.92	>221.8
IR-014	1540	10.2	151.0	IR-098	>2200	40.6	>54.2
IR-015	2120	27.8	76.8	IR-100	>2200	11.6	>189.7
IR-017	1630	49.0	33.3	IR-101	1910	6.93	275.6
IR-020	>2200	3.81	>249.7	IR-102	>2200	378	>10.5
IR-021	>2200	4.38	>501.1	IR-104	>2200	15.4	>142.9
IR-022	>2200	125	>16.3	IR-106	>2200	9.16	>240.2
IR-023	>2200	24.4	>90.2	IR-108	>2200	146	>15.1
IR-025	>2200	27.5	>80	IR-107	>2200	357	>61.6
IR-026	>2200	43.6	>50.5	IR-109	>2200	2.59	>849.4
IR-027	>2200	82.7	>26.6	IR-109	>2200	18.8	>11.7
IR-028	>2200	2.97	>740.7	IR-110	>2200	4.82	>456.4
IR-029	>2200	30.8	>71.1	IR-112	>2200	3.9	>564.1
IR-030	>2200	28.1	>78.3	IR-114	>2200	15.9	>138.4
IR-031	>2200	4.47	>492.2	IR-115	>2200	31.7	>69.4
IR-032	2020	25.3	79.8	IR-116	>2200	42	>52.4
IR-034	2020	22.6	89.4	IR-117	>2200	12.7	>173.2
IR-036	>2200	23	>95.7	IR-118	>2200	3.66	>618
IR-037	>2200	22.5	>97.8	IR-119	>2200	66.5	>33.1
IR-038	>2200	2.94	>748.3	IR-120	>2200	2.74	>802.9
IR-039	>2200	17.3	>127.0	IR-121	>2200	5.32	>413.5
IR-040	>2200	5.02	>438.2	IR-122	1411	8.18	172.5
IR-041	>2200	38.3	>57.4	IR-123	659	1.04	633.7
IR-043	>2200	259	>8.5	IR-124	>2200	17.3	>127.2
IR-046	>2200	67.3	>33	IR-125	>2200	18.2	>120.9
IR-045	>2200	225	>9.8	IR-126	>2200	34.1	>64.5
IR-048	>2200	360	>6	IR-127	>2200	13.4	>164.2
IR-049	>2200	310	>7.1	IR-128	>2200	42.3	>52.01
IR-050	>2200	29.2	>75.3	IR-129	>2200	17.5	>125.7
IR-051	764	5.04	40.7	IR-131	>2200	78.8	>27.9
IR-052	>2200	43.9	>50.1	IR-132	>2200	12.1	>181.8
IR-053	>2200	291	>7.6	IR-133	>2200	18	>122.2
IR-054	>2200	1.46	>1517.2	IR-134	>2200	13.1	>167.9
IR-057	>2200	19.5	>112.8	IR-135	>2200	10.9	>201.8
IR-059	>2200	9.34	>235.5	IR-136	>2200	8.35	>263.5
IR-060	>2200	2.57	>856	IR-137	>2200	8.47	>259.7
IR-061	>2200	47.1	>46.7	IR-138	>2200	20.8	>105.8
IR-062	>2200	2.56	>859.4	IR-139	>2200	4.43	>496.6
IR-063	>2200	4.98	>441.8	IR-140	>2200	7.44	>295.7
IR-064	>2200	13.7	>160.6	IR-141	2120	20.2	105.0
IR-066	>2200	80.2	>27.4	IR-142	>2200	6.74	>326.4
IR-067	>2200	5.09	>431.9	IR-143	>2200	5.71	>385.3
IR-069	>2200	7.25	>303.4	IR-144	>2200	9.69	>227.4
IR-070	>2200	3.59	>612.8	IR-145	>2200	31.1	>70.7
IR-073	>2200	32.3	>68.1	IR-146	>2200	5.12	>429.7
IR-074	>2200	14.1	>156	IR-147	>2200	139	>15.8
IR-075	>2200	8.71	>252.6	IR-148	>2200	35.5	>62
IR-076	>2200	11.5	>191.3	IR-150	>2200	6.71	>327.9
IR-077	>2200	2.76	>797.1	IR-151	>2200	118	>18.5
IR-078	>2200	4.29	>512.8	IR-152	>2200	31.5	>69.8
IR-079	>2200	6.96	>315.2	IR-153	>2200	58.7	>37.5
IR-080	>2200	71.3	>30.7	IR-154	>2200	3.54	>621.5
IR-081	>2200	16.5	>133.3	IR-155	>2200	3.61	>609.4
IR-082	>2200	3.25	>676.9	IR-156	>2200	14.6	>150.7
IR-083	>2200	11.8	>185.7	IR-157	>2200	7.91	>278.1
IR-084	>2200	4.46	>490	IR-158	>2200	83.2	>26.5
IR-086	>2200	5.29	>415.9	IR-159	>2200	91.2	>24.4
IR-087	>2200	17.9	>122.9	IR-160	>2200	4.65	>473.1
IR-009	556	4.6	1.3	IR-161	>2200	12.9	>170.5
				Control (OE10)	6.84	7.58	0.9

Análisis de afinidad para el oligómero A beta

Para investigar la capacidad de unión de los anticuerpos descritos contra el oligómero A beta, se analizó la afinidad (véase Métodos). Se analizaron 41 anticuerpos y los resultados se muestran en la figura 4. La constante de velocidad de asociación (ka), la constante de velocidad de disociación (kd) y la constante de disociación (KD) calculadas se muestran en la Tabla 3.

[Tabla 3]

Nombre del anticuerpo	Ensayo cinético		
	ka ($M^{-1}s^{-1}$)	kd (s^{-1})	KD=kd/ka (M)
IR-028	3.17E+05	0.27	8.52E-07
IR-036	8.76E+04	8.76E-03	1.00E-07
IR-037	9.24E+04	0.0609	6.59E-07
IR-038	8.92E+04	7.52E-03	8.43E-09
IR-039	1.50E+05	7.11E-03	4.74E-08
IR-041	6.94E+04	0.0949	1.37E-05
IR-056	3.26E+05	0141	4.33E-07
IR-057	3.70E+06	5.79E-02	1.56E-07
IR-060	7.67E+04	0.2	2.61E-06
IR-062	3.82E+05	1.39E-01	3.64E-07
IR-063	1.14E+05	0.145	1.27E-06
IR-067	2.15E+05	0.118	5.49E-07
IR-077	2.78E+05	0.153	5.50E-07
IR-079	2.82E+05	0.237	1.05E-05
IR-081	3.36E+05	0.421	1.25E-06
IR-083	6.17E+05	0.431	6.99E-07
IR-084	3.35E+05	0.201	6.00E-07
IR-086	2.33E+05	0.28	1.20E-06
IR-094	3.62E+05	0.0215	5.94E-08
IR-095	9.46E+04	3.31E-03	3.50E-08
IR-097	1.93E+05	3.03E-03	1.57E-03
IR-098	3.80E+05	0.0138	3.69E-08
IR-107	2.95E+05	0.1	3.39E-07
IR-108		2.96E-03	1.18E-09
IR-110	2.50E+05	0.0719	1.77E-07
IR-112	4.07E+05	3.76E-03	4.11E-08
IR-117	9.14E+04	0.0668	9.21E-07
IR-118	7.25E+04	1.53E-03	2.75E-09
IR-121	5.57E+04	8.31E-03	8.42E-03

Nombre del anticuerpo	Ensayo cinético		
	ka ($M^{-1}s^{-1}$)	kd (s^{-1})	KD=kd/ka (M)
IR-124	9.87E+04	9.95E-03	1.41E-07
IR-126	7.04E+04	3.95E-03	7.88E-09
IR-127	5.01E+04	0 261	1.02E-06
IR-128	2.56E+05	0.37	1.07E-06
IR-132	3.45E+05	5.17E-03	2.21E-09
IR-136	2.34E+04	0116	1.29E-06
IR-139	8.99E+04	1.65E-03	5.06E-08
IR-146	3.26E+04	0.383	1.05E-05
IR-150	3.61E+05	0.124	5.17E-07
IR-152	2.40E+05	2.27E-03	5.88E-09
IR-154	3.86E+04	0.41	1.05E-06
IR-155	3.89E+05	0.37	1.05E-05
6E10	3.51E+05 5.78E+04	1.68E-04	2.91E-09

Ensayo de la capacidad de neutralización de los anticuerpos oligómeros anti-A beta contra la citotoxicidad inducida por el A beta

Los oligómeros A beta causan citotoxicidad a las células neuronales. Para evaluar si los anticuerpos de oligómero anti-A beta descritos neutralizan la citotoxicidad inducida por A beta, se realizó un ensayo in vitro utilizando células de neuroblastoma humano (células SH-SY5Y). La mayoría de los anticuerpos mostraron la capacidad de neutralización frente a la citotoxicidad inducida por el A beta. Ejemplos de los anticuerpos que muestran la capacidad de neutralización se muestran en la figura 5. En las gráficas, el valor del eje Y indica la tasa relativa a la citotoxicidad de A beta solamente (sin anticuerpo).

Ensayo de la capacidad de inhibición de los anticuerpos oligómeros anti-A beta contra la formación de beta-fibrillas.

Los monómeros beta forman fibrillas como resultado de la multimerización cuando se incuban en un regulador de pH neutro. Para evaluar si los anticuerpos descritos inhiben la formación de fibrillas, se mezcló un anticuerpo y A beta y se incubaron durante 24 horas y la mezcla se midió por fluorescencia de Tioflavina T que refleja la cantidad de fibrillas. La mayoría de los anticuerpos mostraron la capacidad de inhibición frente a la formación de fibrillas A beta. Ejemplos de los anticuerpos que muestran la capacidad de inhibición se muestran en la figura 6. En el gráfico, el valor del eje Y indica la velocidad relativa a la formación de fibrillas de A beta solamente (sin anticuerpo).

Inmunotransferencia para confirmar que los anticuerpos oligómero anti-A beta no se unen a APP (proteína precursora amiloide).

Es importante para eludir efectos secundarios que los anticuerpos anti-A beta no se unan a APP que es la proteína fisiológica expresada en un cuerpo sano. Se espera que los anticuerpos oligómeros anti-A beta no se unan a la APP porque reconocen el dominio conformacional del oligómero A beta que no está presente en la APP. Por lo tanto, se realizó inmunotransferencia para evaluar si los anticuerpos oligómeros anti-A beta descritos no se unen a APP. Se confirmó que no se unen a la APP humana (en comparación con el resultado del anticuerpo control 6E10). Ejemplos de análisis de inmunotransferencia se muestran en la figura 7. Estos datos también muestran que los anticuerpos descritos tienen baja afinidad de unión a otras proteínas Oligómero A beta, y la especificidad de los anticuerpos es alta (en comparación con el resultado del anticuerpo de control 6E10).

Aplicabilidad Industrial

Se espera que los anticuerpos proporcionados contribuyan al establecimiento de métodos preventivos/terapéuticos selectivos para moléculas responsables de evocar condiciones patológicas de la enfermedad de Alzheimer.

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo, o fragmento de unión a antígeno del mismo, que reconoce un oligómero A beta aislado como antígeno, en el que el anticuerpo no se une a un monómero A beta y comprende

(a) una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1366 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1368 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1370 como CDR3; y
(b) una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1372 como CDR1, la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1374 como CDR2 y la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 1376 como CDR3

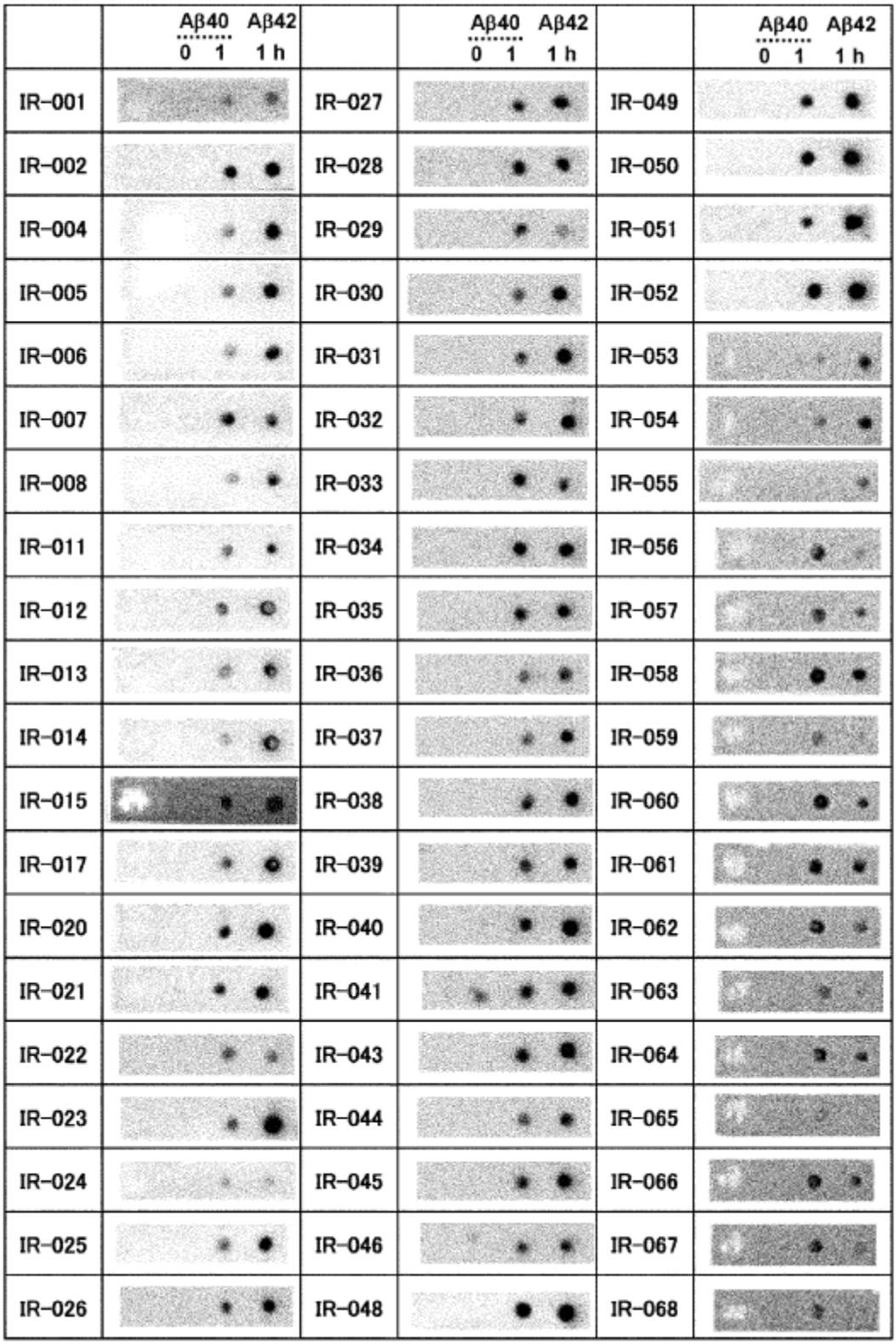
para uso en un método para prevenir y/o tratar la enfermedad de Alzheimer.

2. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno para uso en un método para prevenir y/o tratar la enfermedad de Alzheimer de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno comprende una cadena H que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2630 como VH; y una cadena L que tiene la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2632 como VL.

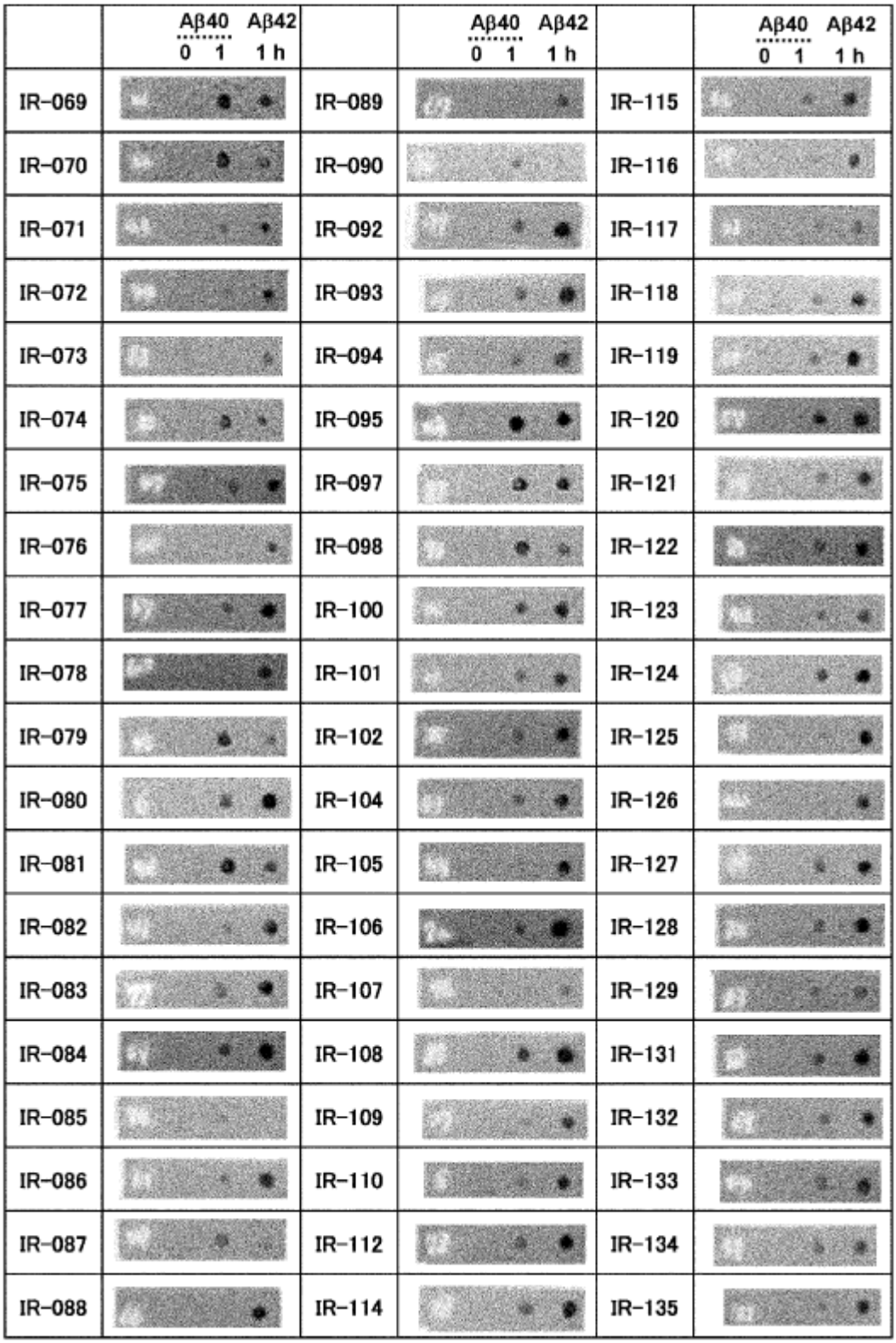
3. El anticuerpo para uso en un método para prevenir y/o tratar la enfermedad de Alzheimer de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que el anticuerpo es un anticuerpo quimérico o un anticuerpo humanizado.

