

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 023 938**

51 Int. Cl.:

C07K 16/00	(2006.01)	A61P 37/04	(2006.01)
A61K 39/395	(2006.01)		
C07K 14/705	(2006.01)		
C07K 16/22	(2006.01)		
C07K 16/24	(2006.01)		
C07K 16/28	(2006.01)		
A61P 1/04	(2006.01)		
A61K 39/00	(2006.01)		
A61P 31/20	(2006.01)		
A61P 35/04	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.09.2017 PCT/US2017/054306**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.04.2018 WO18064478**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2017 E 17857499 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2025 EP 3518973**

54 Título: **Anticuerpos neutralizantes del complejo integrina alfa v beta 8 para inmunoterapia**

30 Prioridad:

29.09.2016 US 201662401570 P
06.07.2017 US 201762529381 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.06.2025

73 Titular/es:

THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA (100.00%)
1111 Franklin Street 12th Floor
Oakland CA 94607-5200, US

72 Inventor/es:

NISHIMURA, STEPHEN L.;
LOU, JIANLONG;
MARKS, JAMES D.;
BARON, JODY L.;
CHENG, YIFAN;
WU, SHENPING;
CORMIER, ANTHONY y
TAKASAKA, NAOKI

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 3 023 938 T3

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

DESCRIPCIÓN

Anticuerpos neutralizantes del complejo integrina alfa v beta 8 para inmunoterapia

5 DECLARACIÓN DE DERECHOS A INVENCIONES REALIZADAS BAJO INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO CON PATROCINIO FEDERAL

La presente invención se realizó con apoyo gubernamental en virtud de la subvención n.º U54 HL119893, otorgada por los National Institutes of Health. El gobierno posee determinados derechos sobre la invención.

10

Antecedentes de la invención

El factor de crecimiento transformante β (TGF β) se caracterizó originalmente como un oncogén capaz de inducir un fenotipo transformado en células no neoplásicas. Desde entonces se han caracterizado varios miembros de la familia TGF β , basándose en la presencia de dominios de aminoácidos similares.

15

Algunas isoformas de TGF- β se expresan de forma ubicua en los mamíferos (TGF- β 1-3), pero se mantienen en una forma inactiva mediante interacción no covalente con un propéptido, el dominio asociado a la latencia de TGF- β (LAP). Para que el TGF β señalice, debe liberarse de su complejo inactivo mediante un proceso llamado activación de TGF β . El complejo TGF latente incluye 3 componentes: el dímero TGF β activo (maduro), LAP (péptido asociado a la latencia) y LTBP (proteína de unión a TGF β latente). LAP es un dímero, enlazado mediante un puente disulfuro, que representa el extremo N-terminal de la proteína precursora TGF β . La proteína TGF β madura representa el extremo C terminal (aproximadamente 25 kD) del precursor. El enlace entre los TGF β y el LAP se escinde proteolíticamente dentro del Golgi, pero el propéptido TGF- β permanece unido a TGF β mediante interacciones no covalentes. El complejo de TGF β y LAP se denomina complejo latente pequeño (SLC). Es la asociación de LAP y TGF β la que confiere latencia. La unión de LAP-TGF β es reversible y los componentes purificados aislados pueden recombinarse para formar un SLC inactivo. Tanto el SLC como el complejo más grande se denominan en el presente documento TGF β latente, ya que ambos están inactivos.

20

25

En general, las integrinas son moléculas de adhesión y median la unión de las células a las proteínas de la matriz extracelular. La integrina $\alpha\beta 8$ se une al LAP de TGF- β y media la activación de TGF- $\beta 1$ y 3 (Mu *et al.* (2002)7. *Cell Biol.* 159:493). La activación de TGF- β mediada por la integrina $\alpha\beta 8$ es necesaria para la activación *in vivo* de TGF- β (es decir, liberación del polipéptido TGF- β maduro), por lo tanto, $\alpha\beta 8$ es un guardián de la función de TGF- β . La integrina $\alpha\beta 8$ se expresa en epitelios normales (por ejemplo, epitelios de las vías respiratorias), células mesenquimales y tejidos neuronales.

30

35

La integrina $\beta 8$ (Itgb8) se ha asociado a linfocitos T positivos para forkhead box P3 (Foxp3) y remodelación epigenética específica de T reguladores. Véase, por ejemplo, Vandenbon, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* vol. 113 n.º 17 p. E2393-E2402 (2016). FoxP3 es un factor de transcripción implicado en el desarrollo de linfocitos T reguladores (Treg). Los linfocitos Treg efectores humanos y de ratón expresan la integrina $\alpha\beta 8$ activadora de TGF- β funcional. Véase, Worthington, *Immunity* Volumen 42, Artículo 5, p. 903-915 (mayo de 2015). La activación de TGF- β mediada por la integrina $\alpha\beta 8$ de los linfocitos Treg no es necesaria para la homeostasis de los linfocitos T y la expresión de la integrina $\alpha\beta 8$ por los linfocitos Treg suprime la inflamación activa.

40

45

Minagawa *et al.* (2014) *Science Translational Medicine*, AAAS 6:241 divulgan la focalización selectiva de la activación de TGF- β para tratar la enfermedad fibroinflamatoria de las vías respiratorias.

Definiciones

A menos que se definan de otro modo, los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende habitualmente una persona experta habitual en la materia. Véase, *por ejemplo*, Lackie, *Dictionary of Cell and Molecular Biology*, Elsevier (4ª ed. 2007); Sambrook *et al.*, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, Cold Springs Harbor Press (Cold Springs Harbor, NY 1989). Cualquier método, dispositivo y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento pueden usarse en la práctica de la presente invención. Las siguientes definiciones se proporcionan para facilitar la comprensión de determinados términos usados frecuentemente en el presente documento y no deben entenderse que limiten el alcance de la presente divulgación.

55

Las expresiones "anticuerpo anti- $\alpha\beta 8$ ", "anticuerpo específico de $\alpha\beta 8$ ", "anticuerpo $\alpha\beta 8$ " y "anti- $\alpha\beta 8$ " se usan como sinónimos en el presente documento para referirse a un anticuerpo que se une específicamente a $\alpha\beta 8$. De forma similar, un anticuerpo anti- $\beta 8$ (y términos similares) se refieren a un anticuerpo que se une específicamente a $\beta 8$. Los anticuerpos anti- $\alpha\beta 8$ y los anticuerpos anti- $\beta 8$ descritos en el presente documento se unen a la proteína expresada en las células que expresan $\alpha\beta 8$.

60

Un trastorno asociado a $\alpha\beta 8$ es una afección caracterizada por la presencia de células que expresan $\alpha\beta 8$, ya sea células que expresan un nivel aumentado de $\alpha\beta 8$, o un número aumentado de células que expresan $\alpha\beta 8$ en relación con un control normal, no enfermo. Los trastornos asociados a TGF β (trastornos caracterizados por una actividad de

65

TGF β superior a la normal) incluyen trastornos asociados a $\alpha\text{v}\beta 8$, ya que $\alpha\text{v}\beta 8$ está implicada en la activación de TGF β en determinadas circunstancias, como se describe en el presente documento.

"Ácido nucleico" se refiere a desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos y polímeros de los mismos en forma mono- o bicatenaria y complementos de las mismas. El término "polinucleótido" se refiere a una secuencia lineal de nucleótidos. El término "nucleótido" se refiere normalmente a una unidad individual de un polinucleótido, es decir, un monómero. Los nucleótidos pueden ser ribonucleótidos, desoxirribonucleótidos o versiones modificadas de los mismos. Los ejemplos de polinucleótidos contemplados en el presente documento incluyen ADN monocatenario y bicatenario, ARN monocatenario y bicatenario y moléculas híbridas que tienen mezclas de ADN y ARN monocatenario y bicatenario.

Las palabras "complementario" o "complementariedad" se refieren a la capacidad de un ácido nucleico de un polinucleótido para formar un par de bases con otro ácido nucleico de un segundo polinucleótido. Por ejemplo, la secuencia A-G-T es complementaria de la secuencia T-C-A. La complementariedad puede ser parcial, en la cual solamente parte de los ácidos nucleicos se emparejan según el emparejamiento de bases, o bien completa, donde todos los ácidos nucleicos se emparejan según el emparejamiento de bases.