4. Una composición farmacéutica para uso en un método para prevenir y/o tratar la enfermedad de Alzheimer que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

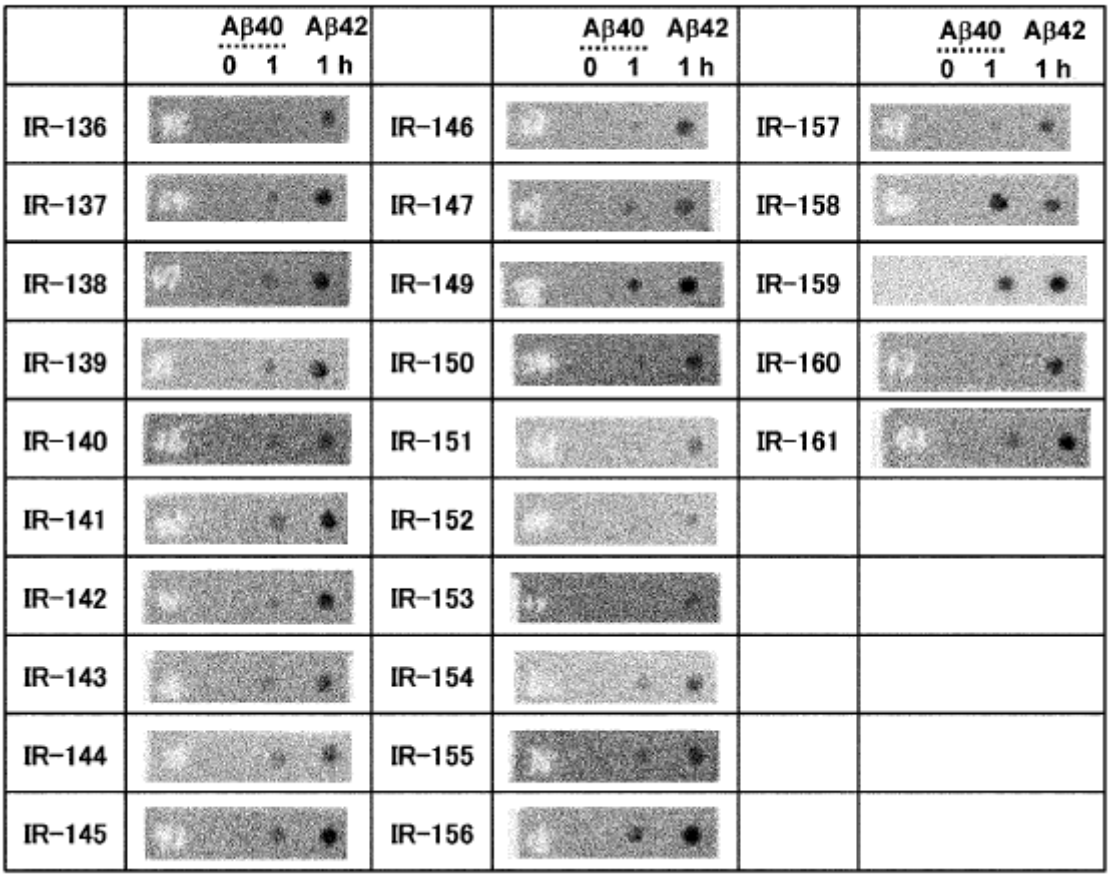
[Fig. 1-1]


Aβ40 Aβ42
0 1 1 h
IR-001
IR-002
IR-004
IR-005
IR-006
IR-007
IR-008
IR-011
IR-012
IR-013
IR-014
IR-015
IR-017
IR-020
IR-021
IR-022
IR-023
IR-024
IR-025
IR-026
IR-027
IR-028
IR-029
IR-030
IR-031
IR-032
IR-033
IR-034
IR-035
IR-036
IR-037
IR-038
IR-039
IR-040
IR-041
IR-043
IR-044
IR-045
IR-046
IR-048
IR-049
IR-050
IR-051
IR-052
IR-053
IR-054
IR-055
IR-056
IR-057
IR-058
IR-059
IR-060
IR-061
IR-062
IR-063
IR-064
IR-065
IR-066
IR-067
IR-068

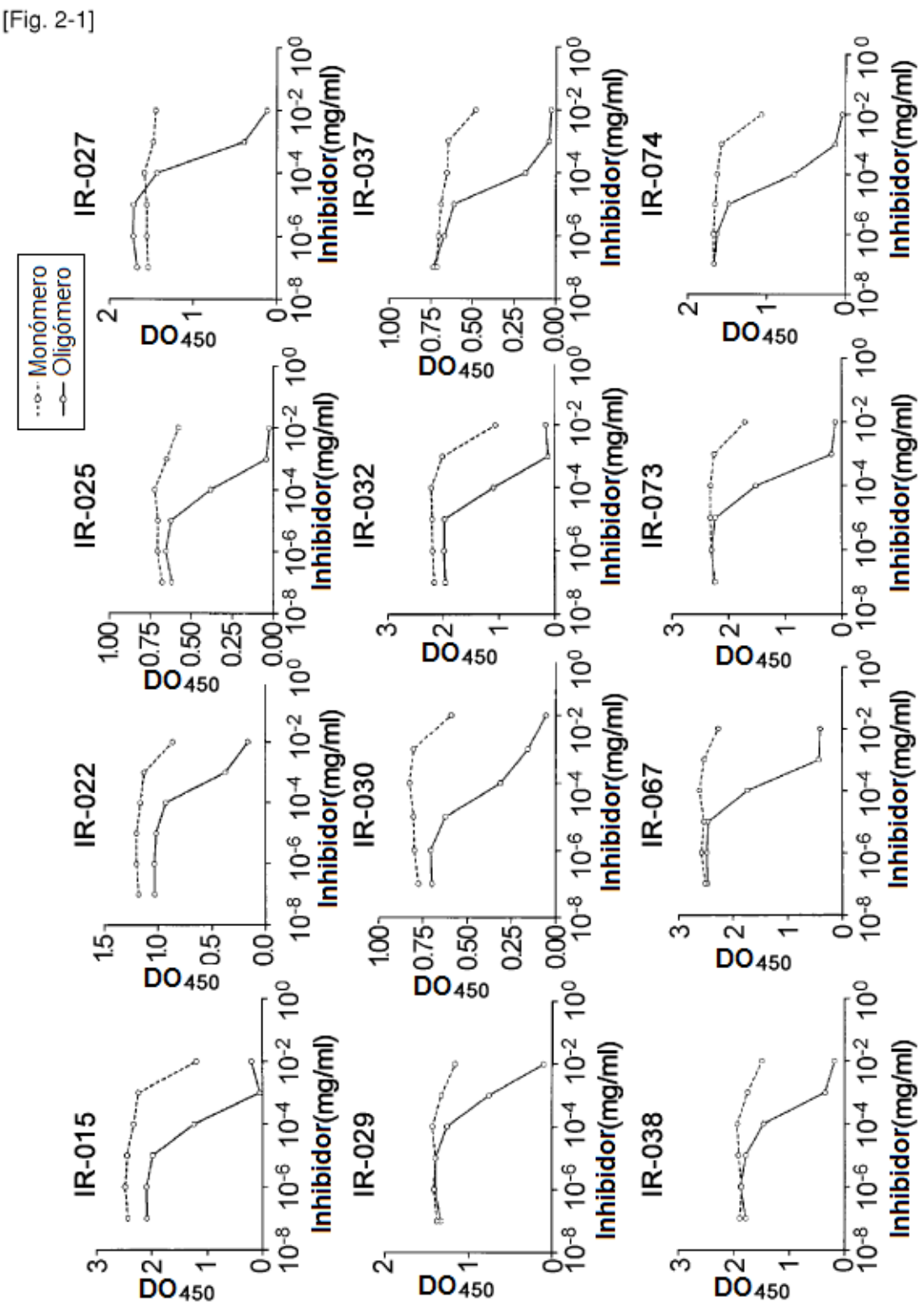
[Fig. 1-2]


Aβ40 Aβ42
0 1 1 h
IR-069
IR-070
IR-071
IR-072
IR-073
IR-074
IR-075
IR-076
IR-077
IR-078
IR-079
IR-080
IR-081
IR-082
IR-083
IR-084
IR-085
IR-086
IR-087
IR-088
IR-089
IR-090
IR-092
IR-093
IR-094
IR-095
IR-097
IR-098
IR-100
IR-101
IR-102
IR-104
IR-105
IR-106
IR-107
IR-108
IR-109
IR-110
IR-112
IR-114
IR-115
IR-116
IR-117
IR-118
IR-119
IR-120
IR-121
IR-122
IR-123
IR-124
IR-125
IR-126
IR-127
IR-128
IR-129
IR-131
IR-132
IR-133
IR-134
IR-135

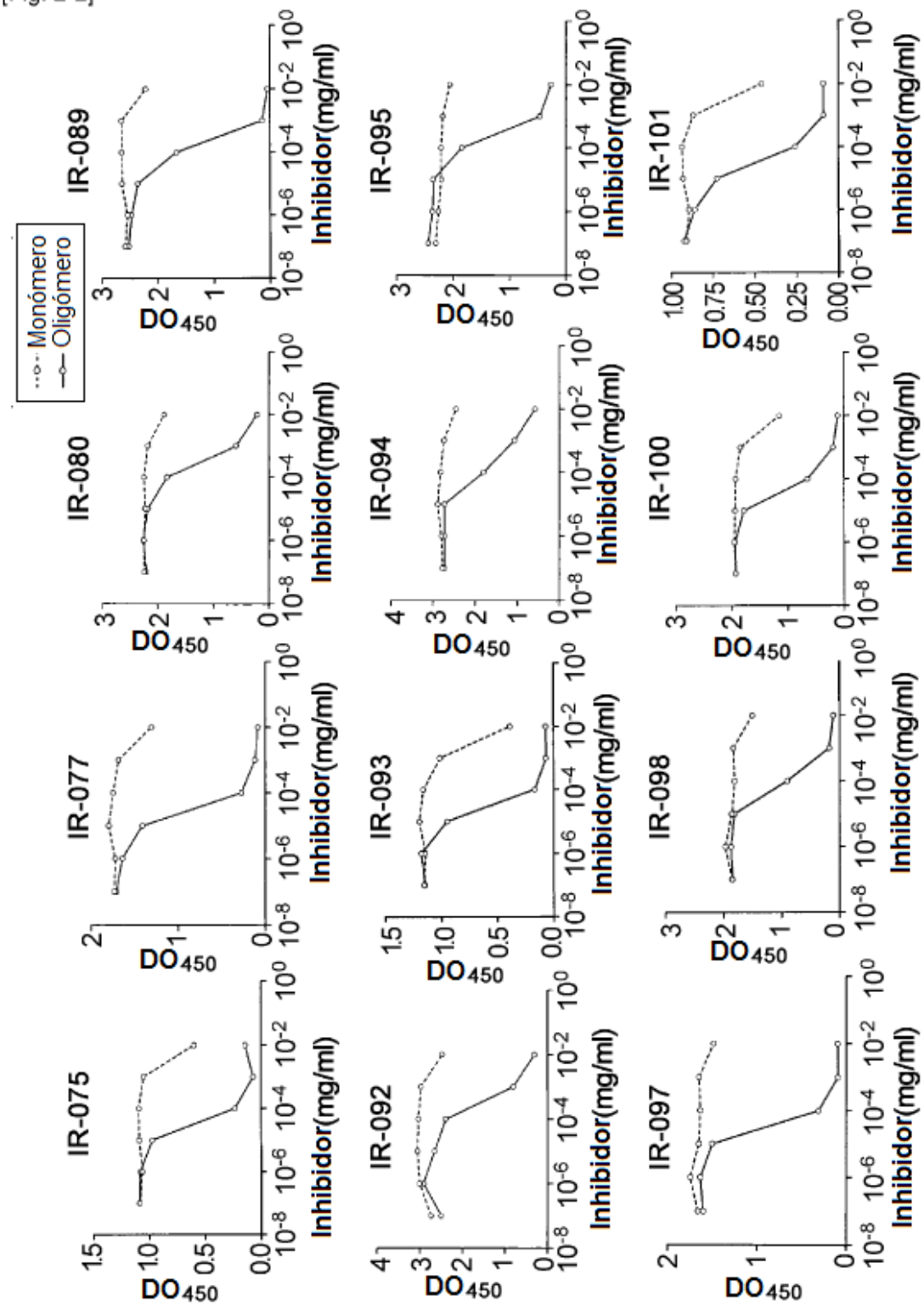
[Fig. 1-3]


Aβ40 Aβ42
0 1 1 h
IR-136
IR-137
IR-138
IR-139
IR-140
IR-141
IR-142
IR-143
IR-144
IR-145
IR-146
IR-147
IR-149
IR-150
IR-151
IR-152
IR-153
IR-154
IR-155
IR-156
IR-157
IR-158
IR-159
IR-160
IR-161

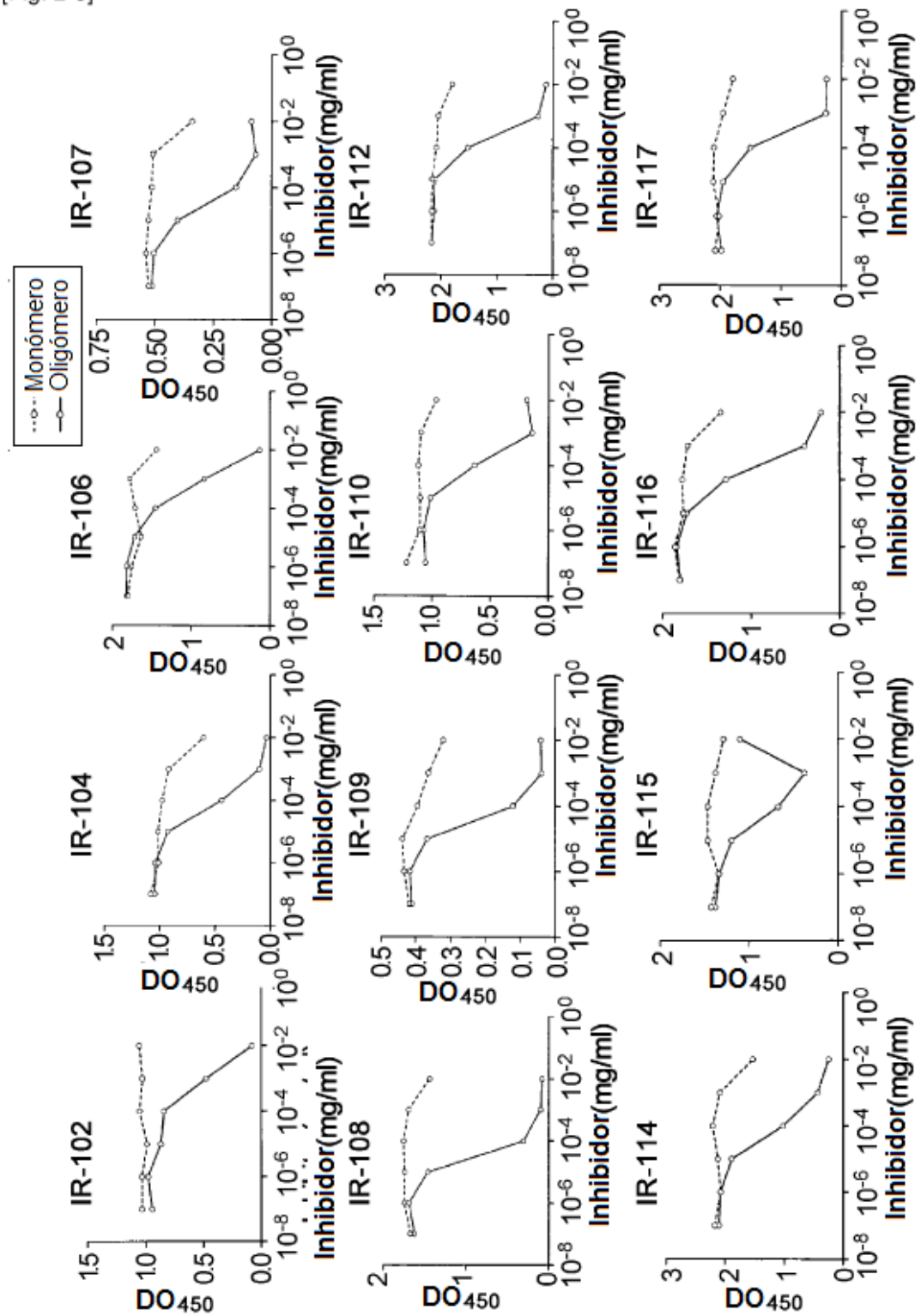
[Fig. 2-1]


Monómero
Oligómero
IR-027
IR-037
IR-074
IR-025
IR-032
IR-073
IR-022
IR-030
IR-067
IR-015
IR-029
IR-038
DO450
Inhibidor(mg/ml)

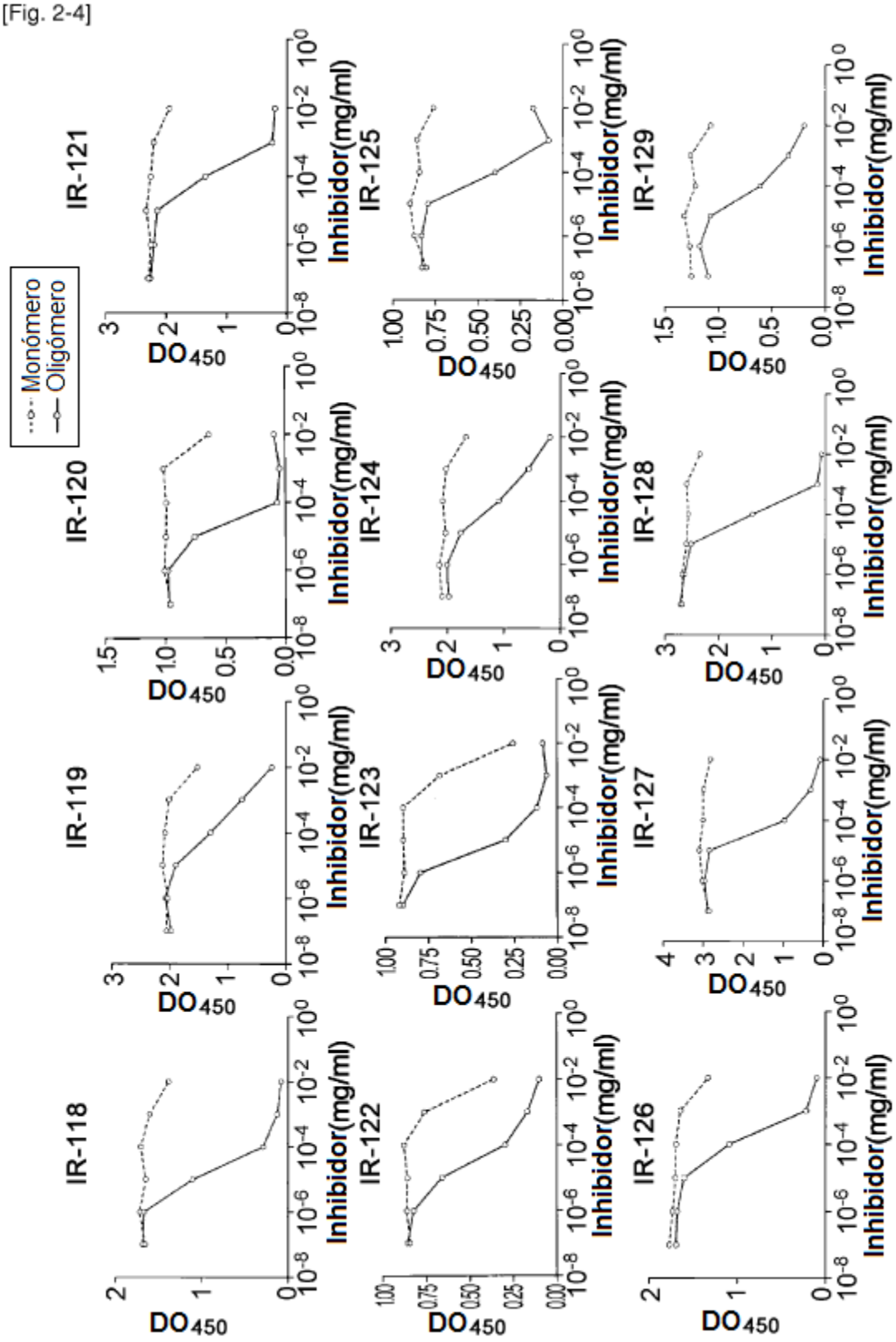
[Fig. 2-2]