Las palabras "proteína", "péptido" y "polipéptido" se usan indistintamente para denotar un polímero de aminoácido o un conjunto de dos o más polímeros de aminoácidos que interactúan o se unen. Los términos se aplican a polímeros de aminoácidos en los cuales uno o más restos de aminoácidos son un imitador químico artificial de un aminoácido de origen natural correspondiente, así como a polímeros de aminoácidos naturales, aquellos que contienen restos modificados y polímeros de aminoácidos no naturales.

El término "aminoácido" se refiere a aminoácidos de origen natural o sintético, así como a análogos de aminoácidos e imitadores de aminoácidos que funcionan de una manera similar a los aminoácidos de origen natural. Los aminoácidos de origen natural son aquellos codificados por el código genético, así como aquellos aminoácidos que se modifican posteriormente, por ejemplo, hidroxiprolina, γ -carboxiglutamato y O-fosfoserina. Análogos de aminoácidos se refiere a compuestos que tienen la misma estructura química básica que la de un aminoácido de origen natural, por ejemplo, un carbono α que está unido a un hidrógeno, un grupo carboxilo, un grupo amino y un grupo R, por ejemplo, homoserina, norleucina, sulfoxido de metionina, metil sulfonio de metionina. Tales análogos pueden tener grupos R modificados (por ejemplo, norleucina) o cadenas principales peptídicas modificadas, pero conservan la misma estructura química básica que un aminoácido de origen natural. Los imitadores de aminoácidos se refiere a compuestos químicos que tienen una estructura que es diferente de la estructura química general de un aminoácido, pero que funcionan de manera similar a un aminoácido de origen natural.

Los aminoácidos pueden mencionarse en el presente documento bien por sus símbolos habitualmente conocidos de tres letras o bien mediante los símbolos de una letra recomendados por la Comisión de Nomenclatura Bioquímica de la IUPAC-IUB. Los nucleótidos, asimismo, pueden citarse por sus códigos de una letra habitualmente aceptados.

"Variantes modificadas conservativamente" se aplica a secuencias tanto de aminoácidos como de ácido nucleico. Con respecto a secuencias de ácido nucleico concretas, las variantes modificadas conservativamente se refieren a aquellos ácidos nucleicos que codifican secuencias de aminoácidos idénticas o esencialmente idénticas, o si el ácido nucleico no codifica una secuencia de aminoácidos, a secuencias esencialmente idénticas o asociadas, por ejemplo, naturalmente contiguas. A causa de la degeneración del código genético, un gran número de ácidos nucleicos funcionalmente idénticos codifican la mayoría de las proteínas. Por ejemplo, los codones GCA, GCC, GCG y GCU codifican todos el aminoácido alanina. Por lo tanto, en cada posición donde una alanina se especifica mediante un codón, el codón puede alterarse a otro de los codones correspondientes descritos sin alterar el polipéptido codificado. Dichas variaciones de ácido nucleico se denominan "variaciones silenciosas", que son una especie de variaciones modificadas conservativamente. Cada secuencia de ácidos nucleicos en el presente documento que codifica un polipéptido también describe variaciones silenciosas del ácido nucleico. Un experto reconocerá que, en ciertos contextos, cada codón en un ácido nucleico (excepto AUG, que normalmente es el único codón para metionina, y TGG, que normalmente es el único codón para triptófano) puede modificarse con el fin de conseguir una molécula funcionalmente idéntica. En consecuencia, las variaciones silenciosas de un ácido nucleico que codifica un polipéptido están implícitas en una secuencia descrita con respecto al producto de expresión, pero no con respecto a secuencias de sonda reales.

En cuanto a las secuencias de aminoácidos, un experto reconocerá que las sustituciones, deleciones o adiciones individuales a una secuencia de ácido nucleico, de péptido, de polipéptido o de proteína que altera, añade o elimina un único aminoácido o un pequeño porcentaje de aminoácidos de la secuencia codificada es una "variante modificada conservativamente" donde la alteración da como resultado la sustitución de un aminoácido por un aminoácido químicamente similar. Las tablas de sustitución conservativa que proporcionan aminoácidos funcionalmente similares son bien conocidas en la técnica. Dichas variantes modificadas conservativamente son adicionales y no excluyen variantes polimórficas, homólogos interespecies y alelos. Los siguientes aminoácidos normalmente son sustituciones conservativas entre sí: 1) Alanina (A), Glicina (G); 2) Ácido aspártico (D), Ácido glutámico (E); 3) Asparagina (N), Glutamina (Q); 4) Arginina (R), Lisina (K); 5) Isoleucina (I), Leucina (L), Metionina (M), Valina (V); 6) Fenilalanina (F), Tirosina (Y), Triptófano (W); 7) Serina (S), Treonina (T); y 8) Cisteína (C), Metionina (M) (véase, por ejemplo, Creighton, *Proteins* (1984)).

El término "idéntico" o la expresión "porcentaje de identidad", en el contexto de dos o más ácidos nucleicos, o dos o más polipéptidos, se refieren a dos o más secuencias o subsecuencias que son iguales o que tienen un porcentaje especificado de nucleótidos, o aminoácidos, que son iguales (es decir, aproximadamente identidad del 60 %, preferentemente el 65 %, el 70 %, el 75 %, el 80 %, el 85 %, el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 %, el 99 % o identidad mayor en una región especificada, cuando se comparan y se alinean para obtener una correspondencia máxima en una ventana de comparación o región designada) tal como se determina usando algoritmos de comparación de secuencias BLAST o BLAST 2.0 con parámetros por defecto, o mediante alineación manual e inspección visual. Véase, por ejemplo, el sitio web del NCBI en ncbi.nlm.nih.gov/BLAST. Por lo tanto, se dice que dichas secuencias son "sustancialmente idénticas". Esta definición también se refiere, o puede aplicarse, al complemento de una secuencia de prueba de nucleótidos. La definición también incluye secuencias que tienen delecciones y/o adiciones, así como aquellas que tienen sustituciones. Como se describe a continuación, los algoritmos preferidos pueden tener en cuenta huecos y similares. Normalmente, existe identidad en una región que comprende un epítipo de anticuerpo, o una secuencia que tiene al menos aproximadamente 25 aminoácidos o nucleótidos de longitud, o en una región que tiene 50-100 aminoácidos o nucleótidos de longitud, o en toda la longitud de la secuencia de referencia.

El término "recombinante" cuando se usa en referencia, por ejemplo, a una célula, o un ácido nucleico, proteína o vector, indica que la célula, ácido nucleico, proteína o vector, se ha modificado mediante la introducción de un ácido nucleico o proteína heterólogo o la alteración de un ácido nucleico o proteína natural, o que la célula deriva de una célula modificada de esta forma. Por lo tanto, por ejemplo, las células recombinantes expresan genes que no se encuentran en la forma natural (no recombinante) de la célula o expresan genes naturales que de otra forma se expresarían de forma anómala, expresados en baja cantidad, o no expresados en absoluto.

El término "heterólogo" cuando se usa con referencia a las partes de un ácido nucleico indica que el ácido nucleico comprende dos o más subsecuencias que no se encuentran en la misma relación entre sí en la naturaleza. Por ejemplo, el ácido nucleico se produce típicamente de forma recombinante, teniendo dos o más secuencias de genes no relacionados dispuestos para fabricar un ácido nucleico funcional nuevo, por ejemplo, un promotor procedente de una fuente y una región de codificación procedente de otra fuente. De forma similar, una proteína heteróloga indica que la proteína comprende dos o más subsecuencias que no se encuentran en la misma relación entre sí en la naturaleza (por ejemplo, una proteína de fusión).

El término "aislado", cuando se aplica a un ácido nucleico o proteína, denota que el ácido nucleico o la proteína están prácticamente exentos de otros componentes celulares con los que está asociado en su estado natural. Preferentemente se encuentra en un estado homogéneo. Puede estar en solución seca o acuosa. La pureza y la homogeneidad se determinan normalmente usando técnicas de química analítica tales como la electroforesis en gel de poliacrilamida o la cromatografía líquida de alto rendimiento. Una proteína que es la especie predominante presente en una preparación está prácticamente purificada. En particular, un gen aislado se separa de los marcos de lectura abiertos que flanquean el gen y que codifican una proteína distinta del gen de interés. El término "purificado" denota que un ácido nucleico o proteína da lugar esencialmente a una banda en un gel electroforético. Particularmente, significa que el ácido nucleico o la proteína es al menos el 85 % puro, más preferentemente al menos el 95 % puro, y lo más preferentemente al menos el 99 % puro.

El término "anticuerpo" se refiere a un polipéptido que comprende una región marco codificada por un gen de inmunoglobulina, o fragmentos del mismo, que se unen y reconocen específicamente un antígeno, por ejemplo, $\alpha\beta 8$ humana, un marcador de superficie celular particular o cualquier diana deseada. Normalmente, la "región variable" contiene la región de unión a antígeno del anticuerpo (o su equivalente funcional) y es la más crítica en cuanto a especificidad y afinidad de unión. Véase Paul, *Fundamental Immunology* (2003).

Una unidad estructural de una inmunoglobulina (anticuerpo) ilustrativa comprende un tetrámero. Cada tetrámero se compone de dos pares idénticos de cadenas polipeptídicas, teniendo cada par una cadena "ligera" (aproximadamente 25 kD) y una cadena "pesada" (aproximadamente 50-70 kD). El extremo N de cada cadena define una región variable de aproximadamente 100 a 110 o más aminoácidos principalmente responsable del reconocimiento de antígenos. Las expresiones cadena ligera variable (VL) y cadena pesada variable (VH) se refieren a dichas cadenas ligera y pesada, respectivamente.

Un "isotipo" es una clase de anticuerpos definida por la región constante de la cadena pesada. Los anticuerpos descritos en el presente documento pueden ser de cualquier isotipo o clase de isotipo. Los genes de inmunoglobulina incluyen los genes de las regiones constantes kappa, lambda, alfa, gamma, delta, épsilon y mu. Las cadenas ligeras se clasifican como kappa o lambda. Las cadenas pesadas se clasifican como gamma, mu, alfa, delta o épsilon, que a su vez definen las clases de isotipos, IgG, IgM, IgA, IgD e IgE, respectivamente.

Los anticuerpos pueden existir como inmunoglobulinas intactas o como cualquiera de varios fragmentos bien caracterizados que incluyen actividad de unión al antígeno específico. Dichos fragmentos pueden producirse mediante digestión con diversas peptidasas. La pepsina digiere un anticuerpo por debajo de los enlaces disulfuro en la región bisagra para producir $F(ab)_2$, un dímero de Fab que es en sí mismo una cadena ligera unida a V_h -Ch1 mediante un

enlace disulfuro. El F(ab)'₂ puede reducirse en condiciones suaves para romper el enlace disulfuro en la región bisagra, convirtiendo de esta forma el dímero F(ab)'₂ en un monómero Fab'. El monómero Fab' es esencialmente Fab con parte de la región bisagra (véase *Fundamental Immunology* (Paul ed., 3ª ed. 1993). Aunque diversos fragmentos de anticuerpos se definen en términos de la digestión de un anticuerpo intacto, un experto en la materia apreciará que dichos fragmentos pueden sintetizarse *de novo* bien químicamente o usando metodología de ADN recombinante. Por lo tanto, el término anticuerpo, como se usa en el presente documento, también incluye fragmentos de anticuerpos producidos por la modificación de anticuerpos completos, o aquellos sintetizados *de novo* usando metodologías de ADN recombinante (por ejemplo, Fv monocatenario) o aquellos identificados usando bibliotecas de presentación de fagos (véase, por ejemplo, McCafferty *et al.*, *Nature* 348:552-554 (1990)).

Para la preparación de anticuerpos monoclonales o policlonales, puede usarse cualquier técnica conocida en la materia (véanse, por ejemplo, Kohler y Milstein, *Nature* 256:495-497 (1975); Kozbor *et al.*, *Immunology Today* 4:72 (1983); Cole *et al.*, *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, p. 77-96. Alan R. Liss, Inc. 1985). Las técnicas para la producción de anticuerpos monocatenarios (patente de EE.UU. N.º 4.946.778) pueden adaptarse para producir anticuerpos contra polipéptidos. También, los ratones transgénicos, u otros organismos tales como otros mamíferos, pueden usarse para expresar anticuerpos humanizados. Como alternativa, puede usarse tecnología de visualización de fagos para identificar anticuerpos y fragmentos Fab heteroméricos que se unen específicamente a antígenos seleccionados (véase, por ejemplo, McCafferty *et al.*, citado anteriormente, Marks *et al.*, *Biotechnology*, 10:779-783, (1992)).

Los métodos para humanizar o primatizar anticuerpos no humanos son bien conocidos en la técnica. Generalmente, un anticuerpo humanizado tiene uno o más restos de aminoácido introducidos en él a partir de una fuente que no es humana. Estos restos de aminoácidos no humanos se denominan con frecuencia restos importados, que se toman normalmente de un dominio variable donante. La humanización puede llevarse a cabo esencialmente siguiendo los métodos de Winter y colaboradores (véanse, por ejemplo, Jones *et al.*, *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann *et al.*, *Nature* 332:323-327 (1988); Verhoeven *et al.*, *Science* 239:1534-1536 (1988) y Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992)), sustituyendo las CDR o las secuencias de CDR de roedores por las correspondientes secuencias de un anticuerpo humano. En consecuencia, dichos anticuerpos "humanizados" son anticuerpos quiméricos (Patente de EE.UU. N.º 4.816.567), en donde sustancialmente menos de un dominio variable humano intacto se ha sustituido por la secuencia correspondiente de una especie no humana. En la práctica, los anticuerpos humanizados son normalmente anticuerpos humanos en los cuales algunos restos de la región determinante de la complementariedad ("CDR") y posiblemente algunos restos del marco ("FR") están sustituidos por restos procedentes de sitios análogos en anticuerpos de roedor.

Los anticuerpos o moléculas de unión a antígenos de la invención incluyen además una o más cadenas de inmunoglobulina que están químicamente conjugadas a, o expresadas como, proteínas de fusión con otras proteínas. También incluye anticuerpos biespecíficos. Un anticuerpo biespecífico o bifuncional es un anticuerpo híbrido artificial que tiene dos pares de cadenas pesadas/ligeras diferentes y dos sitios de unión diferentes. Otros fragmentos de unión a antígeno o porciones de anticuerpos de la invención incluyen scFv bivalente (diacuerpo), anticuerpos scFv biespecíficos donde la molécula de anticuerpo reconoce dos epítomos diferentes, dominios de unión únicos (dAb) y minicuerpos.

Los diversos anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno descritos en el presente documento pueden producirse mediante modificación enzimática o química de los anticuerpos intactos, o sintetizarse *de novo* usando metodologías de ADN recombinante (por ejemplo, Fv monocatenario), o identificarse usando bibliotecas de visualización de fagos (véase, por ejemplo, McCafferty *et al.*, *Nature* 348:552-554, 1990). Por ejemplo, los minicuerpos pueden generarse usando métodos descritos en la técnica, por ejemplo, Vaughan y Sollazzo, *Comb Chem High Throughput Screen.* 4:417-30 2001. Los anticuerpos biespecíficos pueden producirse mediante una diversidad de métodos que incluyen la fusión de hibridomas o la unión de fragmentos Fab'. Véase, por ejemplo, Songsivilai y Lachmann, *Clin. Exp. Immunol.* 79:315-321 (1990); Kostelny *et al.*, *J. Immunol.* 148, 1547-1553 (1992). Los anticuerpos monocatenarios pueden identificarse usando bibliotecas de visualización de fagos o bibliotecas de visualización de ribosomas, bibliotecas barajadas de genes. Estas bibliotecas pueden construirse a partir de fuentes sintéticas, semisintéticas o nativas e inmunocompetentes.

Un "anticuerpo monoclonal" se refiere a una preparación clonal de anticuerpos con una única especificidad de unión y afinidad por un epítomo determinado en un antígeno. Un "anticuerpo policlonal" se refiere a una preparación de anticuerpos que se generan contra un solo antígeno, pero con diferentes especificidades y afinidades de unión.

Como se usa en el presente documento, "región V" se refiere a un dominio de región variable de anticuerpo que comprende los segmentos del Marco 1, CDR1, Marco 2, CDR2, Marco 3, CDR3 y Marco 4. Estos segmentos se incluyen en el segmento V como consecuencia de la transposición de los genes de la región V de la cadena pesada y la cadena ligera durante la diferenciación de los linfocitos B.