Monómero
Oligómero
IR-089
IR-080
IR-095
IR-101
IR-077
IR-094
IR-100
IR-075
IR-093
IR-098
IR-092
IR-097
DO450
Inhibidor(mg/ml)

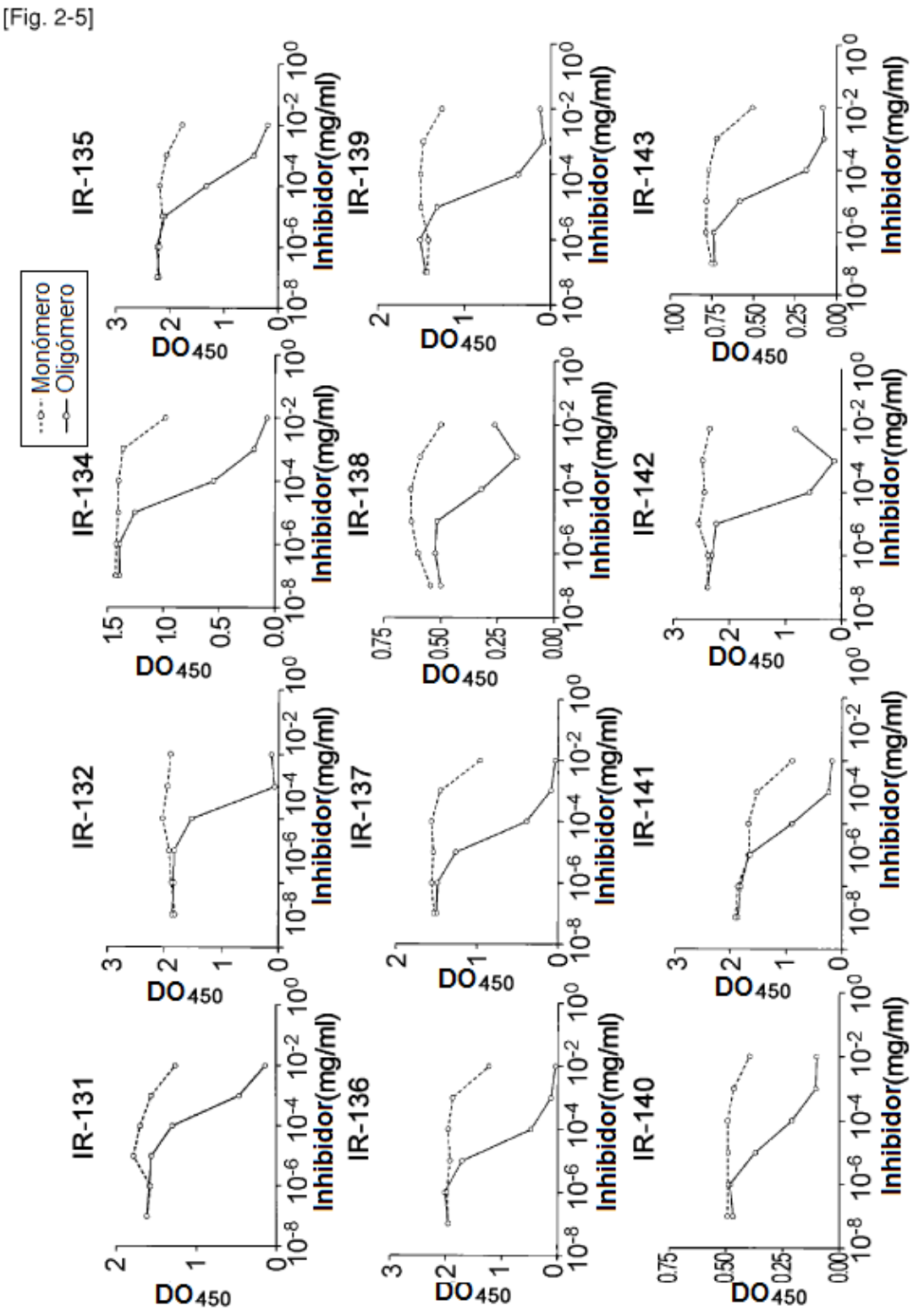
[Fig. 2-3]


Monómero
Oligómero
IR-102
IR-104
IR-106
IR-107
IR-108
IR-109
IR-110
IR-112
IR-114
IR-115
IR-116
IR-117
DO450
Inhibidor(mg/ml)

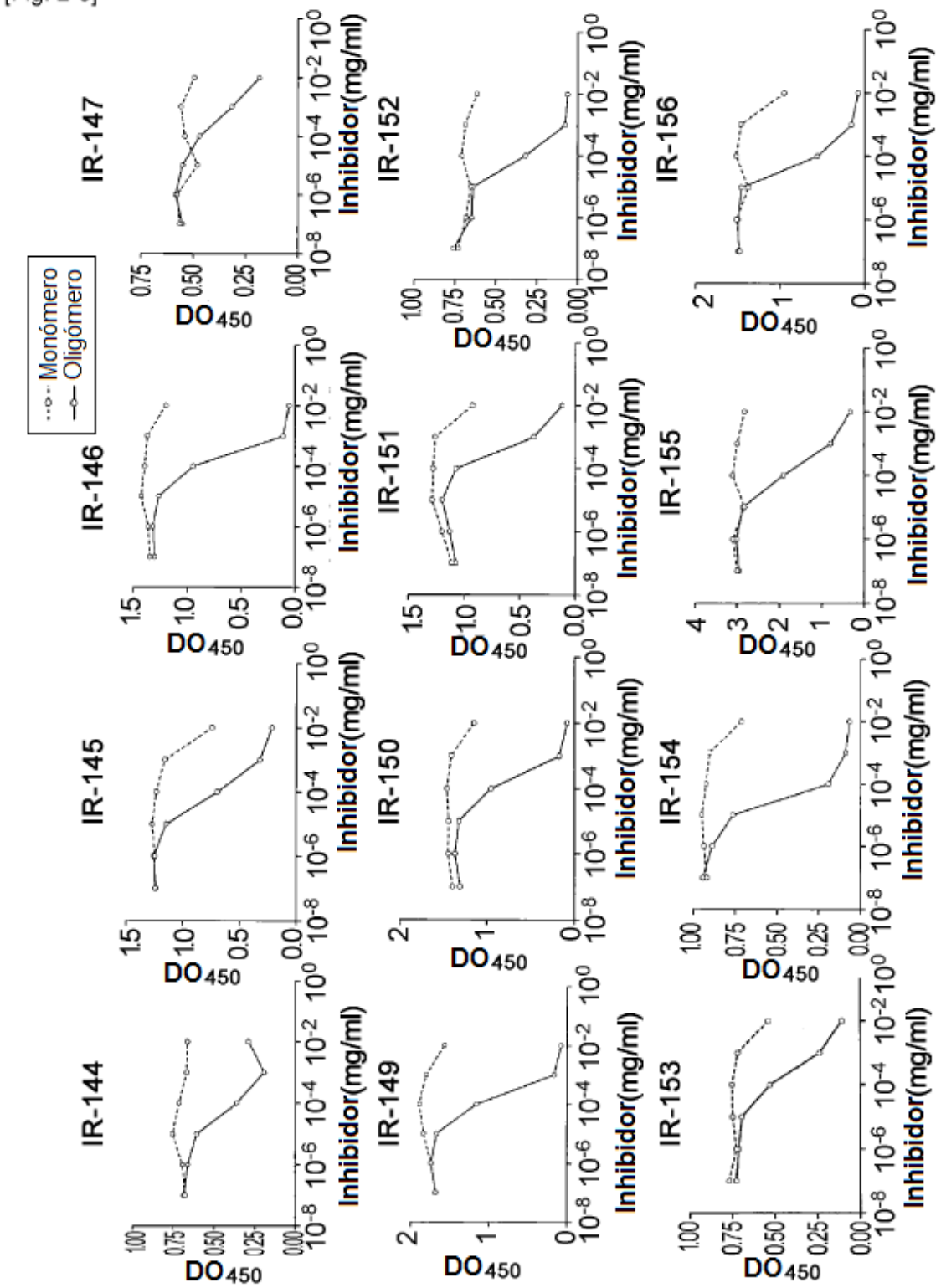
[Fig. 2-4]


Monómero
Oligómero
IR-118
IR-119
IR-120
IR-121
IR-122
IR-123
IR-124
IR-125
IR-126
IR-127
IR-128
IR-129
DO450
Inhibidor(mg/ml)

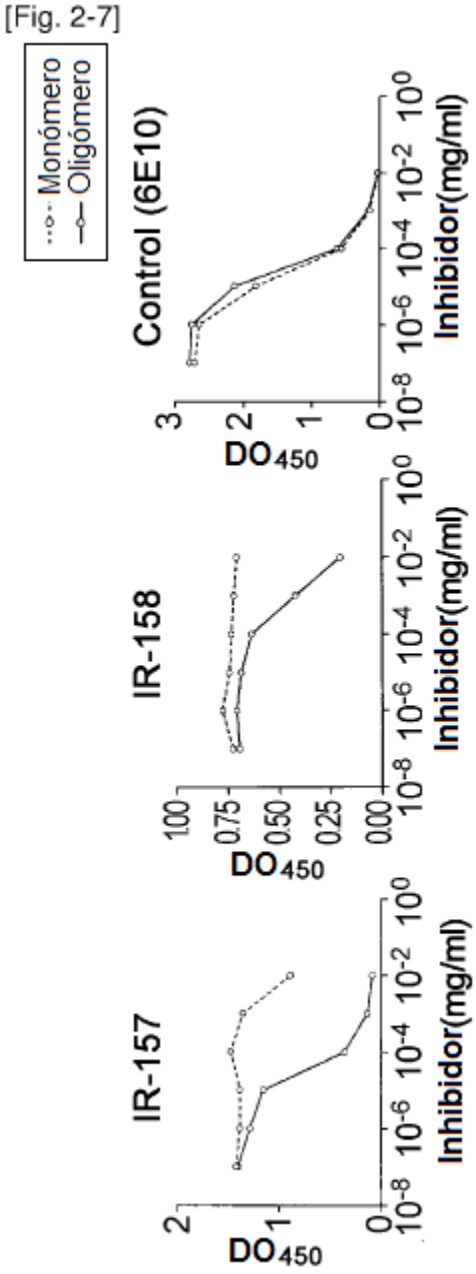
[Fig. 2-5]


Monómero
Oligómero
IR-131
IR-132
IR-134
IR-135
IR-136
IR-137
IR-138
IR-139
IR-140
IR-141
IR-142
IR-143
DO450
Inhibidor(mg/ml)

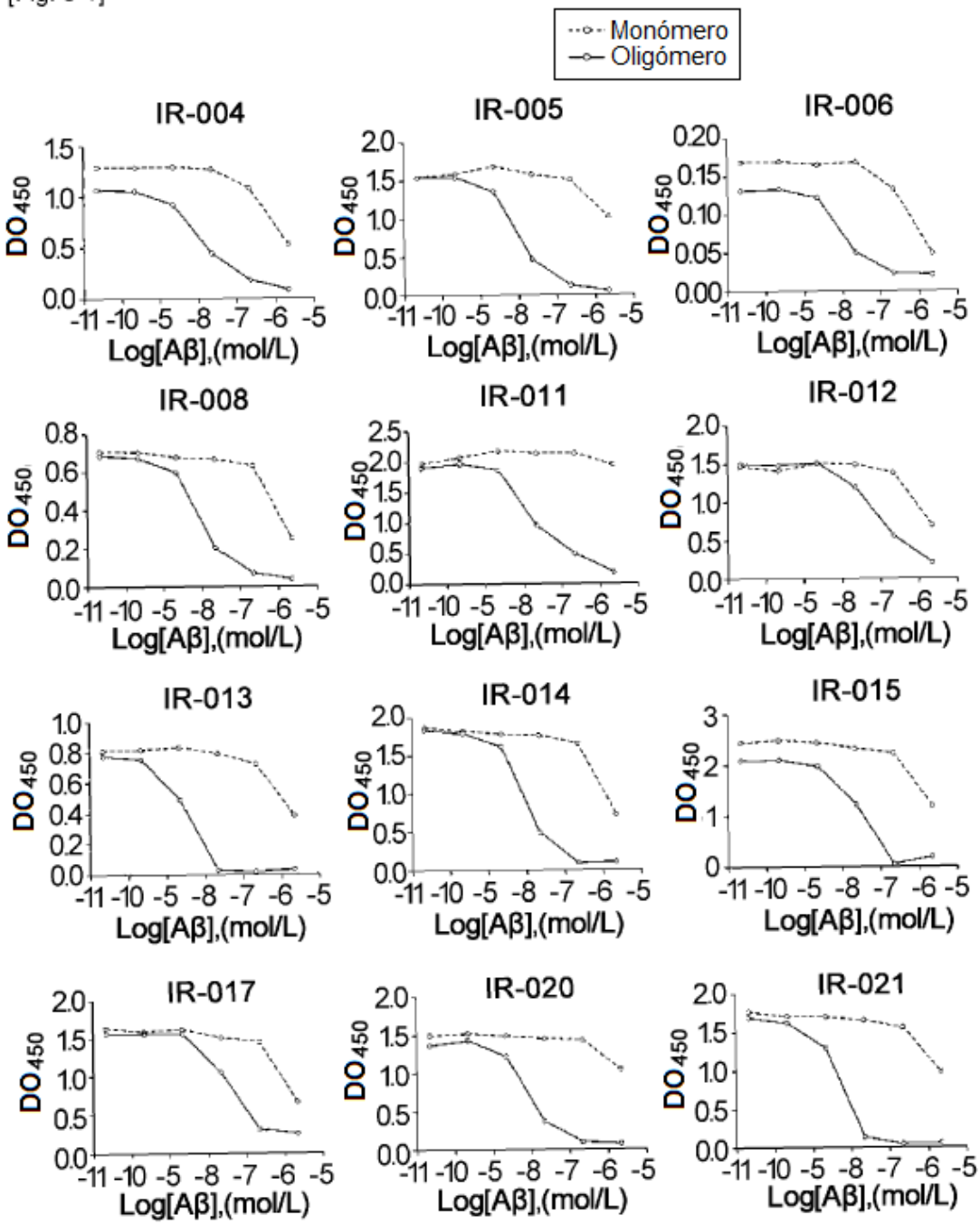
[Fig. 2-6]


Monómero
Oligómero
IR-144
IR-145
IR-146
IR-147
IR-149
IR-150
IR-151
IR-152
IR-153
IR-154
IR-155
IR-156
DO450
Inhibidor(mg/ml)

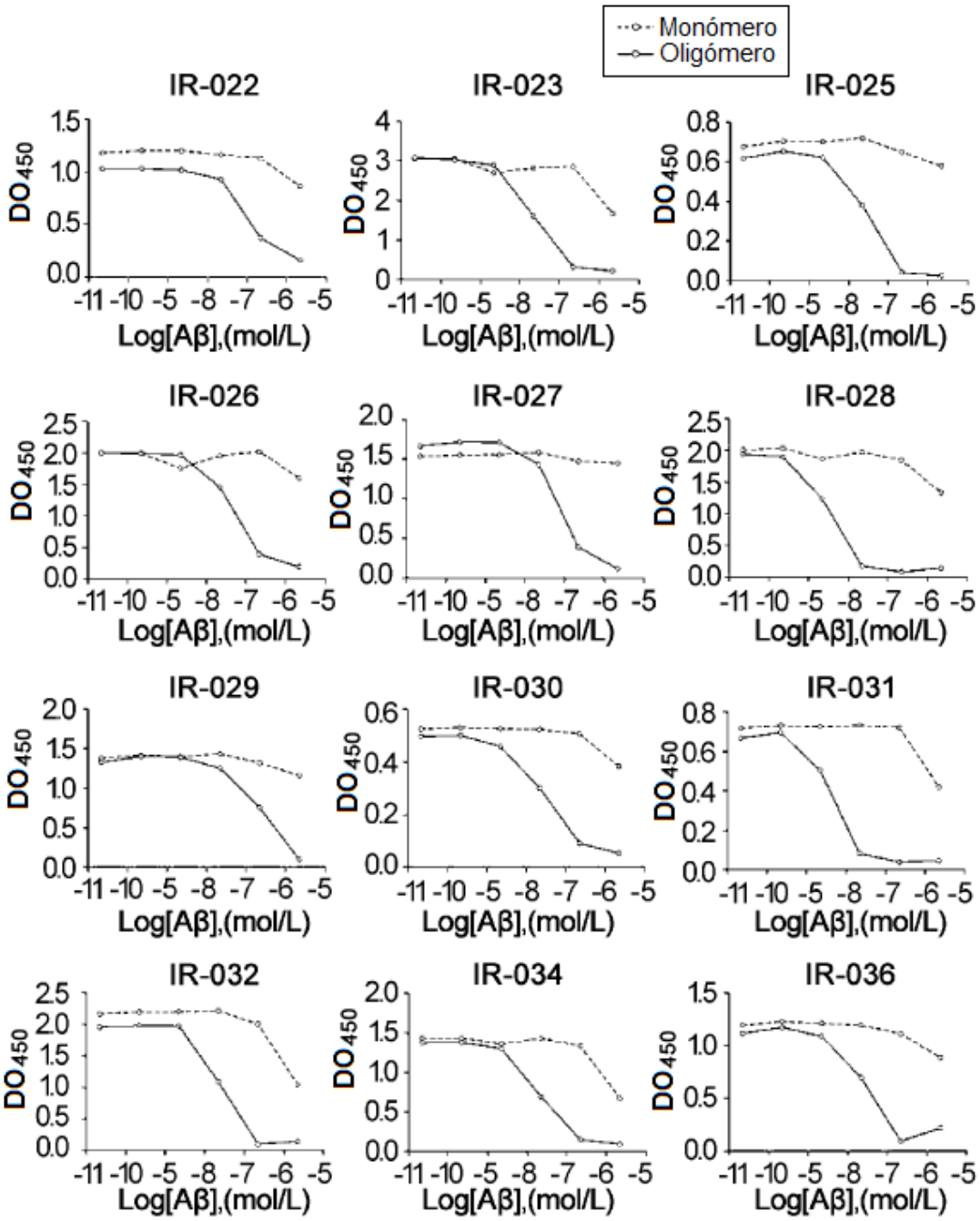
[Fig. 2-7]


Monómero
Oligómero
Control (6E10)
IR-158
IR-157
DO450
Inhibidor(mg/ml)