Como se usa en el presente documento, "región determinante de complementariedad (CDR)" se refiere a las tres regiones hipervariables en cada cadena que interrumpen las cuatro regiones "marco" establecidas por las regiones variables de cadena ligera y pesada. Las CDR son responsables principalmente de la unión a un epítomo de un

antígeno. Las CDR de cada cadena se denominan normalmente CDR1, CDR2 y CDR3, numeradas secuencialmente a partir del extremo N, y también se identifican normalmente por la cadena en la que está ubicada la CDR particular. Por lo tanto, una CDR3 de Vh está ubicada en el dominio variable de la cadena pesada del anticuerpo en el que se encuentra, mientras que una CDR1 de Vh es la CDR1 del dominio variable de la cadena ligera del anticuerpo en el que se encuentra.

Las secuencias de las regiones marco de diferentes cadenas ligeras o pesadas están relativamente conservadas dentro de una especie. La región marco de un anticuerpo, es decir, las regiones marco combinadas de las cadenas ligeras y pesadas constituyentes, sirve para colocar y alinear las CDR en el espacio tridimensional.

Las secuencias de aminoácidos de las CDR y las regiones marco pueden determinarse usando diversas definiciones bien conocidas en la técnica, por ejemplo, Rabat, Chothia, base de datos internacional ImMunoGeneTics (IMGT) y AbM (véanse, por ejemplo, Johnson y Wu, *Nucleic Acids Res.* 1 de enero de 2000; 28(1): 214-218 y Johnson *et al.*, *Nucleic Acids Res.*, 29:205-206 (2001); Chothia y Lesk, (1987) *J. Mol. Biol.* 196, 901-917; Chothia *et al.* (1989) *Nature* 342, 877-883; Chothia *et al.* (1992) *J. Mol. Biol.* 227, 799-817; Al-Lazikani *et al.*, *J. Mol. Biol.* 1997, 273(4)). Salvo que se indique lo contrario, las CDR se determinan de acuerdo con Rabat. Las definiciones de los sitios de combinación de antígenos también se describen en los siguientes: Ruiz *et al.* *Nucleic Acids Res.*, 28, 219-221 (2000); y Lefranc *Nucleic Acids Res.* enero 1;29(1):207-9 (2001); MacCallum *et al.*, *J. Mol. Biol.*, 262: 732745 (1996); y Martin *et al.*, *Proc. Natl Acad. Sci. EE.UU.*, 86, 9268-9272 (1989); Martin, *et al.*, *Methods Enzymol.*, 203: 121-153, (1991); Pedersen *et al.*, *Immunomethods*, 1, 126, (1992); y Rees *et al.*, En Sternberg M. J.E. (ed.), *Protein Structure Prediction*. Oxford University Press, Oxford, 141-172 1996).

Un "anticuerpo quimérico" es una molécula de anticuerpo en la cual (a) la región constante, o una porción de la misma, se altera, se reemplaza o se intercambia de tal manera que el sitio de unión a antígeno (región variable, CDR, o porción del mismo) está enlazada a una región constante de una clase diferente o alterada, función efectora y/o especie o una molécula completamente diferente que transmite nuevas propiedades al anticuerpo quimérico (por ejemplo, una enzima, una toxina, una hormona, un factor de crecimiento, un fármaco, etc.); o (b) la región variable, o una porción de la misma, se altera, se reemplaza por o se intercambia con una región variable que tiene una especificidad de antígeno diferente o alterada (por ejemplo, regiones CDR y de marco de diferentes especies).

Un anticuerpo "humanizado" es un anticuerpo que conserva la reactividad de un anticuerpo no humano pero siendo menos inmunogénico en seres humanos. Esto puede lograrse, por ejemplo, conservando las regiones CDR no humanas y reemplazando las partes restantes del anticuerpo con sus homólogos humanos. Véase, por ejemplo, Morrison *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.*, 81:6851-6855 (1984); Morrison y Oi, *Adv. Immunol.*, 44:65-92 (1988); Verhoeyen *et al.*, *Science*, 239:1534-1536 (1988); Padlan, *Molec. Immun.*, 28:489-498 (1991); Padlan, *Molec. Immun.*, 31(3): 169-217 (1994).

El anticuerpo se une a un "epítipo" sobre el antígeno. El epítipo es el sitio de interacción de unión del anticuerpo específico en el antígeno y puede incluir unos pocos aminoácidos o porciones de unos pocos aminoácidos, por ejemplo, 5 o 6, o más, por ejemplo, 20 o más aminoácidos o porciones de esos aminoácidos. En algunos casos, el epítipo incluye componentes no proteicos, por ejemplo, de un carbohidrato, ácido nucleico o lípido. En algunos casos, el epítipo es una fracción tridimensional. Por lo tanto, por ejemplo, cuando la diana es una proteína, el epítipo puede comprender aminoácidos consecutivos o de aminoácidos de diferentes partes de la proteína que se acercan mediante el plegamiento de la proteína (por ejemplo, un epítipo discontinuo). Lo mismo ocurre con otros tipos de moléculas diana que forman estructuras tridimensionales.

La expresión "unirse específicamente" se refiere a una molécula (por ejemplo, un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo) que se une a una diana con al menos 2 veces más afinidad que los compuestos no diana, por ejemplo, al menos 4 veces, 5 veces, 6 veces, 7 veces, 8 veces, 9 veces, 10 veces, 20 veces, 25 veces, 50 veces o 100 veces mayor afinidad. Por ejemplo, un anticuerpo que se une específicamente a $\beta 8$ normalmente se unirá a $\beta 8$ con al menos una afinidad 2 veces mayor que una diana que no sea $\beta 8$ (por ejemplo, una subunidad de integrina diferente, por ejemplo, $\beta 6$).

La expresión "se une" con respecto a un tipo de célula (por ejemplo, un anticuerpo que se une a células fibróticas, hepatocitos, condrocitos, etc.), generalmente indica que un agente se une a la mayoría de las células en una población pura de esas células. Por ejemplo, un anticuerpo que se une a un tipo de célula determinado normalmente se une al menos a 2/3 de las células de una población de las células indicadas (por ejemplo, el 75, el 80, el 85, el 90, el 91, el 92, el 93, el 94, el 95, el 96, el 97, el 98, el 99 o el 100 %). Cualquier persona experta reconocerá que surgirá cierta variabilidad dependiendo del método y/o umbral para determinar la unión.

Como se usa en el presente documento, un primer anticuerpo, o una porción de unión a antígeno del mismo, "compite" por la unión a una diana con un segundo anticuerpo, o una porción de unión al antígeno del mismo, cuando la unión del segundo anticuerpo con la diana disminuye de forma detectable en presencia del primer anticuerpo en comparación con la unión del segundo anticuerpo en ausencia del primer anticuerpo. La alternativa, donde la unión del primer anticuerpo a la diana también disminuye de forma detectable en presencia del segundo anticuerpo, puede, pero no necesariamente ser el caso. Es decir, un segundo anticuerpo puede inhibir la unión de un primer anticuerpo a la diana

sin que ese primer anticuerpo inhiba la unión del segundo anticuerpo a la diana. Sin embargo, cuando cada anticuerpo inhibe de forma detectable la unión del otro anticuerpo a su epítipo o ligando cognado, ya sea al mismo, en mayor o menor grado, se dice que los anticuerpos "compiten de forma cruzada" entre sí por la unión de sus respectivos epítipos. La presente divulgación abarca tanto los anticuerpos competitivos como los de competencia cruzada. El término anticuerpo "competidor" puede aplicarse al primer o al segundo anticuerpo según lo determine un experto en la materia. En algunos casos, la presencia del anticuerpo competidor (por ejemplo, el primer anticuerpo) reduce la unión del segundo anticuerpo a la diana en al menos el 10 %, *por ejemplo*, el 20 %, el 30 %, el 40 %, el 50 %, el 60 %, el 70 %, el 80 % o más, por ejemplo, de tal manera que la unión del segundo anticuerpo a la diana es indetectable en presencia del primer anticuerpo (competidor).

La expresión "expresado diferencialmente" o "regulado diferencialmente" se refiere generalmente a un biomarcador de proteína o ácido nucleico que está sobreexpresado (regulado positivamente) o subexpresado (regulado negativamente) en una muestra en comparación con al menos otra muestra. En el contexto de la presente divulgación, el término generalmente se refiere a la sobreexpresión de un biomarcador (por ejemplo, $\alpha\beta 8$) sobre una célula enferma en comparación con una célula normal.

Por ejemplo, el término "sobreexpresado" o la expresión "regulado positivamente" se refieren indistintamente a una proteína o un ácido nucleico, generalmente un biomarcador, que se transcribe o se traduce a un nivel detectablemente mayor que el de control. El término incluye la sobreexpresión debida a la transcripción, el procesamiento postranscripcional, la traducción, el procesamiento postraduccional, la localización celular (por ejemplo, orgánulo, citoplasma, núcleo, superficie celular) y la estabilidad del ARN y las proteínas. La sobreexpresión puede detectarse usando técnicas convencionales para detectar biomarcadores, ya sea ARNm (es decir, RT-PCR, hibridación) o proteína (es decir, citometría de flujo, formación de imágenes, ELISA, técnicas inmunohistoquímicas). La sobreexpresión puede ser el 10 %, el 20 %, el 30 %, el 40 %, el 50 %, el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 % o más en comparación con una célula normal.

Las expresiones "agonista", "activador", "inductor" y términos similares se refieren a moléculas que aumentan la actividad o la expresión en comparación con un control. Los agonistas son agentes que, por ejemplo, se unen a, estimulan, aumentar, activan, potencian la activación, sensibilizan o regulan positivamente la actividad de la diana. La expresión o la actividad pueden aumentarse el 10 %, el 20 %, el 30 %, el 40 %, el 50 %, el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 %, el 100 % o más que eso en un control. En determinados casos, la activación es 1,5 veces, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces o más en comparación con un control.

Las expresiones "inhibidor", "represor", "antagonista" o "regulador negativo" se refieren indistintamente a una sustancia que produce un nivel de expresión o actividad detectablemente menor en comparación con un control. La expresión o actividad inhibida puede ser el 10 %, el 20 %, el 30 %, el 40 %, el 50 %, el 60 %, el 70 %, el 80 %, el 90 % o menos que en un control. En determinados casos, la inhibición es 1,5 veces, 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces o más en comparación con un control.

Una muestra de "control" o valor de referencia se refiere a una muestra que sirve como una referencia, habitualmente una referencia conocida, para comparación con una muestra de prueba. Por ejemplo, una muestra de prueba puede tomarse a partir de una condición de prueba, por ejemplo, en presencia de un compuesto de prueba, y en comparación con muestras procedentes de condiciones conocidas, por ejemplo, en ausencia del compuesto de prueba (control negativo), o en presencia de un compuesto conocido (control positivo). Un control también puede representar un valor promedio recogido de varios ensayos o resultados. Un experto en la materia reconocerá que los controles pueden diseñarse para evaluar cualquier número de parámetros. Por ejemplo, puede diseñarse un control para comparar el beneficio terapéutico basándose en datos farmacológicos (por ejemplo, semivida) o medidas terapéuticas (por ejemplo, comparación de beneficios y/o efectos secundarios). Los controles pueden diseñarse para aplicaciones *in vitro*. Un experto en la materia entenderá qué controles son valiosos en una situación dada, y es capaz de analizar los datos basándose en comparaciones con valores de control. Los controles también son valiosos para determinar la significancia de los datos. Por ejemplo, si los valores de un parámetro dado son ampliamente variables en los controles, la variación en las muestras de prueba no se considerará significativa.

Un "marcador" o un "resto detectable" es una composición detectable por medios espectroscópicos, fotoquímicos, bioquímicos, inmunoquímicos, químicos u otros físicos. Por ejemplo, los marcadores útiles incluyen ^{32}P , colorantes fluorescentes, reactivos densos en electrones, enzimas (por ejemplo, como se usa comúnmente en un ELISA), biotina, digoxigenina, o haptenos y proteínas u otras entidades que pueden hacerse detectables, por ejemplo, mediante la incorporación de un radiomarcador en un péptido o anticuerpo específicamente reactivo con un péptido diana. Puede emplearse cualquier método conocido en la materia para conjugar un anticuerpo con el marcador, por ejemplo, usando los métodos descritos en Hermanson, Bioconjugate Techniques, 1996, Academic Press, Inc., San Diego.

Una molécula "marcada" (por ejemplo, ácido nucleico, proteína o anticuerpo) es una que está unida, bien covalentemente, a través de un enlazador o un enlace químico, o bien no covalentemente, a través de enlaces iónicos, de van der Waals, electrostáticos o de hidrógeno a un marcador de tal manera que la presencia de la molécula puede detectarse detectando la presencia del marcador unido a la molécula.

El término "diagnóstico" se refiere a la probabilidad relativa de que un trastorno tal como cáncer o una afección inflamatoria esté presente en el sujeto. De forma similar, el término "pronóstico" se refiere a una probabilidad relativa de que un determinado resultado futuro pueda producirse en el sujeto. Por ejemplo, el pronóstico puede referirse a la probabilidad de que un individuo desarrolle un trastorno asociado a TGFβ o αvβ8, tener recidiva, o la probable gravedad de la enfermedad (por ejemplo, gravedad de los síntomas, tasa de deterioro funcional, supervivencia, etc.).

5 No se pretende que los términos sean absolutos, como apreciará cualquier experto en el campo del diagnóstico médico.

"Biopsia" o "muestra biológica de un paciente" como se usa en el presente documento se refiere a una muestra obtenida de un paciente que tiene, o se sospecha que tiene, un trastorno asociado a TGFβ o αvβ8. La muestra puede ser una biopsia de tejido, tal como biopsia con aguja, biopsia con aguja fina, biopsia quirúrgica, etc. La muestra también puede ser una muestra de sangre o una fracción de sangre, por ejemplo, fracción de glóbulos blancos, suero o plasma. La muestra puede comprender una muestra de tejido que alberga una lesión o una lesión sospechada, aunque la muestra biológica también puede derivar de otro sitio, por ejemplo, un sitio de metástasis sospechada, un ganglio linfático o de la sangre. En algunos casos, la muestra biológica también puede ser de una región adyacente a la lesión o lesión sospechada.

10
15

Puede obtenerse una "muestra biológica" de un paciente, por ejemplo, una biopsia, de un animal, tal como un modelo animal o de células cultivadas, por ejemplo, una línea celular o células extraídas de un paciente y cultivadas para observación. Las muestras biológicas incluyen tejidos y líquidos corporales, por ejemplo, sangre, fracciones de sangre, linfa, saliva, orina, heces, etc.

20

Los términos "terapia", "tratamiento", y "alivio" se refieren a cualquier reducción en la intensidad de los síntomas. En el caso del tratamiento de una afección inflamatoria, el tratamiento puede referirse a reducir, por ejemplo, los niveles sanguíneos de citocinas inflamatorias, los niveles sanguíneos de TGFβ maduro activo, dolor, hinchazón, reclutamiento de células inmunitarias, etc. En el caso de tratar un cáncer, el tratamiento puede referirse a reducir, por ejemplo, el tamaño del tumor, el número de células cancerosas, la tasa de crecimiento, la actividad metastásica, la muerte celular de las células no cancerosas, etc. Como se usa en el presente documento, los términos "tratar" y "prevenir" no pretenden ser términos absolutos. El tratamiento y la prevención pueden referirse a cualquier retraso en la aparición, mejora de los síntomas, mejora en la supervivencia del paciente, aumento del tiempo o tasa de supervivencia, etc. El tratamiento y la prevención pueden ser completos (no quedan síntomas detectables) o parciales, de tal manera que los síntomas sean menos frecuentes o graves que en un paciente sin el tratamiento descrito en el presente documento. El efecto del tratamiento puede compararse con un individuo o grupo de individuos que no reciben el tratamiento, o con el mismo paciente antes del tratamiento o en un momento diferente durante el tratamiento. En algunos aspectos, la gravedad de la enfermedad se reduce en al menos el 10 %, en comparación, por ejemplo, con el individuo antes de la administración o con un individuo de control que no se somete al tratamiento. En algunos aspectos la intensidad de la infección o la enfermedad se reduce en al menos el 25 %, el 50 %, el 75 %, el 80 % o el 90 % o, en algunos casos, ya no es detectable usando técnicas de diagnóstico convencionales.