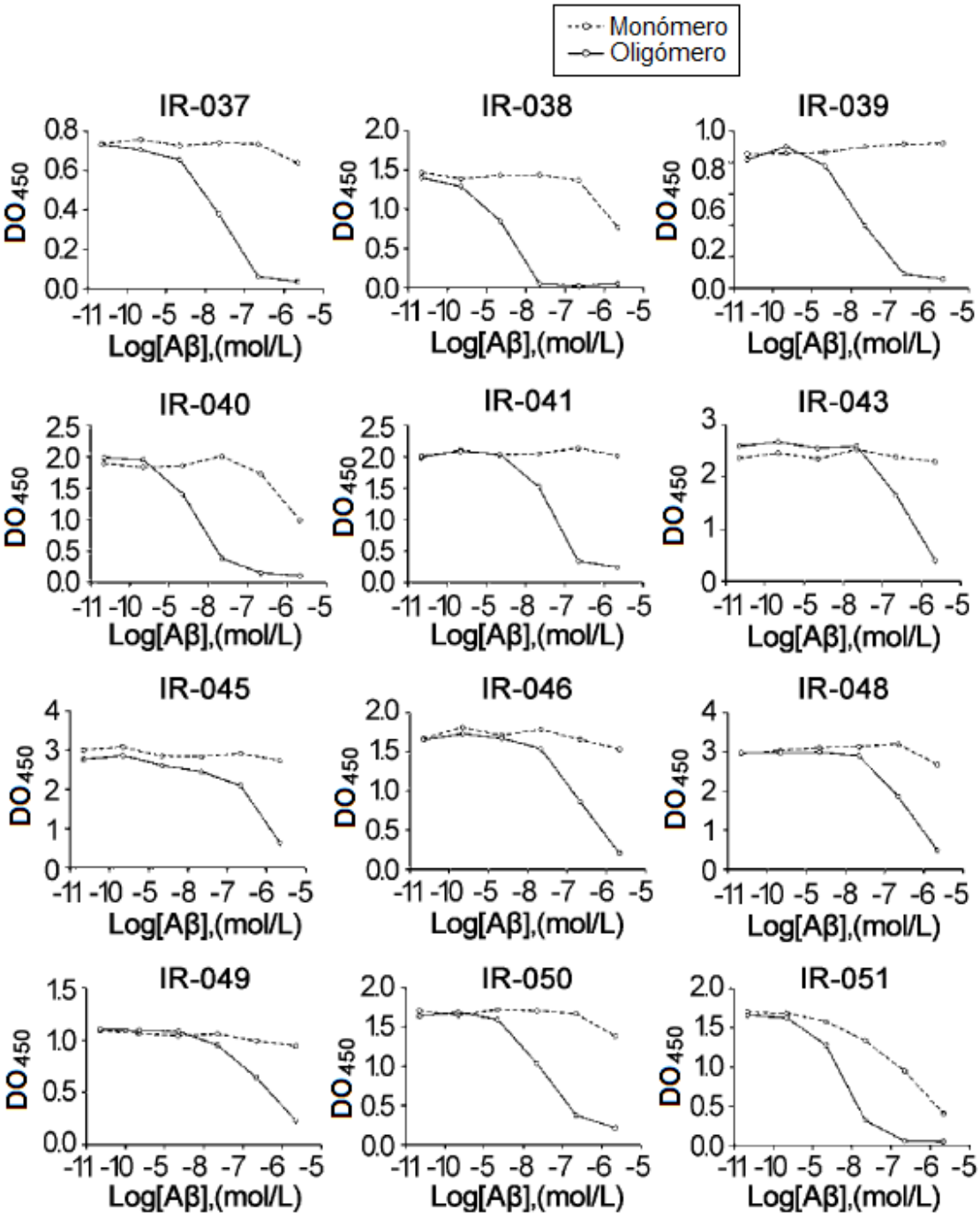
[Fig. 3-1]


Monómero
Oligómero
IR-004
IR-005
IR-006
IR-008
IR-011
IR-012
IR-013
IR-014
IR-015
IR-017
IR-020
IR-021
DO450
Log[Aβ],(mol/L)
-11 -10 -5 -8 -7 -6 -5

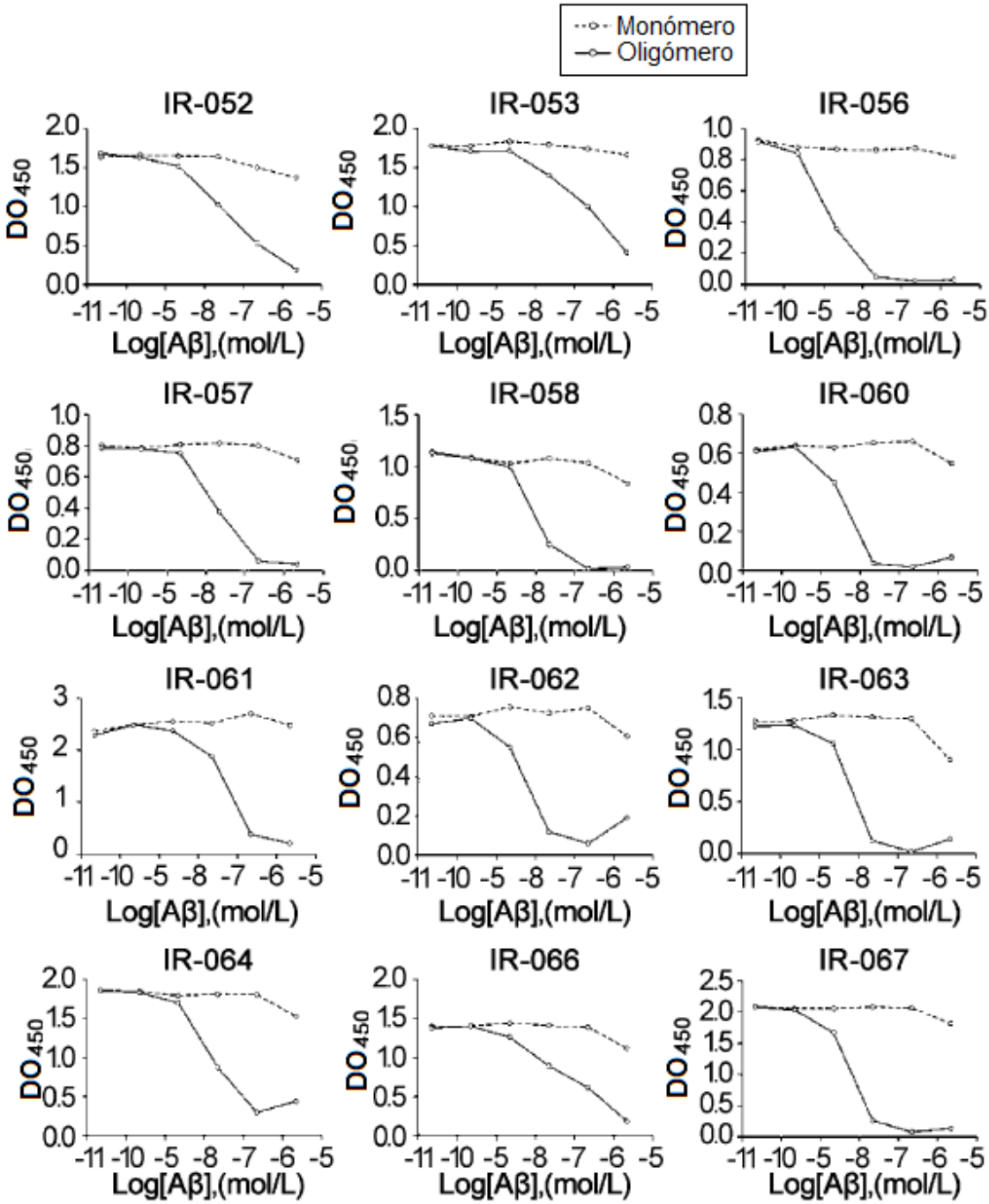
[Fig. 3-2]


Monómero
Oligómero
IR-022
IR-023
IR-025
IR-026
IR-027
IR-028
IR-029
IR-030
IR-031
IR-032
IR-034
IR-036
DO450
Log[Aβ],(mol/L)

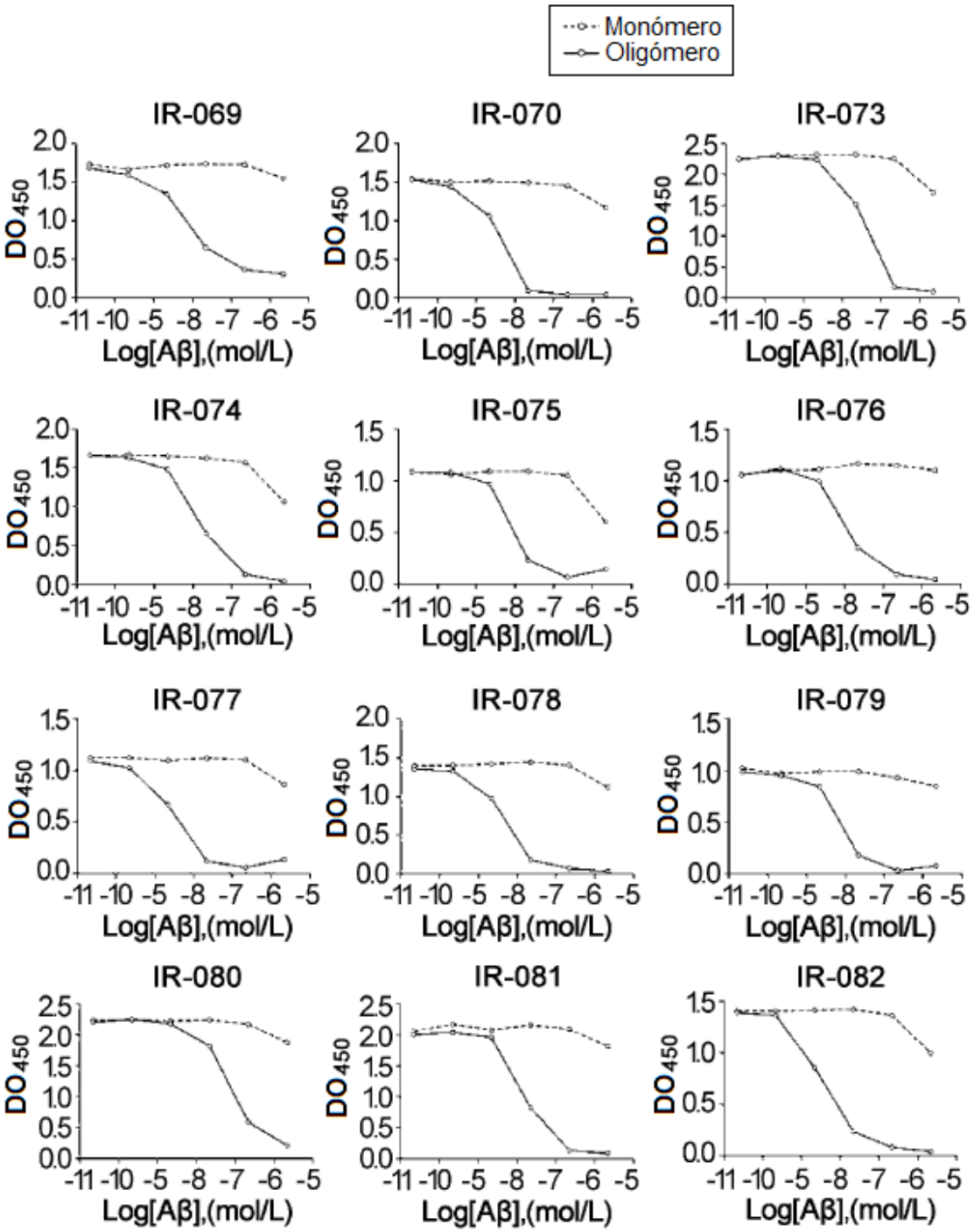
[Fig. 3-3]


Monómero
Oligómero
IR-037
IR-038
IR-039
IR-040
IR-041
IR-043
IR-045
IR-046
IR-048
IR-049
IR-050
IR-051
DO450
Log[Aβ],(mol/L)

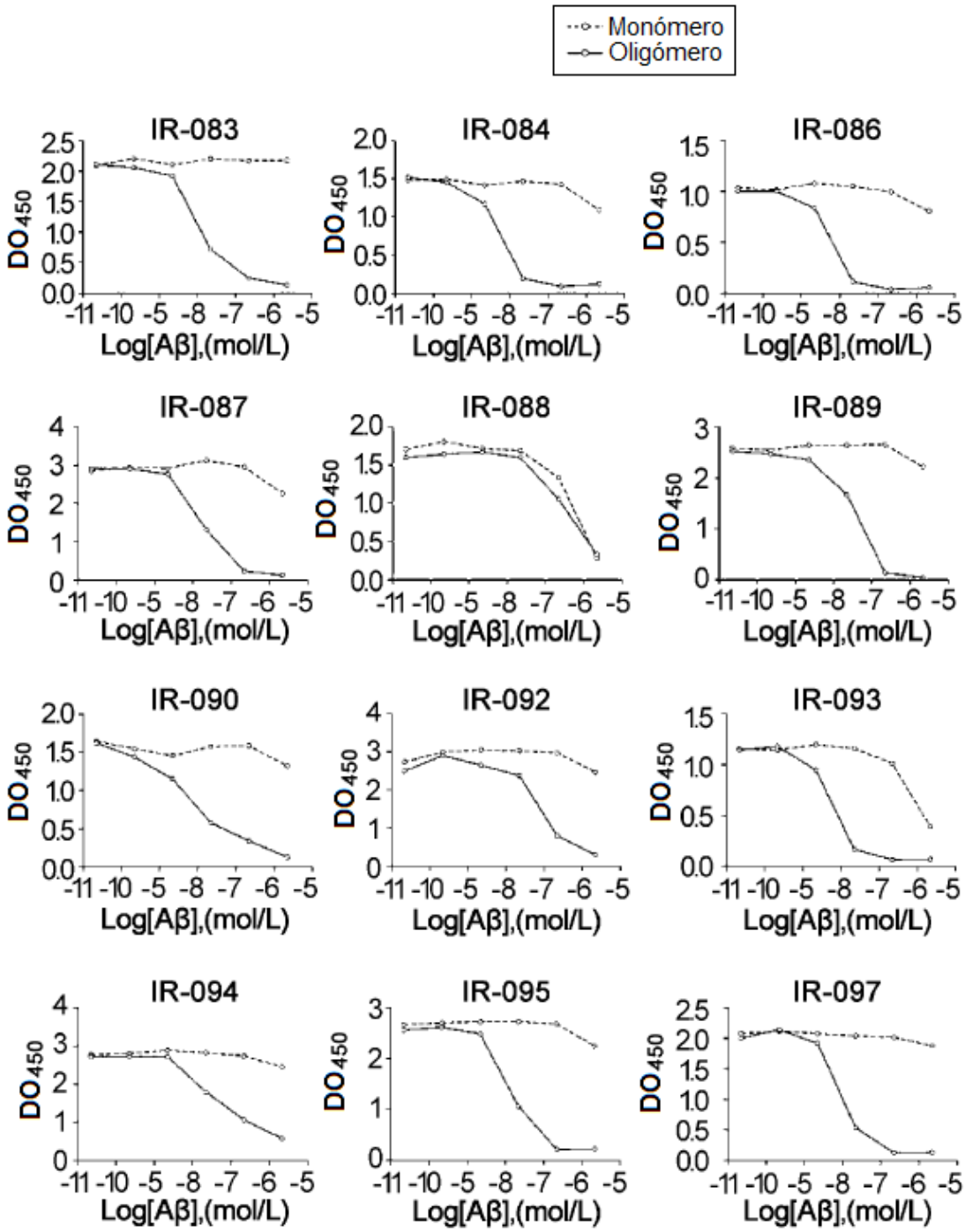
[Fig. 3-4]


Monómero
Oligómero
IR-052
IR-053
IR-056
IR-057
IR-058
IR-060
IR-061
IR-062
IR-063
IR-064
IR-066
IR-067
DO450
Log[Aβ],(mol/L)

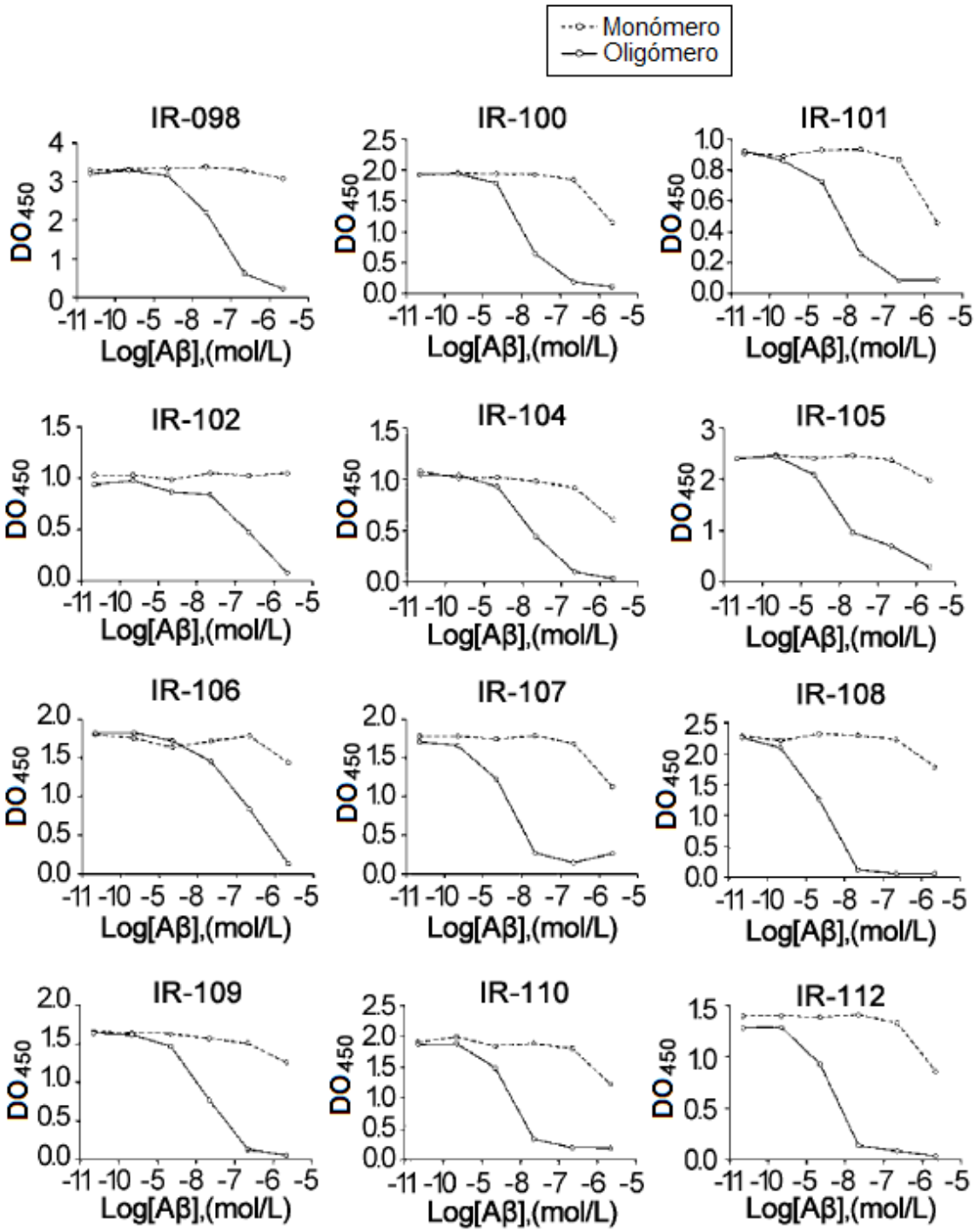
[Fig. 3-5]


Monómero
Oligómero
IR-069
IR-070
IR-073
IR-074
IR-075
IR-076
IR-077
IR-078
IR-079
IR-080
IR-081
IR-082
DO450
Log[Aβ],(mol/L)