25
30
35

Las expresiones "cantidad eficaz", "dosis eficaz", "cantidad terapéuticamente eficaz", etc. se refieren a esa cantidad del agente terapéutico suficiente para mejorar un trastorno, como se ha descrito anteriormente. Por ejemplo, para un determinado parámetro, una cantidad terapéuticamente eficaz mostrará un aumento o disminución del efecto terapéutico al menos el 5 %, el 10 %, el 15 %, el 20 %, el 25 %, el 40 %, el 50 %, el 60 %, el 75 %, el 80 %, el 90 % o al menos el 100 %. La eficacia terapéutica también puede expresarse como "veces" de aumento o disminución. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede tener al menos 1,2 veces, 1,5 veces, 2 veces, 5 veces o más de efecto en comparación con un control.

40
45

Como se usa en el presente documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se usa como sinónimo de fisiológicamente aceptable y farmacológicamente aceptable. Una composición farmacéutica comprenderá generalmente agentes para tamponamiento y conservación en almacenamiento, y puede incluir tampones y vehículos para suministro adecuado, dependiendo de la vía de administración.

50

Los términos "dosis" y "dosificación" se usan indistintamente en el presente documento. Una dosis se refiere a la cantidad de principio activo que se administra a un individuo en cada administración. Para la presente divulgación, la dosis puede referirse a la concentración del anticuerpo o componentes asociados, por ejemplo, la cantidad de agente terapéutico o dosis de radiofármaco. La dosis variará dependiendo de varios factores, incluyendo frecuencia de administración; tamaño y tolerancia del individuo; gravedad de la afección; riesgo de efectos secundarios; la vía de administración; y la modalidad de obtención de imágenes de la fracción detectable (si está presente). Un experto en la materia reconocerá que la dosis puede modificarse dependiendo de los factores anteriores o en función del avance terapéutico. La expresión "forma farmacéutica" se refiere al formato particular del producto farmacéutico y depende de la vía de administración. Por ejemplo, una forma farmacéutica puede estar en un líquido, por ejemplo, una solución salina para inyección.

55
60

"Sujeto", "paciente", "individuo" y términos similares se usan indistintamente y se refieren a, excepto cuando se indique, mamíferos tales como seres humanos y primates no humanos, así como conejos, ratas, ratones, cabras, cerdos y otras especies de mamíferos. El término no indica necesariamente que el sujeto haya sido diagnosticado con una

65

enfermedad en particular, pero normalmente se refiere a un individuo bajo supervisión médica. Un paciente puede ser un individuo que busca tratamiento, monitorización, ajuste o modificación de una pauta terapéutica existente, etc.

5 Una "afección inflamatoria" se refiere a cualquier inflamación en un individuo y puede ser transitoria (por ejemplo, en respuesta a la exposición a un patógeno o alérgeno) o crónica. La inflamación se caracteriza por citocinas inflamatorias tales como IFN-gamma, IL-6 y TNF-alfa que reclutan y activan macrófagos y otros leucocitos. En algunos casos, la inflamación puede desarrollarse hacia una afección crónica, dañina o autoinmunitaria (por ejemplo, EM, lupus, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn). La inflamación puede ser evidente localmente (por ejemplo, en un sitio localizado de infección o exposición) o sistémicamente (por ejemplo, aterosclerosis, hipertensión arterial). Las composiciones de anticuerpos y los métodos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar afecciones inflamatorias.

10 "Cáncer", "tumor", "transformado" y términos similares incluyen células precancerosas, neoplásicas, transformadas y cancerosas, y puede referirse a un tumor sólido o a un cáncer no sólido (véase, por ejemplo, Edge *et al.* AJCC Cancer Staging Manual (7^a ed. 2009); Cibas y Ducatman Cytology: Diagnostic principles and clinical correlates (3^a ed. 2009)). El cáncer incluye tanto neoplasias benignas como malignas (crecimiento anormal). "Transformación" se refiere a cambios fenotípicos espontáneos o inducidos, por ejemplo, inmortalización de células, cambios morfológicos, crecimiento celular aberrante, inhibición de contacto y anclaje reducidos y/o neoplasias malignas (véase, Freshney, Culture of Animal Cells a Manual of Basic Technique (3^a ed. 1994)). Aunque la transformación puede surgir de la infección con un virus transformante y la incorporación de nuevo ADN genómico, o la absorción de ADN exógeno, también puede surgir espontáneamente o después de la exposición a un carcinógeno.

25 El término "cáncer" puede referirse a carcinomas, sarcomas, adenocarcinomas, linfomas, leucemias, cánceres sólidos y linfoides, etc. Algunos ejemplos de diferentes tipos de cáncer incluyen, pero no se limitan a, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón no microcítico o NSCLC), cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer de hígado (es decir, hepatocarcinoma), cáncer renal (es decir, carcinoma de células renales), cáncer de vejiga, cáncer de mama, cáncer de tiroides, cáncer pleural, cáncer pancreático, cáncer uterino, cáncer cervicouterino, cáncer testicular, cáncer anal, cáncer pancreático, cáncer de las vías biliares, tumores carcinoides gastrointestinales, cáncer esofágico, cáncer de vesícula biliar, cáncer de apéndice, cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago (gástrico), cáncer del sistema nervioso central, melanoma maligno, coriocarcinoma; cáncer de cabeza y cuello, cáncer hemático, sarcoma osteogénico, fibrosarcoma, neuroblastoma, glioma, melanoma, linfoma de linfocitos B, linfoma no hodgkiniano, linfoma de Burkitt, Linfoma microcítico, Linfoma macrocítico, leucemia monocítica, leucemia mielógena, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda (AML), leucemia linfocítica crónica (CML), y mieloma múltiple. En algunas realizaciones, las composiciones de anticuerpos y los métodos descritos en el presente documento pueden usarse para tratar el cáncer.

35 El término "coadministrar" se refiere a la presencia simultánea de dos principios activos en la sangre de un individuo. Los principios activos que se coadministran pueden suministrarse de forma simultánea o secuencial.

40 Breve resumen de la invención

La invención proporciona un anticuerpo que se une específicamente a $\alpha\text{v}\beta 8$ humana y bloquea la unión del péptido TGF β a $\alpha\text{v}\beta 8$, en donde el anticuerpo comprende:

45 CDR1 SEQ ID NO:520, CDR2 SEQ ID NO:521 y CDR3 SEQ ID NO:522 de la cadena pesada; y CDR1 SEQ ID NO:541, CDR2 SEQ ID NO:542 y CDR3 SEQ ID NO:543 de la cadena ligera; o CDR1 SEQ ID NO:562, CDR2 SEQ ID NO: 563 y CDR3 SEQ ID NO: 564 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:569, CDR2 SEQ ID NO: 570 y CDR3 SEQ ID NO: 571 de la cadena ligera; o CDR1 SEQ ID NO:313, CDR2 SEQ ID NO: 314 y CDR3 SEQ ID NO: 315 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:334, CDR2 SEQ ID NO: 335 y CDR3 SEQ ID NO: 336 de la cadena ligera; o 50 CDR1 SEQ ID NO:319, CDR2 SEQ ID NO: 320 y CDR3 SEQ ID NO: 321 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:340, CDR2 SEQ ID NO: 341 y CDR3 SEQ ID NO: 342 de la cadena ligera; o CDR1 SEQ ID NO:316, CDR2 SEQ ID NO: 317 y CDR3 SEQ ID NO: 318 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:337, CDR2 SEQ ID NO: 338 y CDR3 SEQ ID NO: 339 de la cadena ligera; o CDR1 SEQ ID NO:322, CDR2 SEQ ID NO: 323 y CDR3 SEQ ID NO: 324 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:343, CDR2 SEQ ID NO: 344 y CDR3 SEQ ID NO: 345 de la cadena ligera; o 55 CDR1 SEQ ID NO:322, CDR2 SEQ ID NO: 323 y CDR3 SEQ ID NO: 324 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:346, CDR2 SEQ ID NO: 347 y CDR3 SEQ ID NO: 348 de la cadena ligera; o CDR1 SEQ ID NO:322, CDR2 SEQ ID NO: 323 y CDR3 SEQ ID NO: 324 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:349, CDR2 SEQ ID NO: 350 y CDR3 SEQ ID NO: 351 de la cadena ligera; o 60 CDR1 SEQ ID NO:325, CDR2 SEQ ID NO: 326 y CDR3 SEQ ID NO: 327 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:352, CDR2 SEQ ID NO: 353 y CDR3 SEQ ID NO: 354 de la cadena ligera; o CDR1 SEQ ID NO:325, CDR2 SEQ ID NO: 326 y CDR3 SEQ ID NO: 327 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:355, CDR2 SEQ ID NO: 356 y CDR3 SEQ ID NO: 357 de la cadena ligera; o CDR1 SEQ ID NO:325, CDR2 SEQ ID NO: 326 y CDR3 SEQ ID NO: 327 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:358, CDR2 SEQ ID NO: 359 y CDR3 SEQ ID NO: 360 de la cadena ligera; o 65 CDR1 SEQ ID NO:367, CDR2 SEQ ID NO: 368 y CDR3 SEQ ID NO: 369 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID

NO:373, CDR2 SEQ ID NO: 374 y CDR3 SEQ ID NO: 375 de la cadena ligera; o CDR1 SEQ ID NO:364, CDR2 SEQ ID NO: 365 y CDR3 SEQ ID NO: 366 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:373, CDR2 SEQ ID NO: 374 y CDR3 SEQ ID NO: 375 de la cadena ligera; o CDR1 SEQ ID NO:331, CDR2 SEQ ID NO: 332 y CDR3 SEQ ID NO: 333 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:382, CDR2 SEQ ID NO: 383 y CDR3 SEQ ID NO: 384 de la cadena ligera; o CDR1 SEQ ID NO:379, CDR2 SEQ ID NO: 380 y CDR3 SEQ ID NO: 381 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:361, CDR2 SEQ ID NO: 362 y CDR3 SEQ ID NO: 363 de la cadena ligera; o CDR1 SEQ ID NO:331, CDR2 SEQ ID NO: 332 y CDR3 SEQ ID NO: 333 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:361, CDR2 SEQ ID NO: 362 y CDR3 SEQ ID NO: 363 de la cadena ligera; o CDR1 SEQ ID NO:508, CDR2 SEQ ID NO: 509 y CDR3 SEQ ID NO: 510 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:529, CDR2 SEQ ID NO: 530 y CDR3 SEQ ID NO: 531 de la cadena ligera; o CDR1 SEQ ID NO:511, CDR2 SEQ ID NO: 512 y CDR3 SEQ ID NO: 513 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:532, CDR2 SEQ ID NO: 533 y CDR3 SEQ ID NO: 534 de la cadena ligera; o CDR1 SEQ ID NO:514, CDR2 SEQ ID NO: 515 y CDR3 SEQ ID NO: 516 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:535, CDR2 SEQ ID NO: 536 y CDR3 SEQ ID NO: 537 de la cadena ligera; o CDR1 SEQ ID NO:523, CDR2 SEQ ID NO: 524 y CDR3 SEQ ID NO: 525 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:544, CDR2 SEQ ID NO: 545 y CDR3 SEQ ID NO: 546 de la cadena ligera; o CDR1 SEQ ID NO:526, CDR2 SEQ ID NO: 527 y CDR3 SEQ ID NO: 528 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:547, CDR2 SEQ ID NO: 548 y CDR3 SEQ ID NO: 549 de la cadena ligera.

En algunas realizaciones, el anticuerpo está enlazado a un marcador detectable.

En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende además secuencias marco de la cadena pesada FR1, FR2, FR3 y FR4 como SEQ ID NO: 558, SEQ ID NO: 559, SEQ ID NO: 560 y SEQ ID NO: 561, respectivamente, y las secuencias marco de la cadena ligera FR1, FR2, FR3 y FR4 como SEQ ID NO: 565, SEQ ID NO: 566, SEQ ID NO: 567 y SEQ ID NO: 568, respectivamente.

En algunas realizaciones, el anticuerpo comprende además secuencias marco de la cadena pesada FR1, FR2, FR3 y FR4 como SEQ ID NO: 550, SEQ ID NO: 551, SEQ ID NO: 552 y SEQ ID NO: 553, respectivamente, y las secuencias marco de la cadena ligera FR1, FR2, FR3 y FR4 como SEQ ID NO: 554, SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 y SEQ ID NO: 557, respectivamente.

En algunas realizaciones, el anticuerpo está humanizado. En algunas realizaciones, el anticuerpo humanizado comprende SEQ ID NO:395, SEQ ID NO:403, SEQ ID NO:411; SEQ ID NO:419, SEQ ID NO:427, SEQ ID NO:443, SEQ ID NO:451, SEQ ID NO:459, SEQ ID NO:467; SEQ ID NO:475, SEQ ID NO:484 o SEQ ID NO:500.

ASPECTOS ADICIONALES

También se divulga un anticuerpo que se une específicamente a $\alpha\text{v}\beta\text{8}$ humana y bloquea la unión del péptido TGF β a $\alpha\text{v}\beta\text{8}$, en donde el anticuerpo se une a un epítipo en $\alpha\text{v}\beta\text{8}$ humana que comprende los aminoácidos D148, A149, D150, G151 e Y178 de αv humana como ocurre en SEQ ID NO:393 y los aminoácidos H118, S170, D171, Y172, N173, L174, D175, H200 y R201 de β8 humana como ocurre en SEQ ID NO:394. También se divulga un anticuerpo que se une específicamente a $\alpha\text{v}\beta\text{8}$ humana y bloquea la unión del péptido TGF β a $\alpha\text{v}\beta\text{8}$, en donde el anticuerpo se une al bucle determinante de especificidad (SDL) de β8 humana. En algunos aspectos, el anticuerpo se une además a uno, dos, o los tres dominios de cabeza de αv humana, la hélice α1 de β8 humana o la hélice α2 de β8 humana. En algunos aspectos, el anticuerpo es humanizado o quimérico. En algunos aspectos, el anticuerpo está enlazado a un marcador detectable.

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo de la invención en un excipiente farmacéuticamente aceptable.

También se proporciona un anticuerpo de la invención para su uso en un método para mejorar una respuesta inmunitaria a una infección vírica en un individuo humano. En algunas realizaciones, el método comprende administrar una cantidad suficiente de dicho anticuerpo al individuo, potenciando de esta manera la respuesta inmunitaria a la infección vírica.

En algunas realizaciones, la infección vírica es una infección de hepatitis. En algunas realizaciones, la infección vírica es una infección de hepatitis B.

También se divulga un método para mejorar una respuesta inmunitaria a una infección vírica en un individuo humano, comprendiendo el método administrar una cantidad suficiente del anticuerpo al individuo humano, en donde el anticuerpo se une específicamente a $\alpha\text{v}\beta\text{8}$ humana y bloquea la unión del péptido TGF β a $\alpha\text{v}\beta\text{8}$ o bloquea la activación de $\alpha\text{v}\beta\text{8}$ mediante la unión de TGF β a $\alpha\text{v}\beta\text{8}$ humana, potenciando de esta manera la respuesta inmunitaria a la infección vírica.

También se proporciona un anticuerpo de la invención para su uso en un método para mejorar una respuesta

inmunitaria a cáncer en un individuo humano, comprendiendo el método administrar una cantidad suficiente de dicho anticuerpo al individuo, potenciando de esta manera la respuesta inmunitaria al cáncer.

5 En algunas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer metastásico. En algunas realizaciones, el cáncer es un cáncer primario.

También se proporciona un anticuerpo de la invención para su uso en un método para mejorar una respuesta inmunitaria a *H. pylori* en un individuo humano, comprendiendo el método administrar una cantidad suficiente de dicho anticuerpo al individuo, potenciando de esta manera la respuesta inmunitaria a *H. pylori*.

10 En algunas realizaciones, el individuo humano tiene una úlcera peptídica, carcinoma gástrico o linfoma MALT.

También se proporciona un anticuerpo que se une específicamente a $\alpha\beta 8$ humana y que comprende las CDR de la cadena pesada humana SEQ ID NO: 299, SEQ ID NO:301 y SEQ ID NO:303; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:307, SEQ ID NO:309 y SEQ ID NO:311. Como alternativa, puede usarse cualquier anticuerpo que tenga las CDR de la cadena pesada o una región variable de la cadena pesada como se establece en la FIG. 53 y las CDR de la cadena ligera o una región variable de la cadena ligera de una secuencia correspondiente como se establece en la FIG. 54.