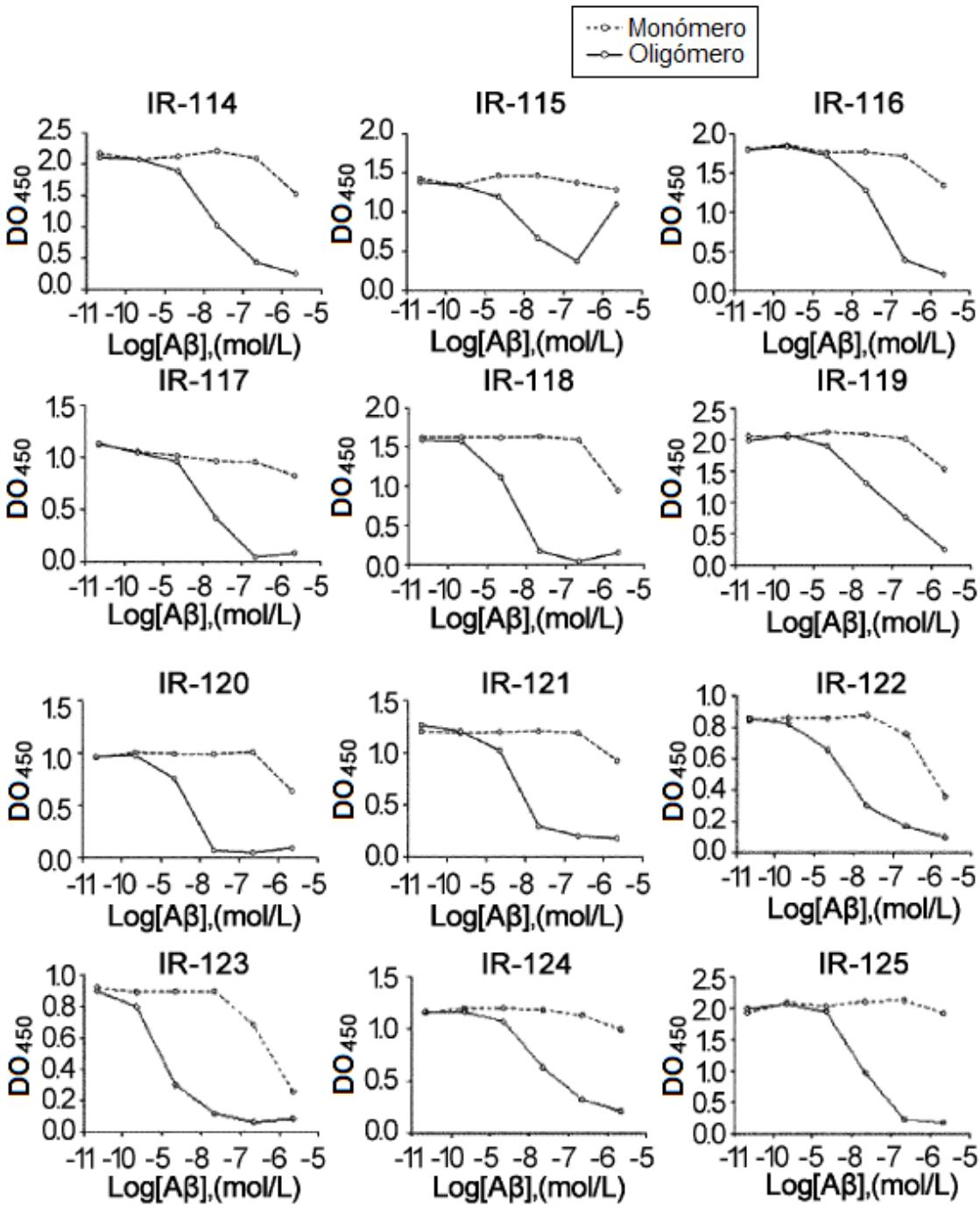
[Fig. 3-6]


Monómero
Oligómero
IR-083
IR-084
IR-086
IR-087
IR-088
IR-089
IR-090
IR-092
IR-093
IR-094
IR-095
IR-097
DO450
Log[Aβ],(mol/L)

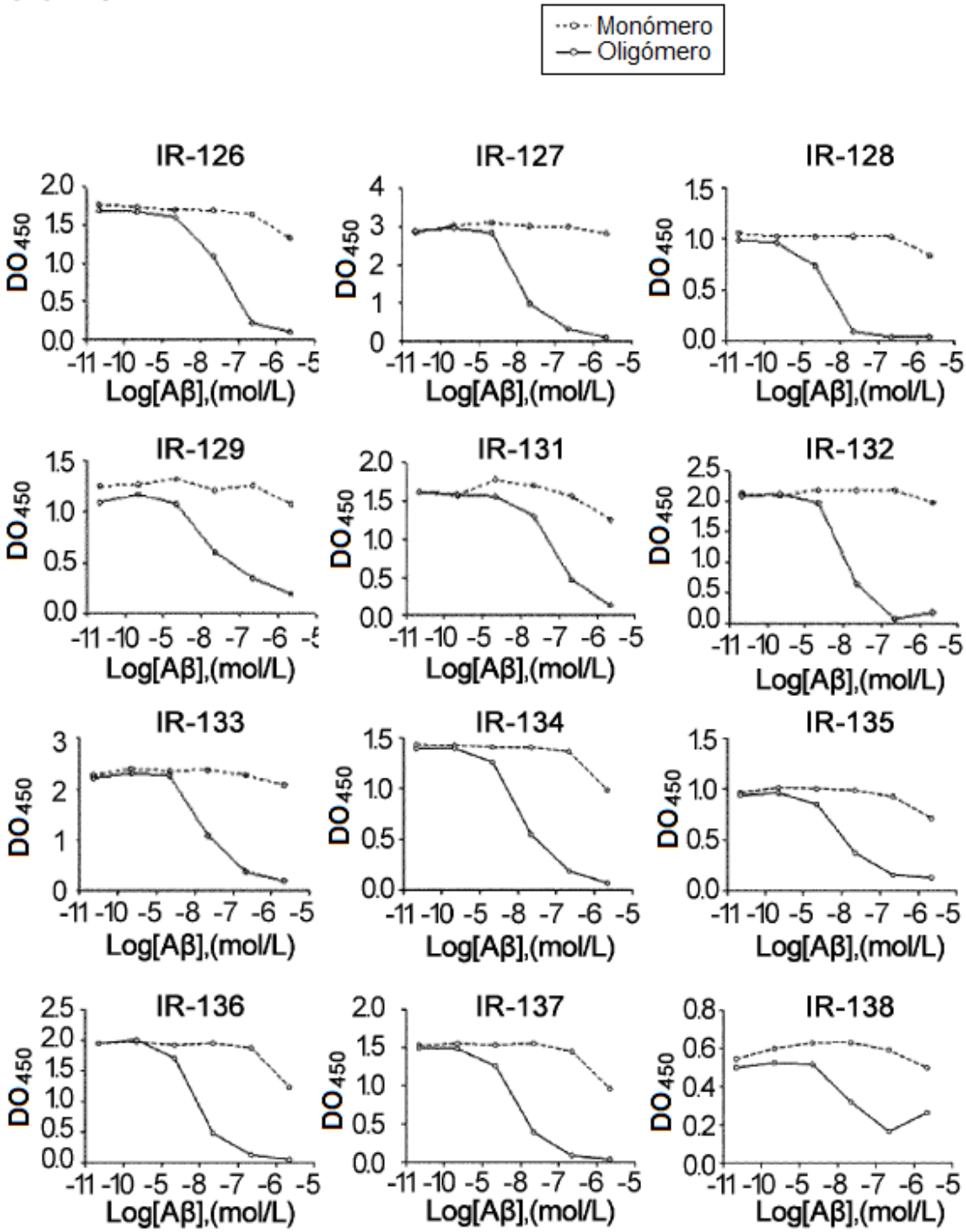
[Fig. 3-7]


Monómero
Oligómero
IR-098
IR-100
IR-101
IR-102
IR-104
IR-105
IR-106
IR-107
IR-108
IR-109
IR-110
IR-112
DO450
Log[Aβ],(mol/L)

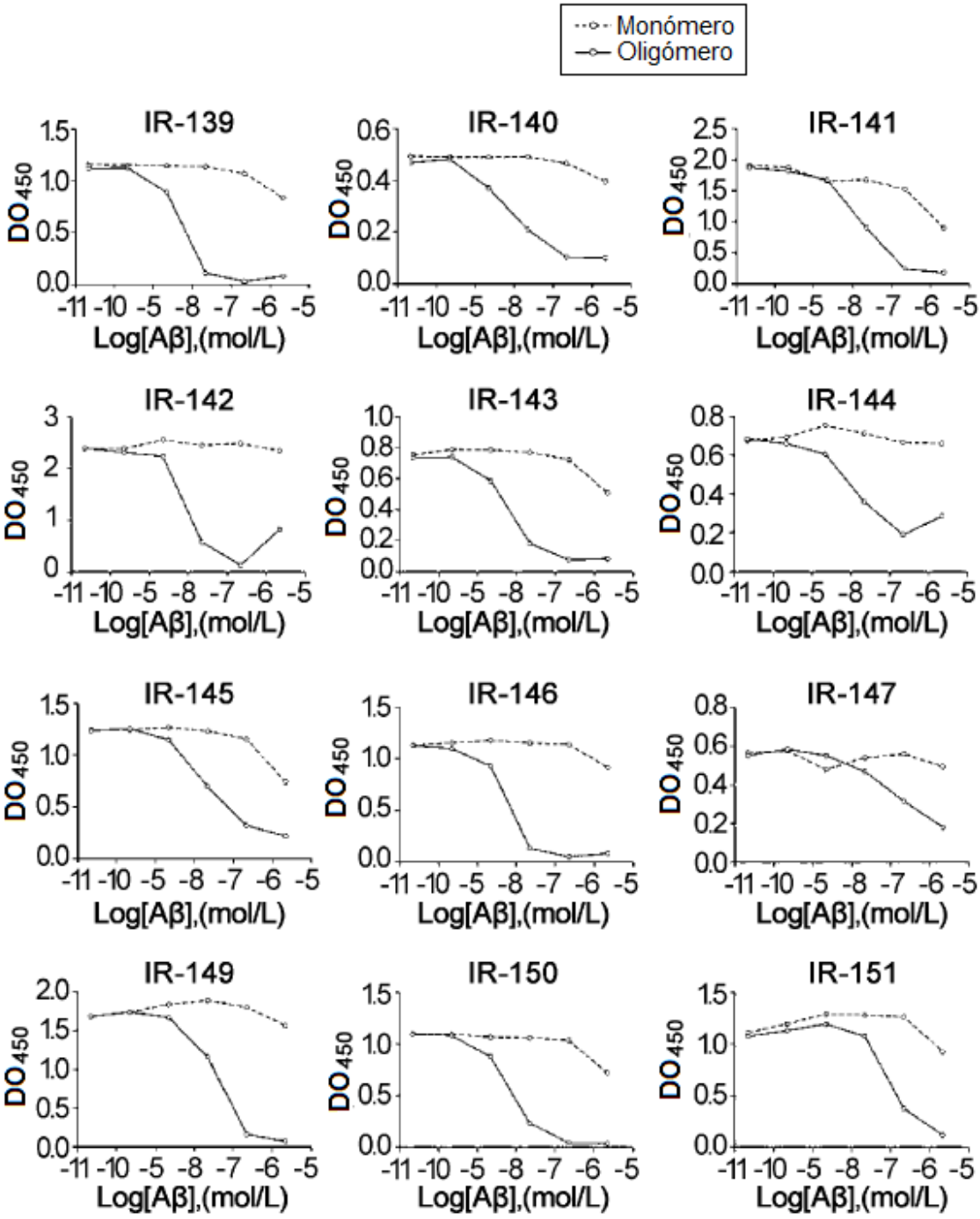
[Fig. 3-8]


Monómero
Oligómero
IR-114
IR-115
IR-116
IR-117
IR-118
IR-119
IR-120
IR-121
IR-122
IR-123
IR-124
IR-125
DO450
Log[Aβ],(mol/L)

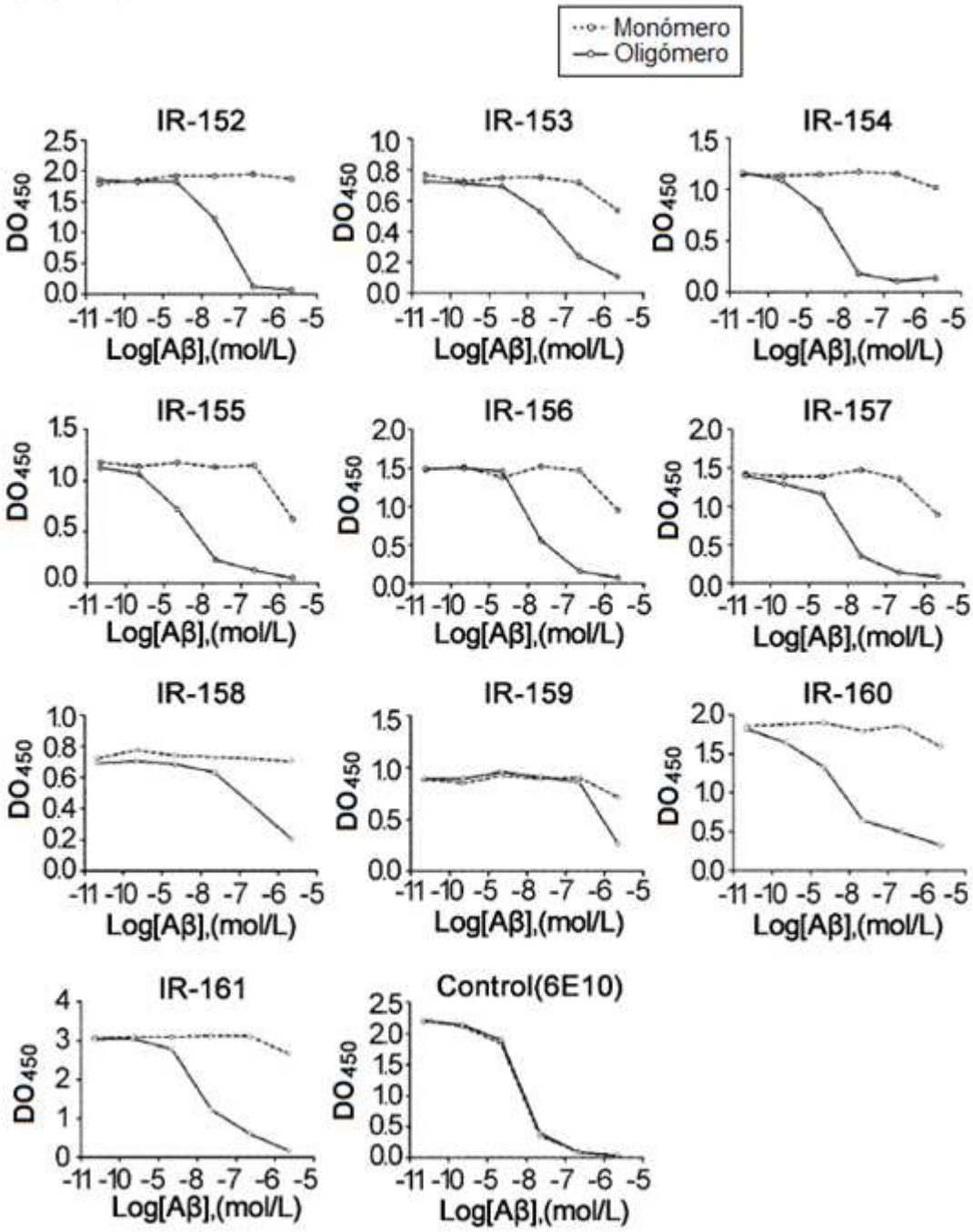
[Fig. 3-9]


Monómero
Oligómero
IR-126
IR-127
IR-128
IR-129
IR-131
IR-132
IR-133
IR-134
IR-135
IR-136
IR-137
IR-138
DO450
Log[Aβ],(mol/L)

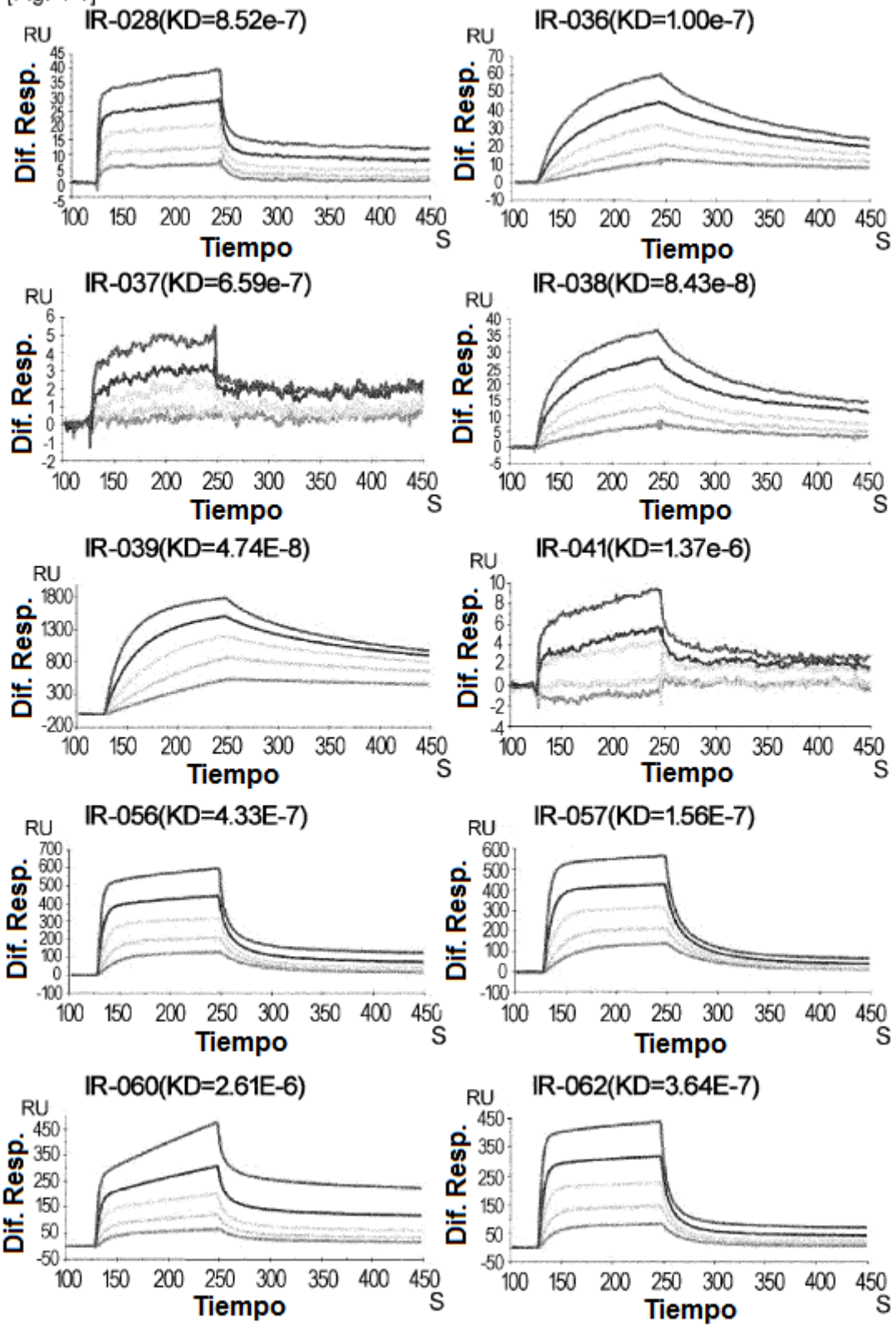
[Fig. 3-10]


Monómero
Oligómero
IR-139
IR-140
IR-141
IR-142
IR-143
IR-144
IR-145
IR-146
IR-147
IR-149
IR-150
IR-151
DO450
Log[Aβ],(mol/L)
-11 -10 -5 -8 -7 -6 -5

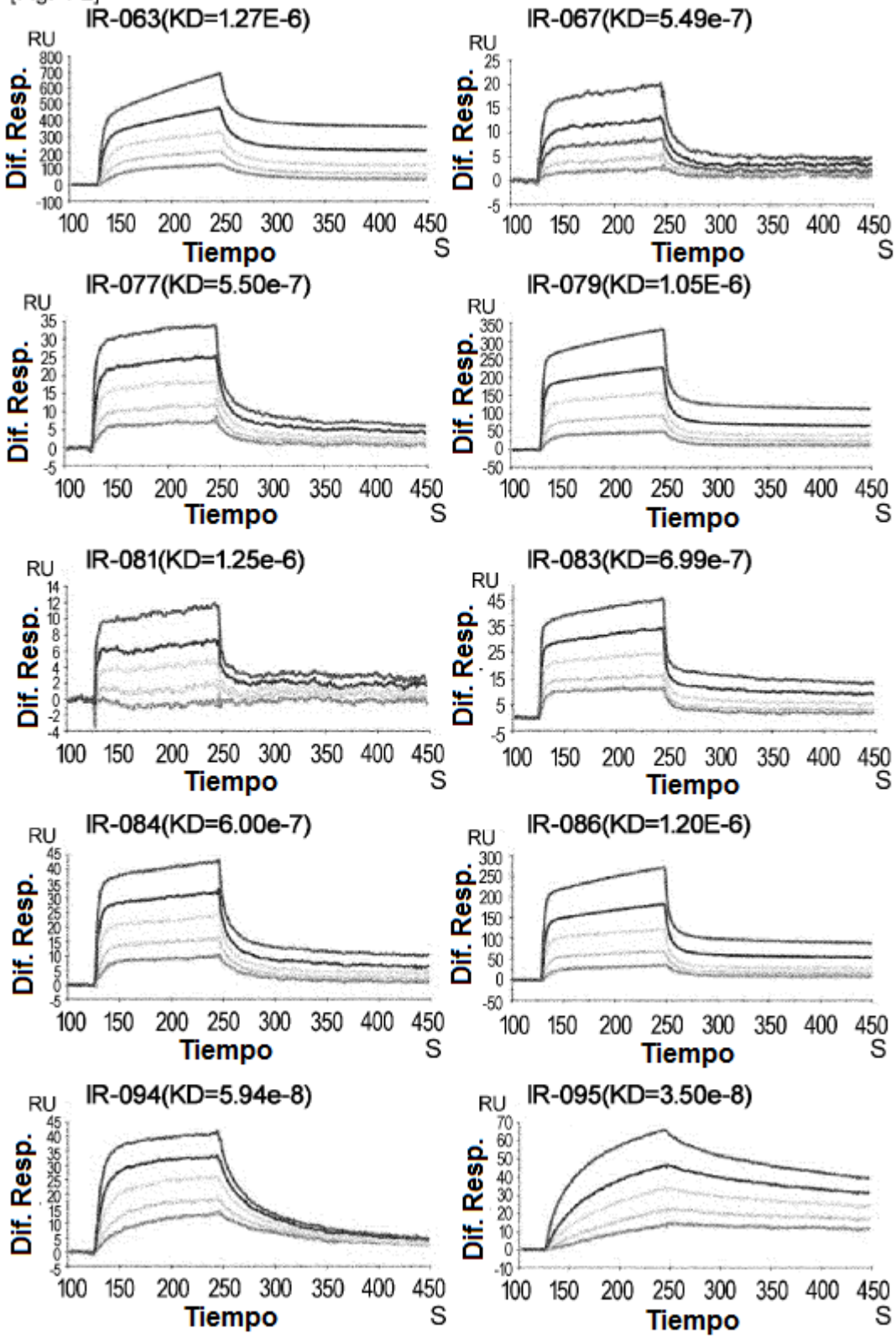
[Fig. 3-11]


Monómero
Oligómero
IR-152
IR-153
IR-154
IR-155
IR-156
IR-157
IR-158
IR-159
IR-160
IR-161
Control(6E10)
DO450
Log[Aβ],(mol/L)

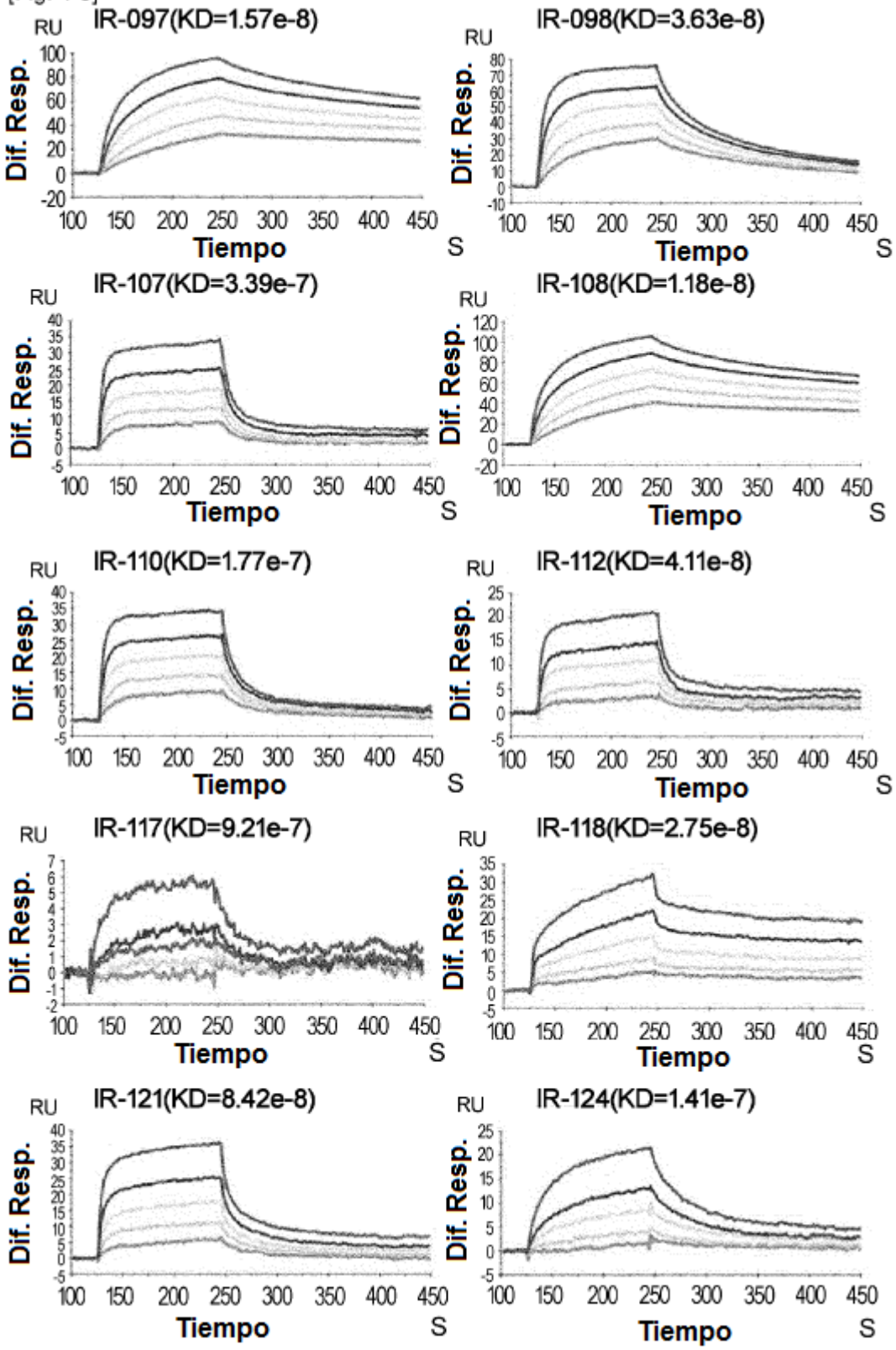
[Fig. 4-1]


IR-028(KD=8.52e-7)
IR-036(KD=1.00e-7)
IR-037(KD=6.59e-7)
IR-038(KD=8.43e-8)
IR-039(KD=4.74E-8)
IR-041(KD=1.37e-6)
IR-056(KD=4.33E-7)
IR-057(KD=1.56E-7)
IR-060(KD=2.61E-6)
IR-062(KD=3.64E-7)
RU
Dif. Resp.
Tiempo
S

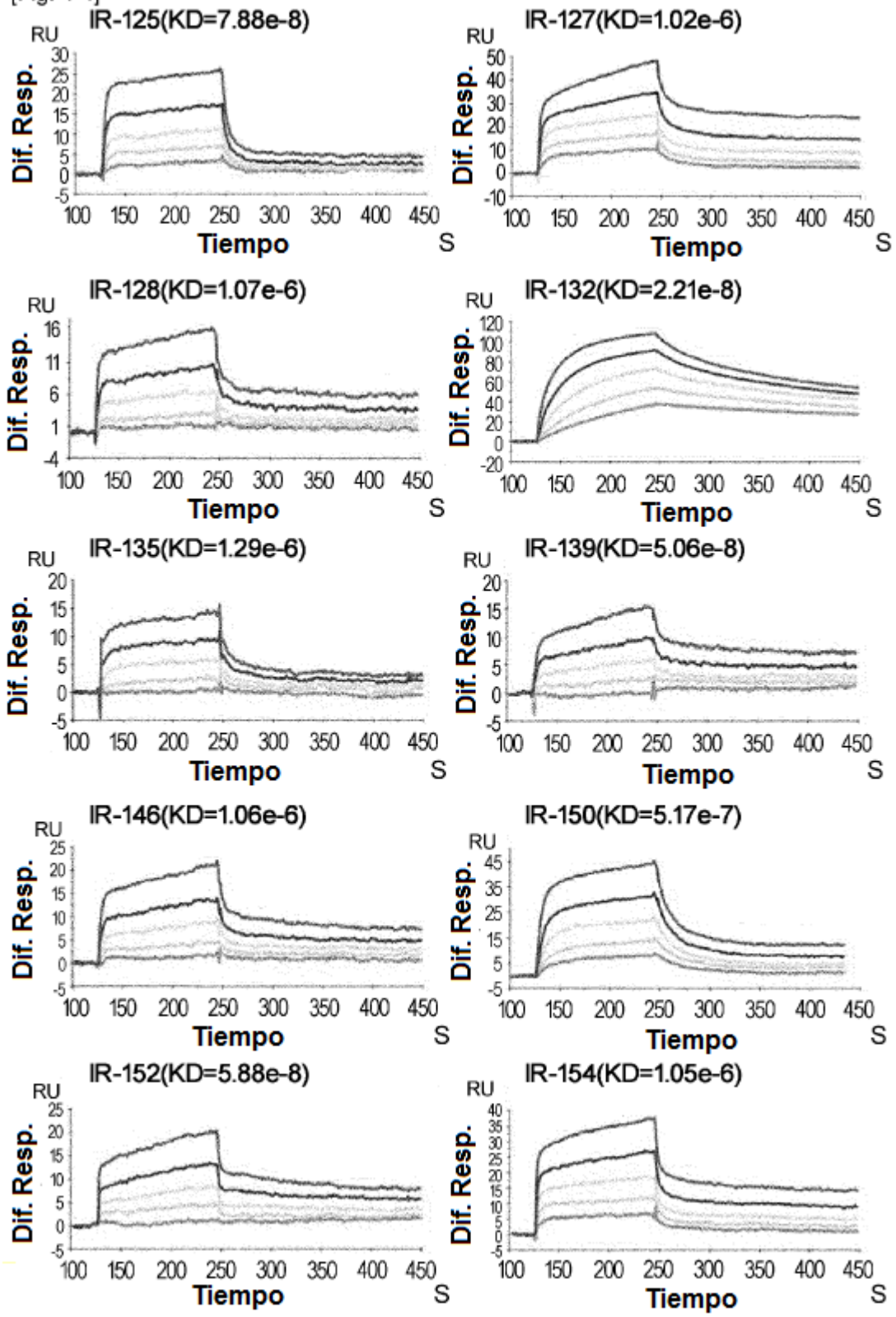
[Fig. 4-2]


IR-063(KD=1.27E-6)
IR-067(KD=5.49e-7)
IR-077(KD=5.50e-7)
IR-079(KD=1.05E-6)
IR-081(KD=1.25e-6)
IR-083(KD=6.99e-7)
IR-084(KD=6.00e-7)
IR-086(KD=1.20E-6)
IR-094(KD=5.94e-8)
IR-095(KD=3.50e-8)
RU
Dif. Resp.
Tiempo
S

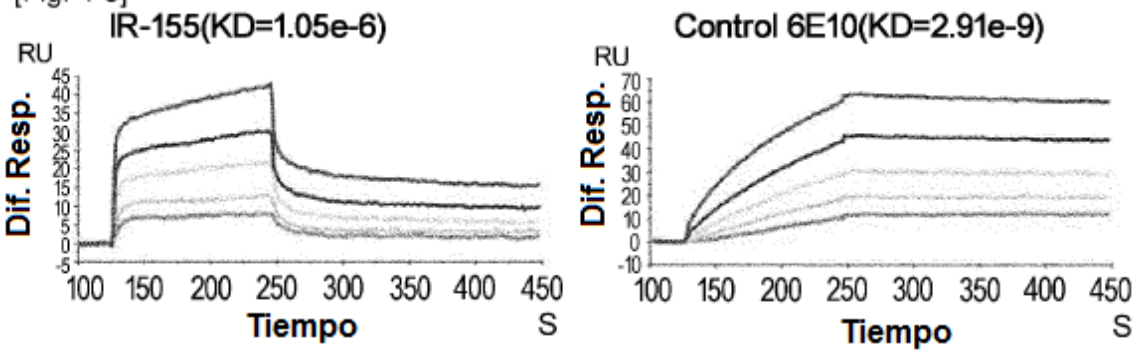
[Fig. 4-3]


IR-097(KD=1.57e-8)
IR-098(KD=3.63e-8)
IR-107(KD=3.39e-7)
IR-108(KD=1.18e-8)
IR-110(KD=1.77e-7)
IR-112(KD=4.11e-8)
IR-117(KD=9.21e-7)
IR-118(KD=2.75e-8)
IR-121(KD=8.42e-8)
IR-124(KD=1.41e-7)
RU
Dif. Resp.
Tiempo
S

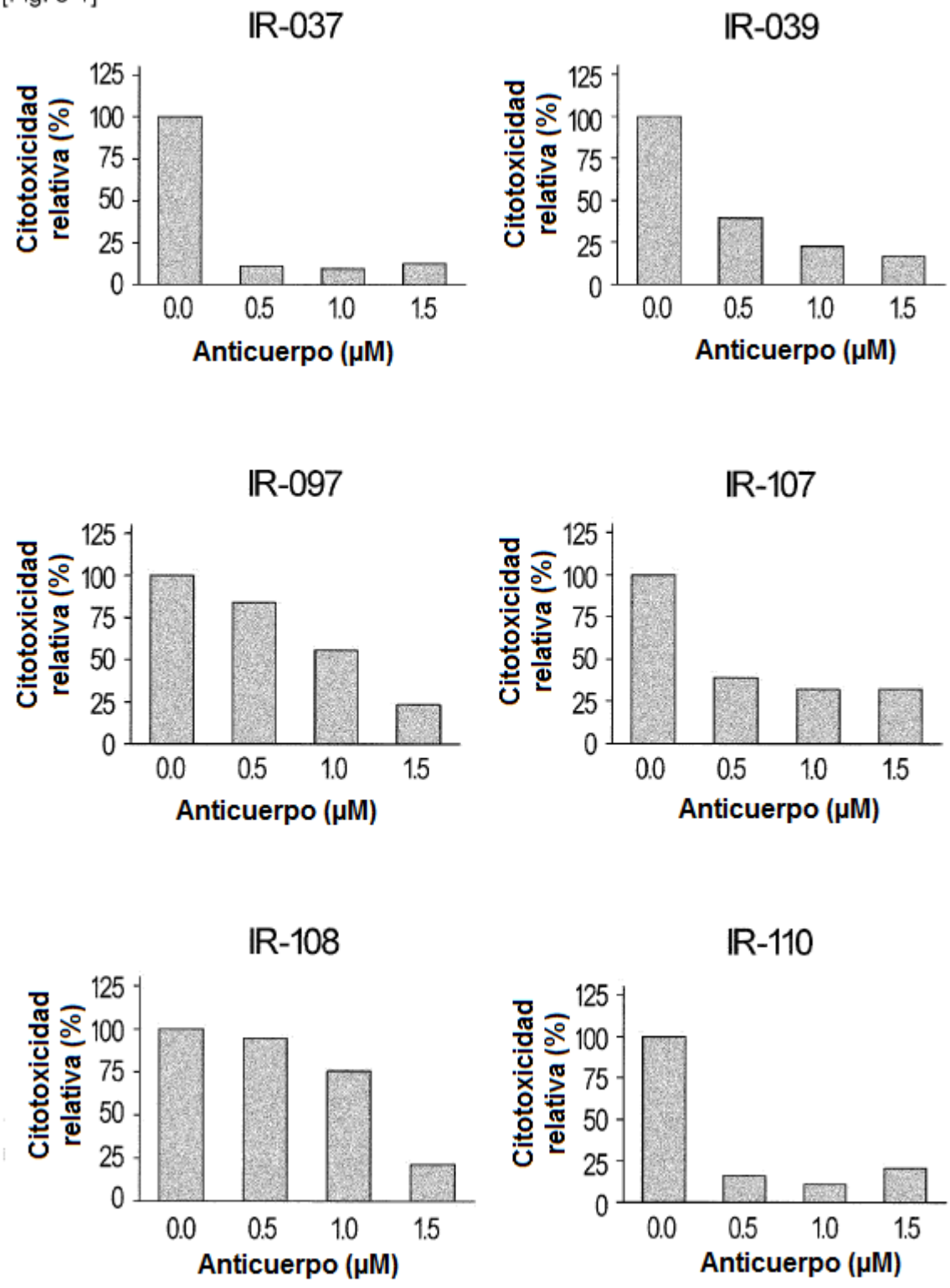
[Fig. 4-4]


IR-125(KD=7.88e-8)
IR-127(KD=1.02e-6)
IR-128(KD=1.07e-6)
IR-132(KD=2.21e-8)
IR-135(KD=1.29e-6)
IR-139(KD=5.06e-8)
IR-146(KD=1.06e-6)
IR-150(KD=5.17e-7)
IR-152(KD=5.88e-8)
IR-154(KD=1.05e-6)
RU
Dif. Resp.
Tiempo
S

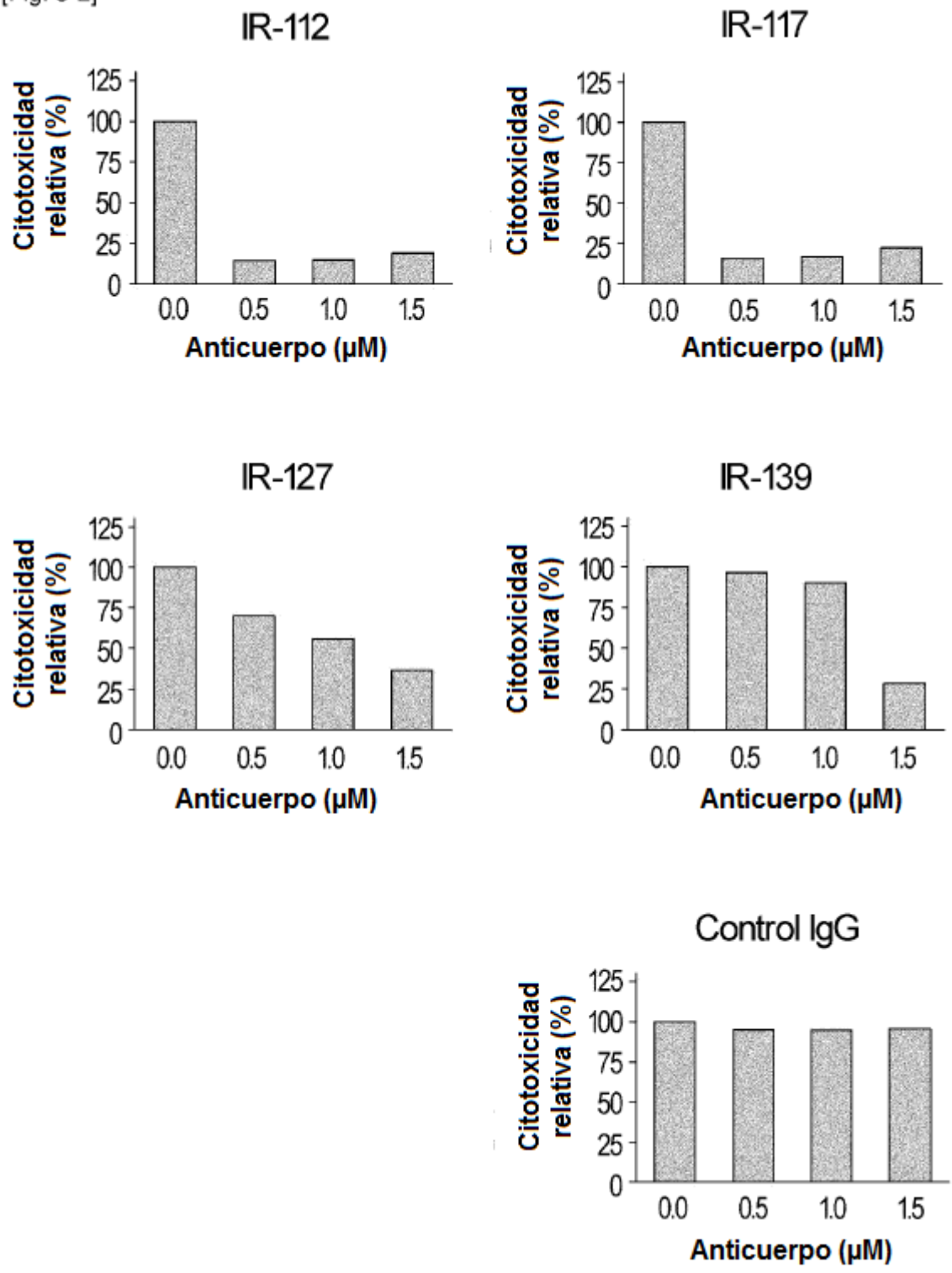
[Fig. 4-5]


IR-155(KD=1.05e-6)
RU
Dif. Resp.
45
40
35
30
25
20
15
10
5
0
-5
100 150 200 250 300 350 400 450
Tiempo
S
Control 6E10(KD=2.91e-9)
RU
Dif. Resp.
70
60
50
40
30
20
10
0
-10
100 150 200 250 300 350 400 450
Tiempo
S

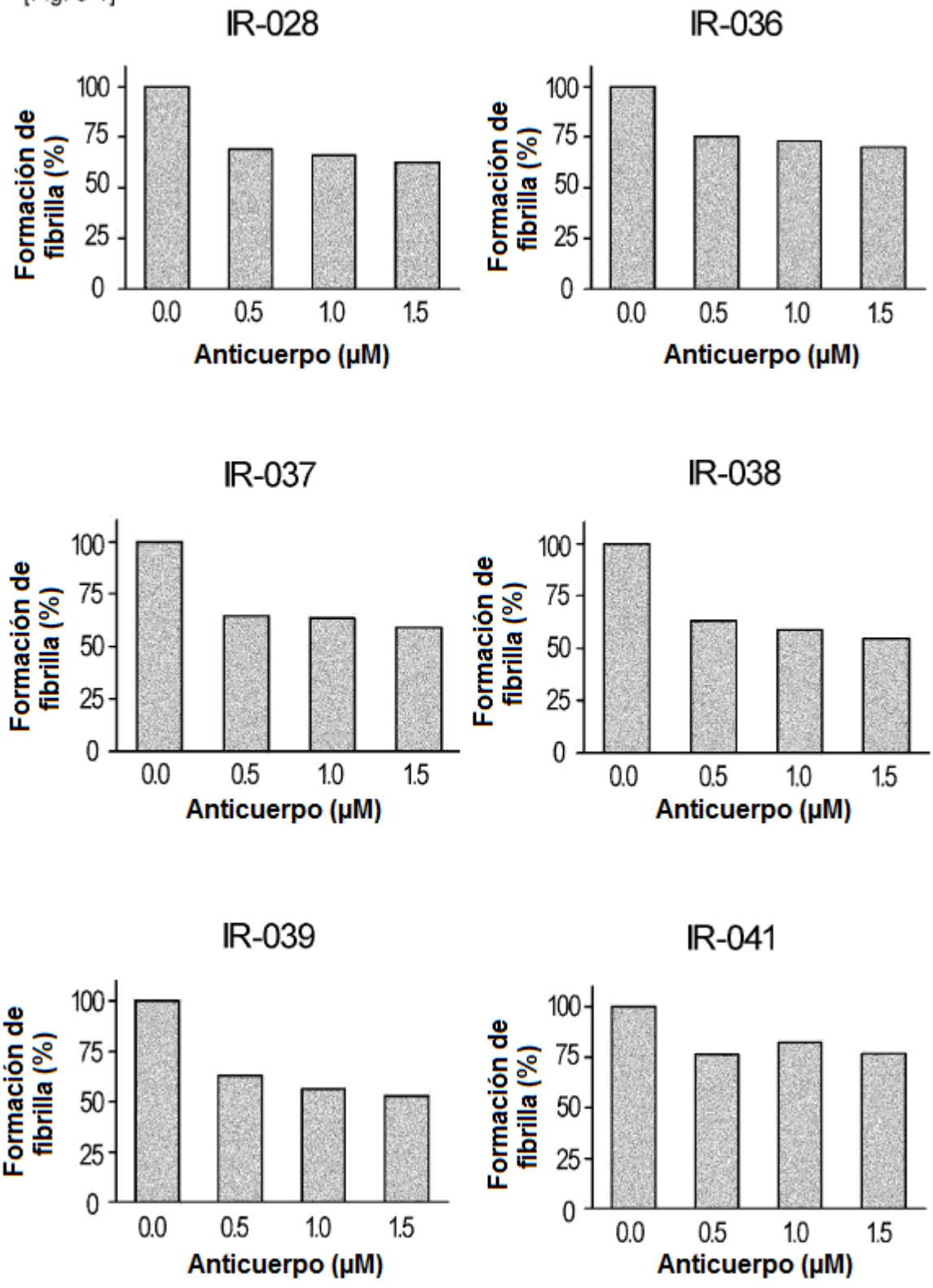
[Fig. 5-1]


IR-037
IR-039
IR-097
IR-107
IR-108
IR-110
Citotoxicidad relativa (%)
125
100
75
50
25
0
0.0
0.5
1.0
1.5
Anticuerpo (μM)

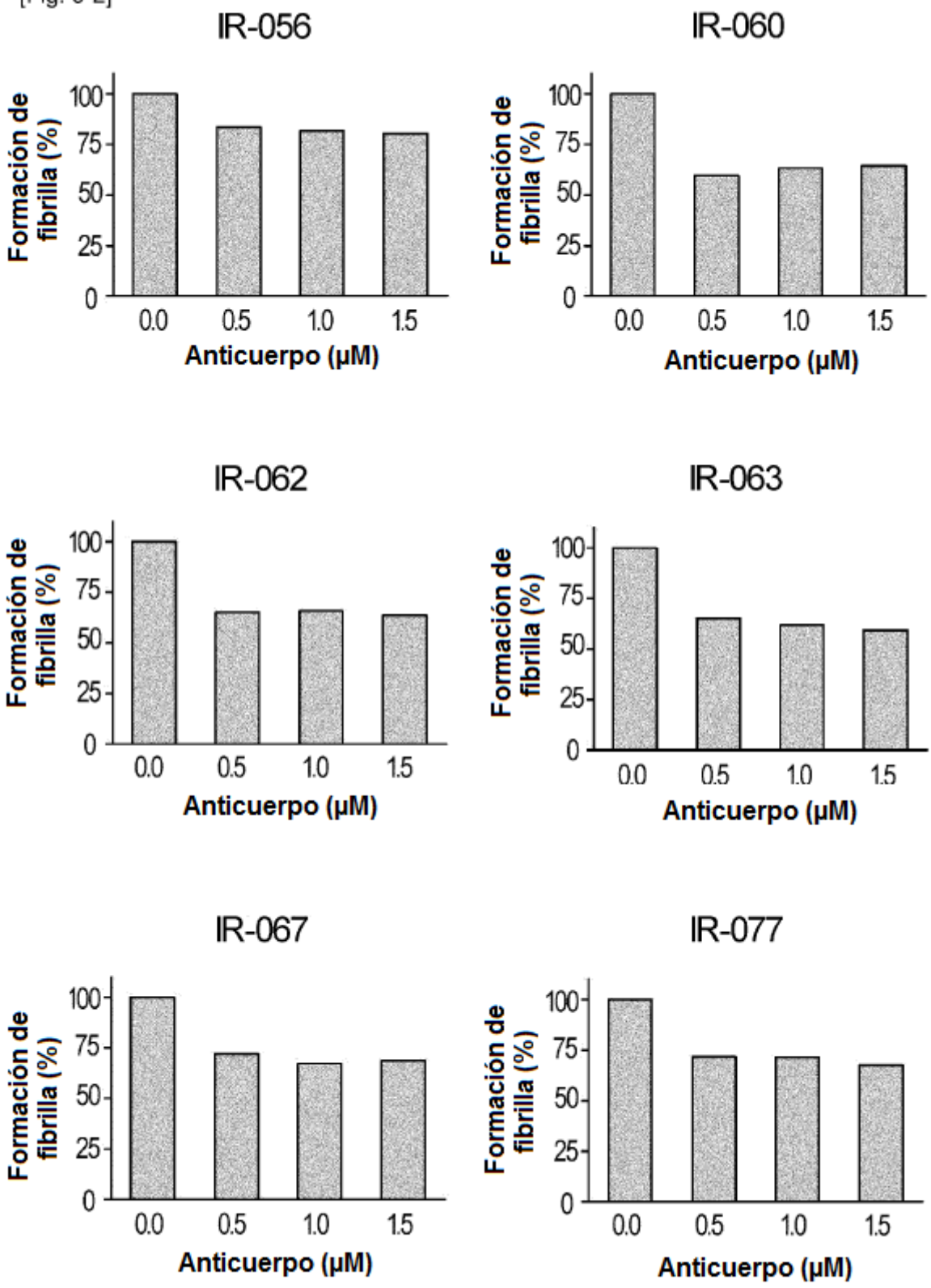
[Fig. 5-2]


IR-112
Citotoxicidad relativa (%)
125
100
75
50
25
0
0.0
0.5
1.0
1.5
Anticuerpo (μM)
IR-117
Citotoxicidad relativa (%)
125
100
75
50
25
0
0.0
0.5
1.0
1.5
Anticuerpo (μM)
IR-127
Citotoxicidad relativa (%)
125
100
75
50
25
0
0.0
0.5
1.0
1.5
Anticuerpo (μM)
IR-139
Citotoxicidad relativa (%)
125
100
75
50
25
0
0.0
0.5
1.0
1.5
Anticuerpo (μM)
Control IgG
Citotoxicidad relativa (%)
125
100
75
50
25
0
0.0
0.5
1.0
1.5
Anticuerpo (μM)

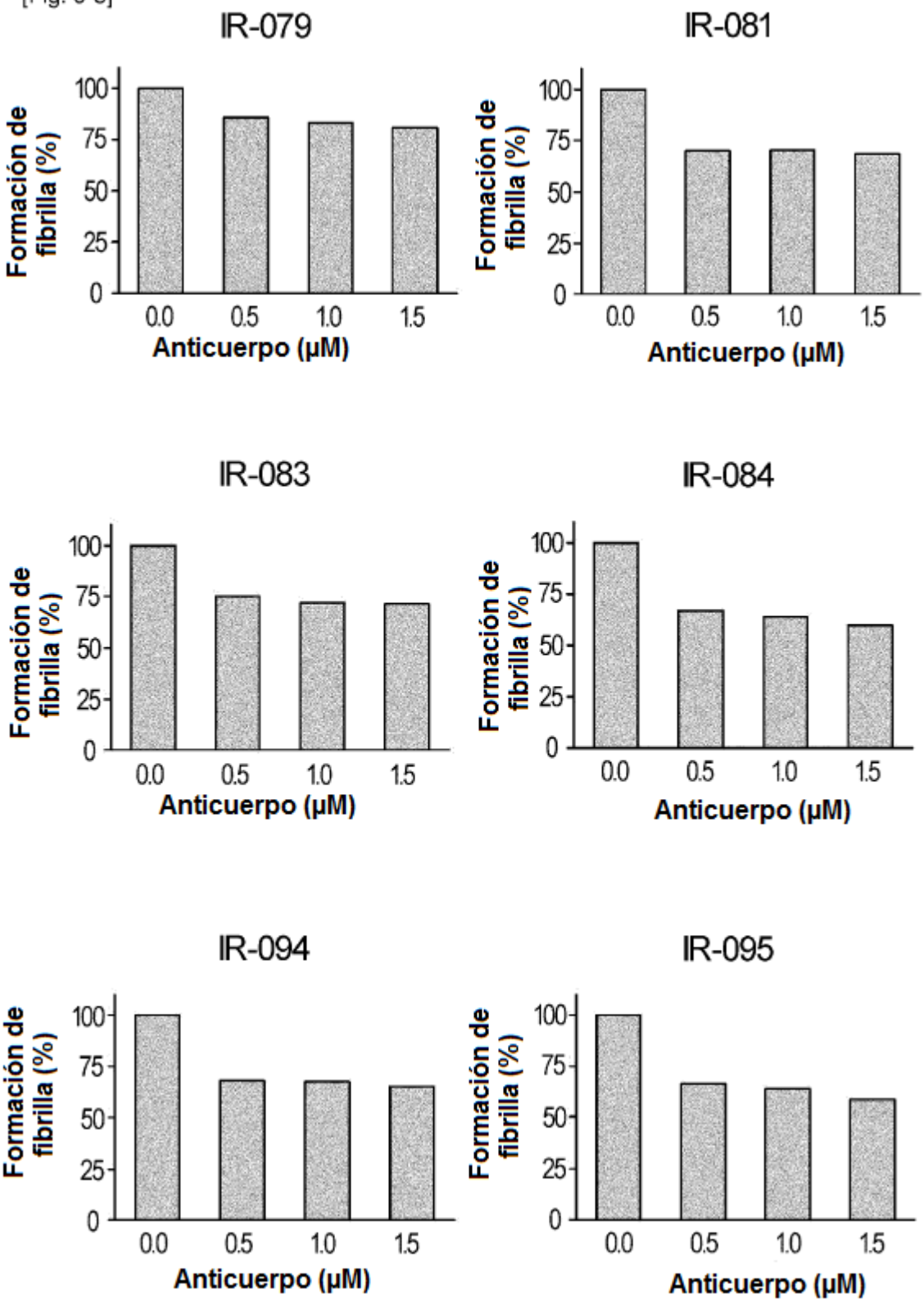
[Fig. 6-1]


IR-028
IR-036
IR-037
IR-038
IR-039
IR-041
Formación de fibrilla (%)
100
75
50
25
0
0.0
0.5
1.0
1.5
Anticuerpo (μM)

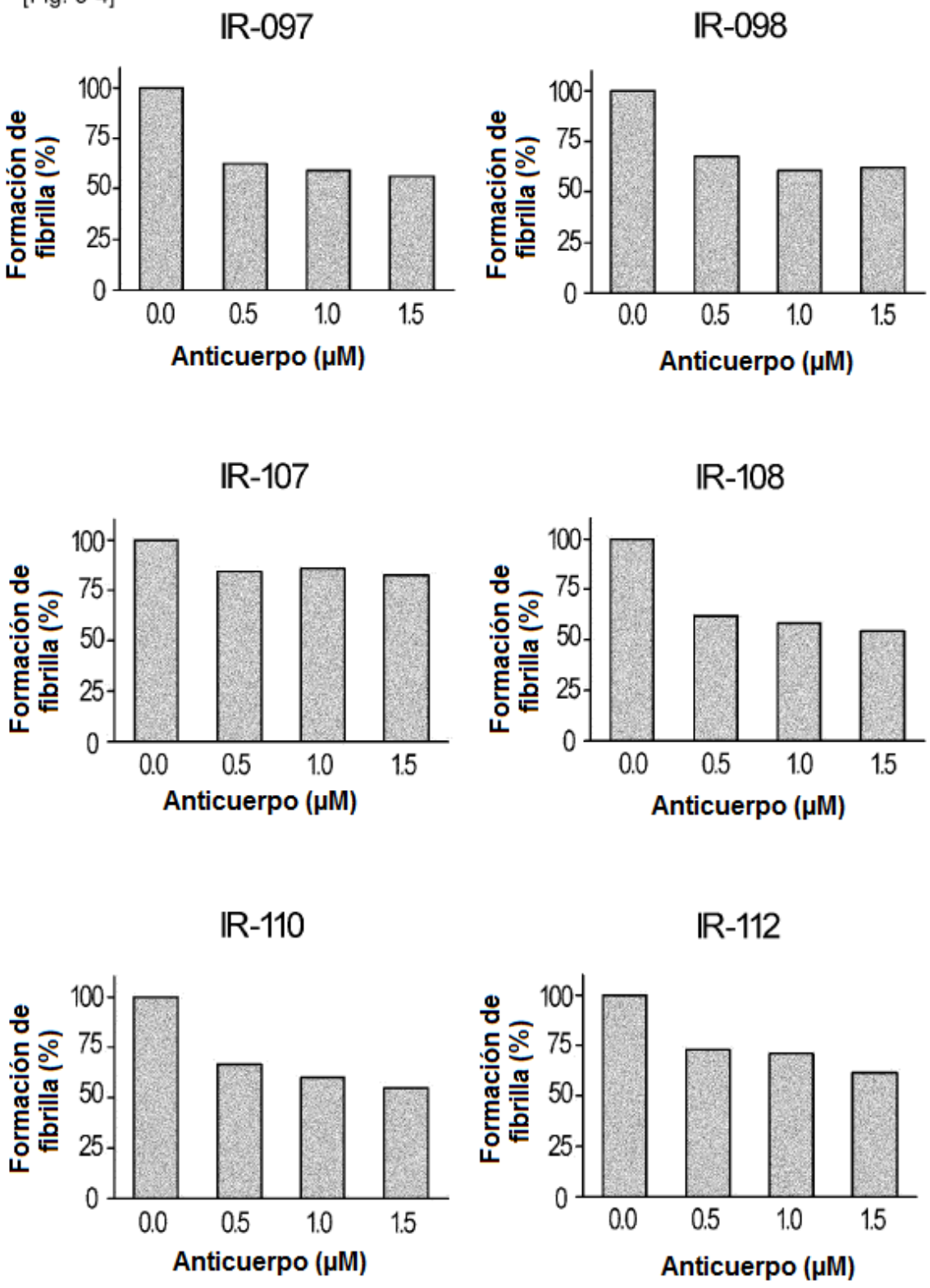
[Fig. 6-2]


IR-056
IR-060
IR-062
IR-063
IR-067
IR-077
Formación de fibrilla (%)
100
75
50
25
0
0.0
0.5
1.0
1.5
Anticuerpo (μM)

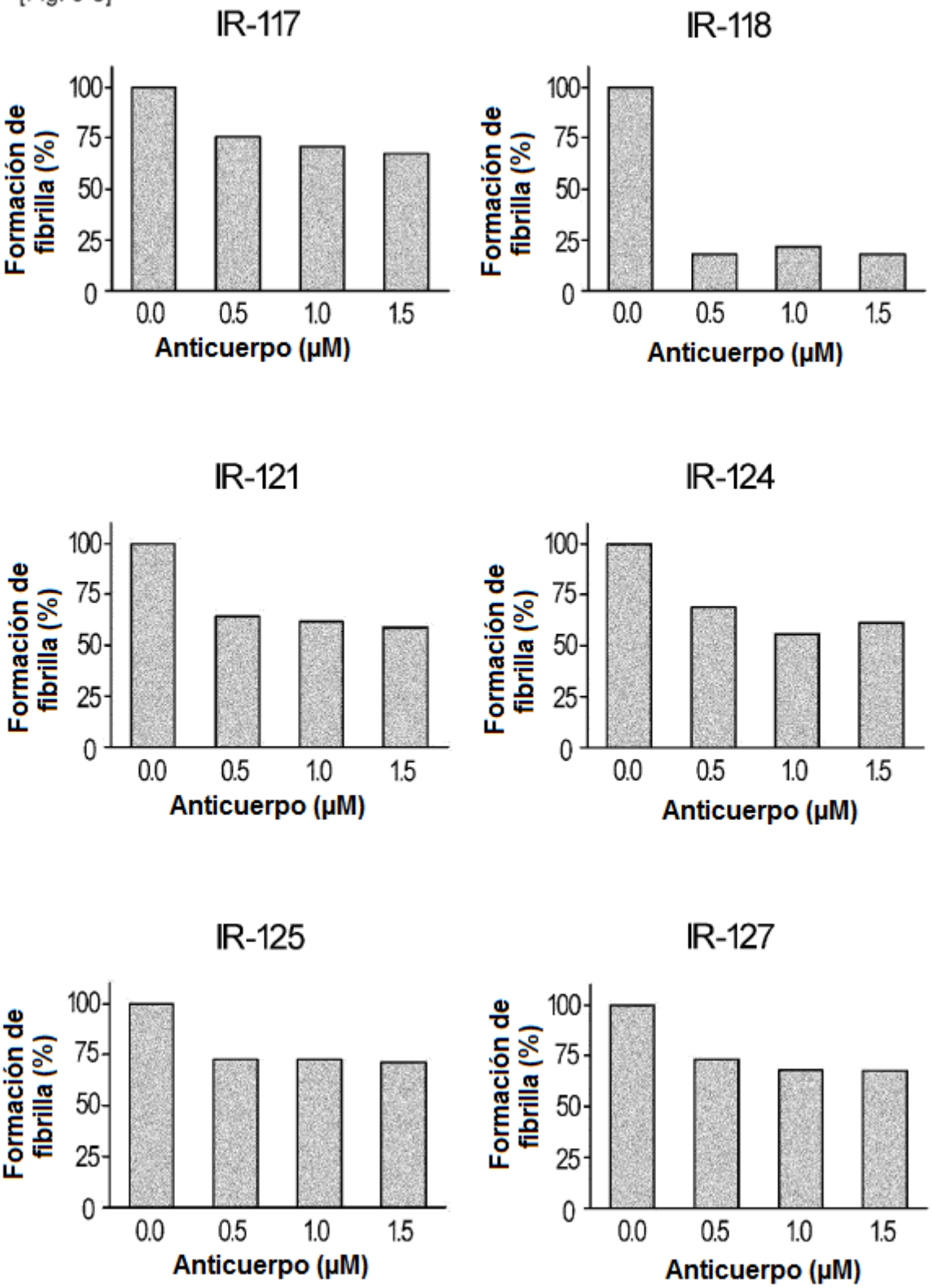
[Fig. 6-3]


IR-079
IR-081
IR-083
IR-084
IR-094
IR-095
Formación de fibrilla (%)
100
75
50
25
0
0.0
0.5
1.0
1.5
Anticuerpo (μM)

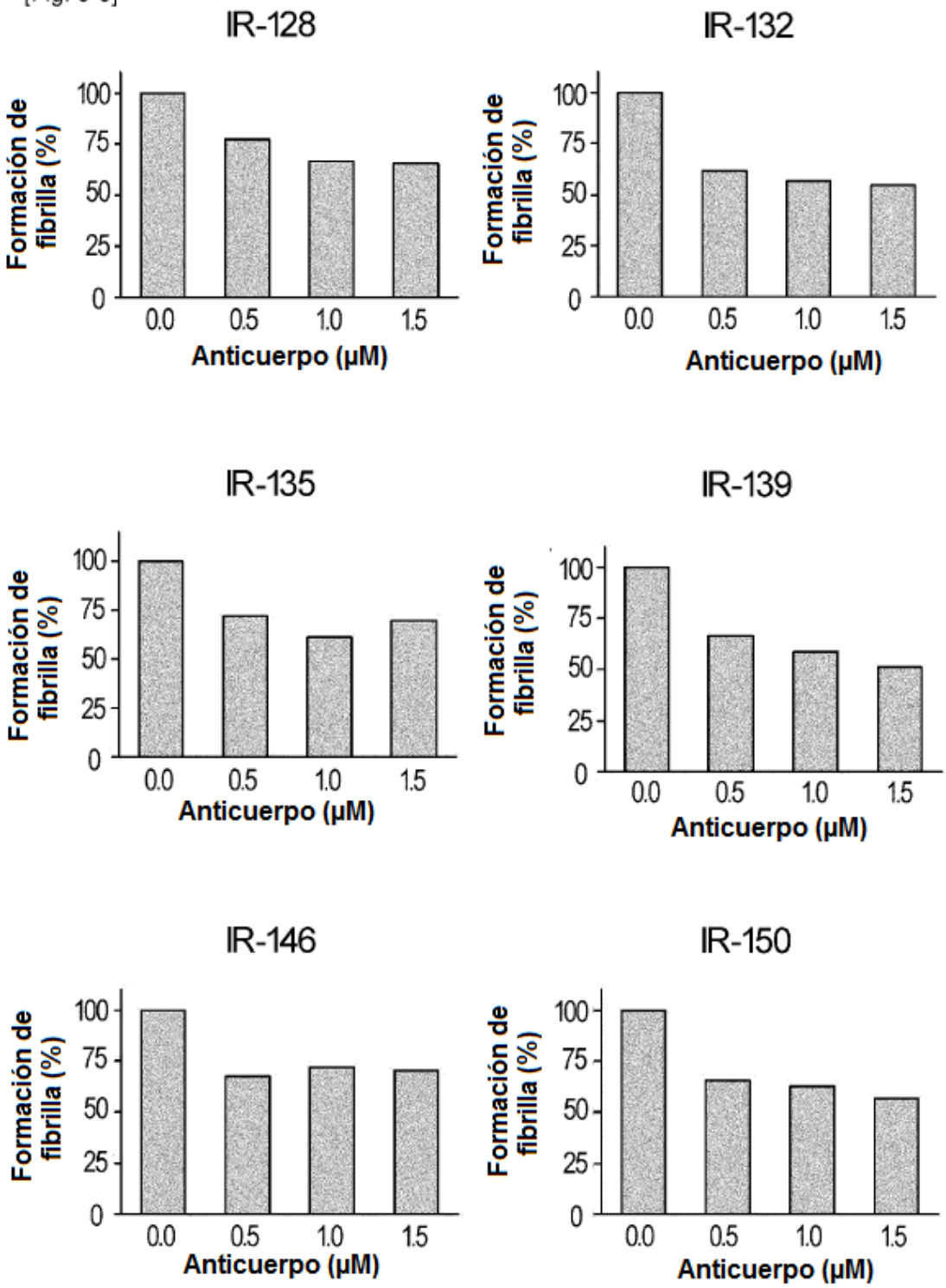
[Fig. 6-4]


IR-097
IR-098
IR-107
IR-108
IR-110
IR-112
Formación de fibrilla (%)
100
75
50
25
0
0.0
0.5
1.0
1.5
Anticuerpo (μM)

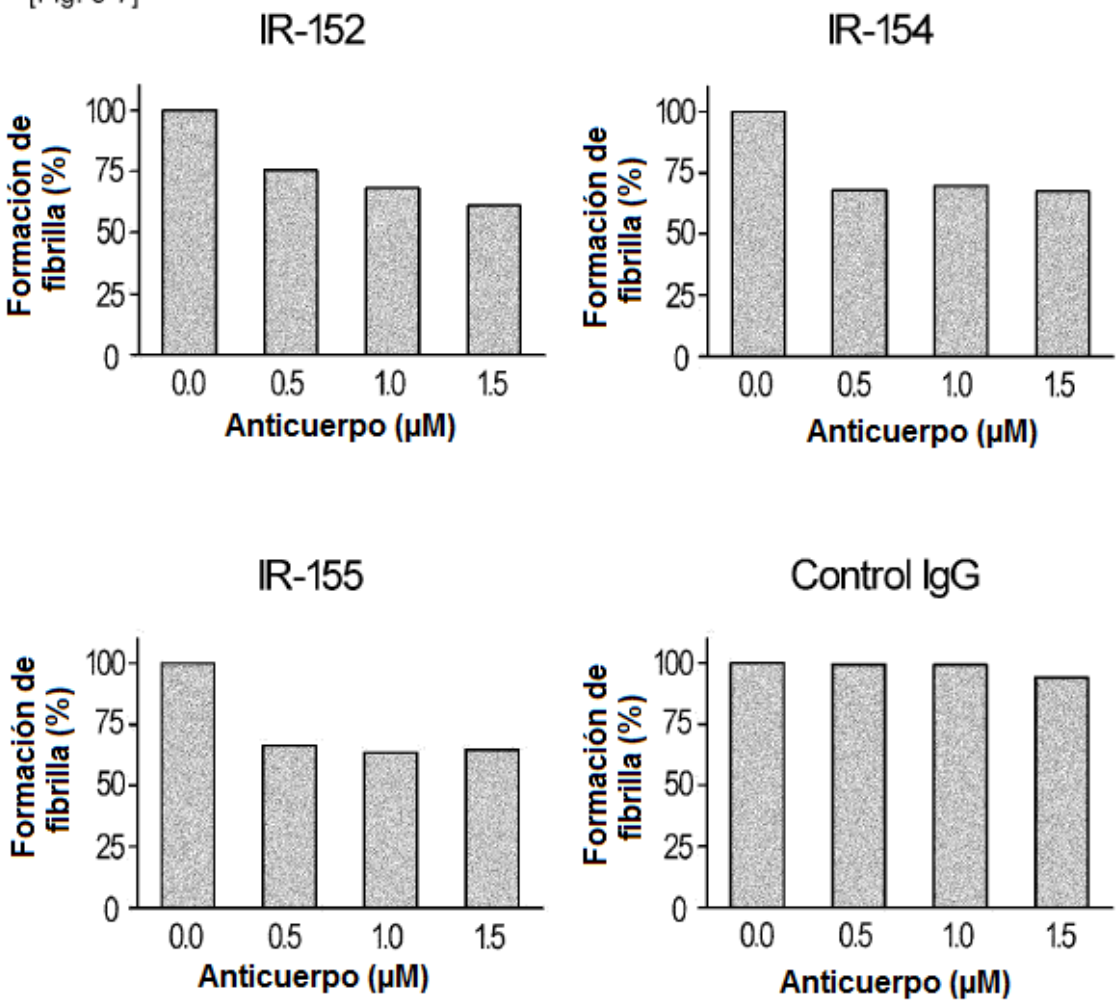
[Fig. 6-5]


IR-117
Formación de fibrilla (%)
100
75
50
25
0
0.0
0.5
1.0
1.5
Anticuerpo (μM)
IR-118
Formación de fibrilla (%)
100
75
50
25
0
0.0
0.5
1.0
1.5
Anticuerpo (μM)
IR-121
Formación de fibrilla (%)
100
75
50
25
0
0.0
0.5
1.0
1.5
Anticuerpo (μM)
IR-124
Formación de fibrilla (%)
100
75
50
25
0
0.0
0.5
1.0
1.5
Anticuerpo (μM)
IR-125
Formación de fibrilla (%)
100
75
50
25
0
0.0
0.5
1.0
1.5
Anticuerpo (μM)
IR-127
Formación de fibrilla (%)
100
75
50
25
0
0.0
0.5
1.0
1.5
Anticuerpo (μM)

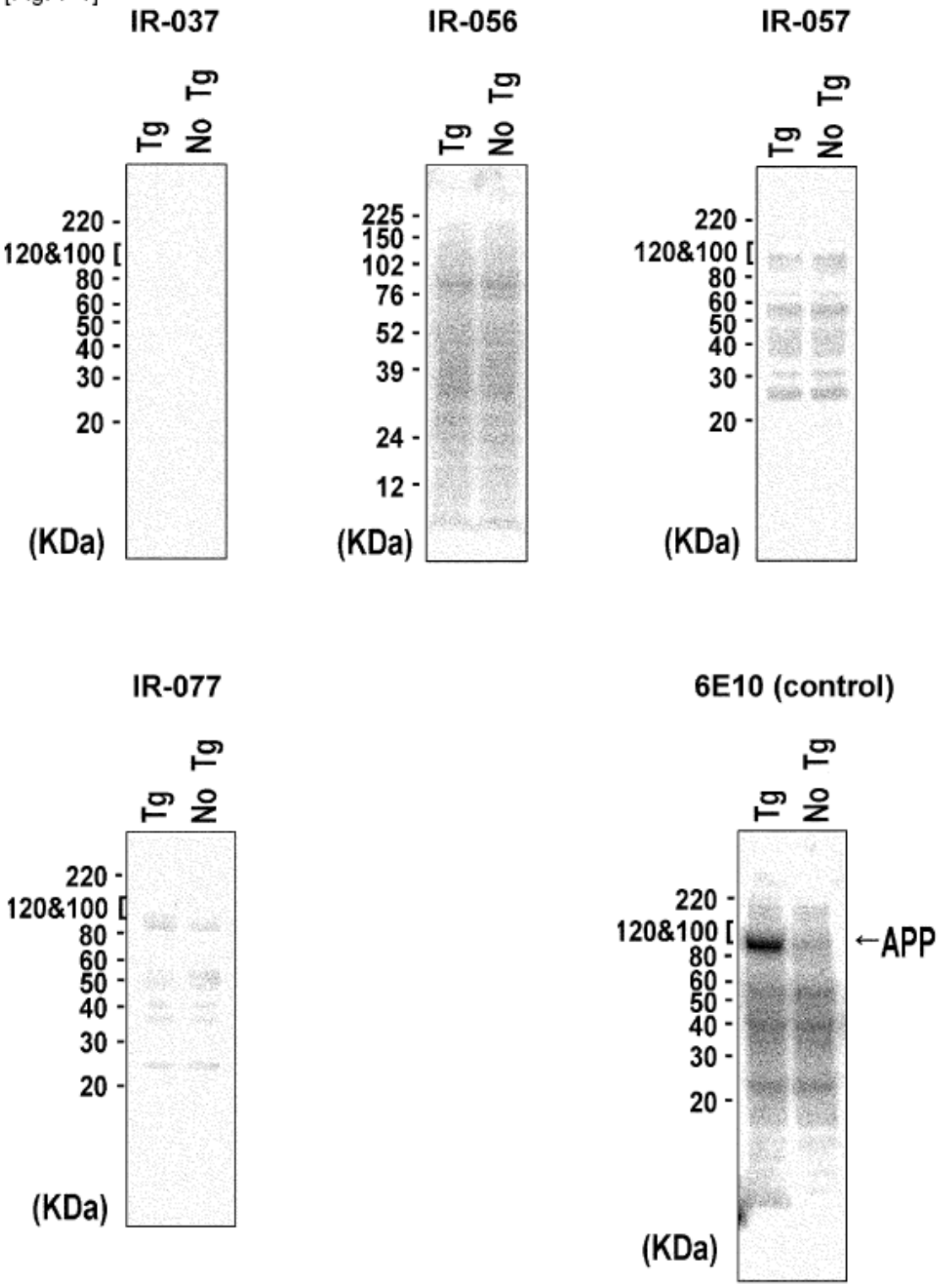
[Fig. 6-6]


IR-128
Formación de fibrilla (%)
100
75
50
25
0
0.0
0.5
1.0
1.5
Anticuerpo (μM)
IR-132
Formación de fibrilla (%)
100
75
50
25
0
0.0
0.5
1.0
1.5
Anticuerpo (μM)
IR-135
Formación de fibrilla (%)
100
75
50
25
0
0.0
0.5
1.0
1.5
Anticuerpo (μM)
IR-139
Formación de fibrilla (%)
100
75
50
25
0
0.0
0.5
1.0
1.5
Anticuerpo (μM)
IR-146
Formación de fibrilla (%)
100
75
50
25
0
0.0
0.5
1.0
1.5
Anticuerpo (μM)
IR-150
Formación de fibrilla (%)
100
75
50
25
0
0.0
0.5
1.0
1.5
Anticuerpo (μM)

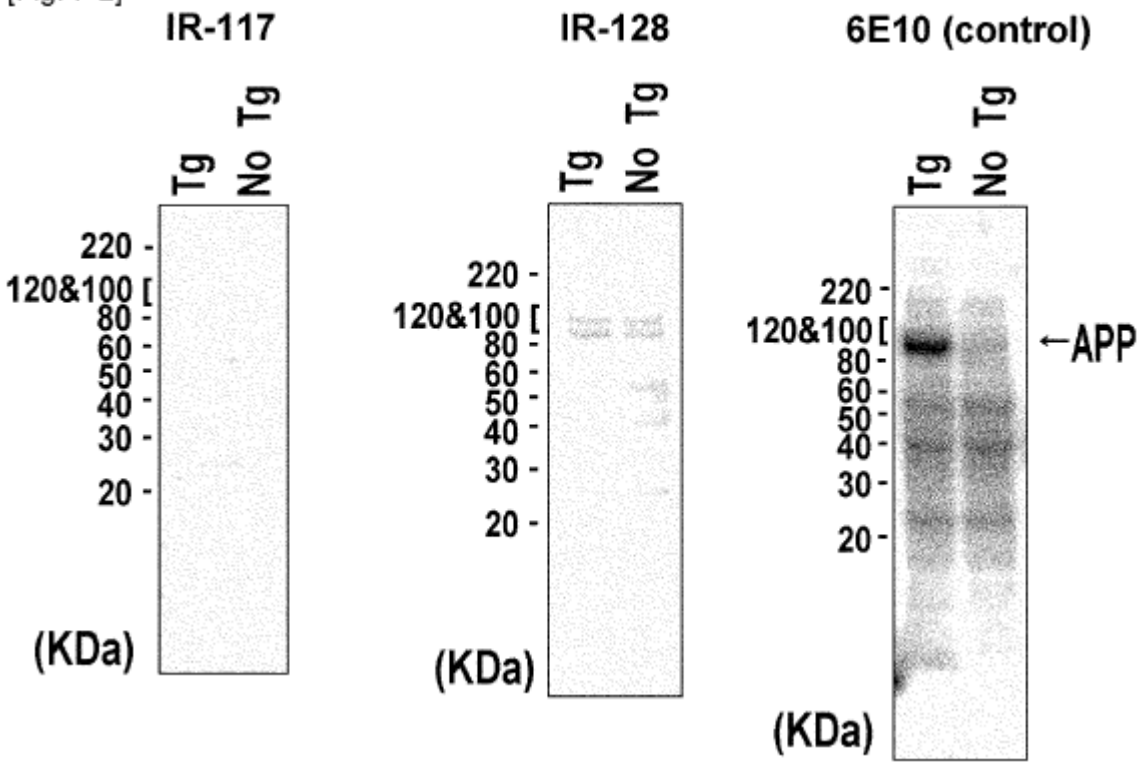
[Fig. 6-7]


IR-152
Formación de fibrilla (%)
100
75
50
25
0
0.0
0.5
1.0
1.5
Anticuerpo (μM)
IR-154
Formación de fibrilla (%)
100
75
50
25
0
0.0
0.5
1.0
1.5
Anticuerpo (μM)
IR-155
Formación de fibrilla (%)
100
75
50
25
0
0.0
0.5
1.0
1.5
Anticuerpo (μM)
Control IgG
Formación de fibrilla (%)
100
75
50
25
0
0.0
0.5
1.0
1.5
Anticuerpo (μM)

[Fig. 7-1]


IR-037
Tg
No Tg
220
120&100
80
60
50
40
30
20
(KDa)
IR-056
Tg
No Tg
225
150
102
76
52
39
24
12
(KDa)
IR-057
Tg
No Tg
220
120&100
80
60
50
40
30
20
(KDa)
IR-077
Tg
No Tg
220
120&100
80
60
50
40
30
20
(KDa)
6E10 (control)
Tg
No Tg
220
120&100
80
60
50
40
30
20
←APP
(KDa)

[Fig. 7-2]


IR-117
Tg
No Tg
220
120&100
80
60
50
40
30
20
(KDa)
IR-128
Tg
No Tg
220
120&100
80
60
50
40
30
20
(KDa)
6E10 (control)
Tg
No Tg
220
120&100
80
60
50
40
30
20
←APP
(KDa)