20 En algunas realizaciones, el anticuerpo está enlazado a un marcador detectable.

También se proporciona un método para detectar la presencia, la ausencia o la cantidad de $\alpha\beta 8$ humana en una muestra, comprendiendo el método, poner en contacto con la muestra un anticuerpo que se une específicamente a $\alpha\beta 8$ humana y que comprende las CDR de la cadena pesada humana SEQ ID NO: 299, SEQ ID NO:301 y SEQ ID NO:303; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:307, SEQ ID NO:309 y SEQ ID NO:311, y detectar o cuantificar la unión del anticuerpo a la muestra.

25 En algunas realizaciones, la muestra es una muestra fijada con formalina.

30 **Breve descripción de los dibujos**

La FIG. 1 ilustra las secuencias de aminoácidos de la cadena pesada para los clones usados en la construcción del anticuerpo compuesto C6D4. B13C4 15-8: todas las secuencias (SEQ ID NO:1), Marco 1 (SEQ ID NO:2), CDR1 (SEQ ID NO:3), Marco 2 (SEQ ID NO:4), CDR2 (SEQ ID NO:5), Marco 3 (SEQ ID NO:6), CRD3 (SEQ ID NO:7) y Marco 4 (SEQ ID NO:8); B13C4 15-10: todas las secuencias (SEQ ID NO:9), Marco 1 (SEQ ID NO: 10), CDR1 (SEQ ID NO: 11), Marco 2 (SEQ ID NO: 12), CDR2 (SEQ ID NO: 13), Marco 3 (SEQ ID NO:14), CRD3 (SEQ ID NO:15) y Marco 4 (SEQ ID NO:16); B13H3.2: todas las secuencias (SEQ ID NO: 17), Marco 1 (SEQ ID NO: 18), CDR1 (SEQ ID NO: 19), Marco 2 (SEQ ID NO:20), CDR2 (SEQ ID NO:21), Marco 3 (SEQ ID NO:22), CRD3 (SEQ ID NO:23) y Marco 4 (SEQ ID NO:24); B13C1231015: todas las secuencias (SEQ ID NO:25), Marco 1 (SEQ ID NO:26), CDR1 (SEQ ID NO:27), Marco 2 (SEQ ID NO:28), CDR2 (SEQ ID NO:29), Marco 3 (SEQ ID NO:30), CRD3 (SEQ ID NO:31) y Marco 4 (SEQ ID NO:32); B15BIIVh: todas las secuencias (SEQ ID NO:33), Marco 1 (SEQ ID NO:34), CDR1 (SEQ ID NO:35), Marco 2 (SEQ ID NO:36), CDR2 (SEQ ID NO:37), Marco 3 (SEQ ID NO:38), CRD3 (SEQ ID NO:39) y Marco 4 (SEQ ID NO:40); B2B2 15-9: todas las secuencias (SEQ ID NO:41), Marco 1 (SEQ ID NO:42), CDR1 (SEQ ID NO:43), Marco 2 (SEQ ID NO:44), CDR2 (SEQ ID NO:45), Marco 3 (SEQ ID NO:46), CRD3 (SEQ ID NO:47) y Marco 4 (SEQ ID NO:48); R11D12715.3: todas las secuencias (SEQ ID NO:49), Marco 1 (SEQ ID NO:50), CDR1 (SEQ ID NO:51), Marco 2 (SEQ ID NO:52), CDR2 (SEQ ID NO:53), Marco 3 (SEQ ID NO:54), CRD3 (SEQ ID NO:55) y Marco 4 (SEQ ID NO:56); RSDLVH-1: todas las secuencias (SEQ ID NO:57 y SEQ ID NO:65), Marco 1 (SEQ ID NO:58 y SEQ ID NO:66), CDR1 (SEQ ID NO: 59 y SEQ ID NO: 67), Marco 2 (SEQ ID NO:60 y SEQ ID NO:68), CDR2 (SEQ ID NO: 61 y SEQ ID NO: 69), Marco 3 (SEQ ID NO:62 y SEQ ID NO:70), CRD3 (SEQ ID NO:63 y SEQ ID NO:71) y Marco 4 (SEQ ID NO:64 y SEQ ID NO:72); RSDLVH-3: todas las secuencias (SEQ ID NO:73), Marco 1 (SEQ ID NO:74), CDR1 (SEQ ID NO:75), Marco 2 (SEQ ID NO:76), CDR2 (SEQ ID NO:77), Marco 3 (SEQ ID NO:78), CRD3 (SEQ ID NO:79) y Marco 4 (SEQ ID NO:80); RSDLVH-16: todas las secuencias (SEQ ID NO:81), Marco 1 (SEQ ID NO:82), CDR1 (SEQ ID NO:83), Marco 2 (SEQ ID NO:84), CDR2 (SEQ ID NO:85), Marco 3 (SEQ ID NO:86), CRD3 (SEQ ID NO:87) y Marco 4 (SEQ ID NO:88); tanto 29 como 44: todas las secuencias (SEQ ID NO:89), Marco 1 (SEQ ID NO:90), CDR1 (SEQ ID NO:91), Marco 2 (SEQ ID NO:92), CDR2 (SEQ ID NO:93), Marco 3 (SEQ ID NO:94), CRD3 (SEQ ID NO:95) y Marco 4 (SEQ ID NO:96); A1=B4=F9: todas las secuencias (SEQ ID NO:97), Marco 1 (SEQ ID NO:98), CDR1 (SEQ ID NO:99), Marco 2 (SEQ ID NO: 100), CDR2 (SEQ ID NO: 101), Marco 3 (SEQ ID NO: 102), CRD3 (SEQ ID NO:103) y Marco 4 (SEQ ID NO: 104); A5=C6: todas las secuencias (SEQ ID NO: 105), Marco 1 (SEQ ID NO: 106), CDR1 (SEQ ID NO: 107), Marco 2 (SEQ ID NO: 108), CDR2 (SEQ ID NO: 109), Marco 3 (SEQ ID NO: 110), CRD3 (SEQ ID NO:111) y Marco 4 (SEQ ID NO: 112); D4=E6: todas las secuencias (SEQ ID NO:113), Marco 1 (SEQ ID NO: 114), CDR1 (SEQ ID NO: 115), Marco 2 (SEQ ID NO: 116), CDR2 (SEQ ID NO: 117), Marco 3 (SEQ ID NO: 118), CRD3 (SEQ ID NO:119) y Marco 4 (SEQ ID NO: 120); y C6D4: todas las secuencias (SEQ ID NO: 121), Marco 1 (SEQ ID NO: 122), CDR1 (SEQ ID NO: 123), Marco 2 (SEQ ID NO: 124), CDR2 (SEQ ID NO: 125), Marco 3 (SEQ ID NO: 126), CRD3 (SEQ ID NO: 127) y Marco 4 (SEQ ID NO:128).

65 La FIG. 2 ilustra las secuencias de aminoácidos de la cadena ligera para los clones usados en la construcción del

anticuerpo compuesto C6D4. B2B2 35-20: todas las secuencias (SEQ ID NO: 129), Marco 1 (SEQ ID NO: 130), CDR1 (SEQ ID NO: 131), Marco 2 (SEQ ID NO: 132), CDR2 (SEQ ID NO: 133), Marco 3 (SEQ ID NO: 134), CRD3 (SEQ ID NO: 135) y Marco 4 (SEQ ID NO: 136); B2B2 35-26: todas las secuencias (SEQ ID NO: 137), Marco 1 (SEQ ID NO: 138), CDR1 (SEQ ID NO: 139), Marco 2 (SEQ ID NO: 140), CDR2 (SEQ ID NO: 141), Marco 3 (SEQ ID NO: 142),
5 CRD3 (SEQ ID NO: 143) y Marco 4 (SEQ ID NO: 144); B15B11vk34-26: todas las secuencias (SEQ ID NO: 145), Marco 1 (SEQ ID NO: 146), CDR1 (SEQ ID NO: 147), Marco 2 (SEQ ID NO: 148), CDR2 (SEQ ID NO: 149), Marco 3 (SEQ ID NO: 150), CRD3 (SEQ ID NO: 151) y Marco 4 (SEQ ID NO: 152); B15B11vk33-24: todas las secuencias (SEQ ID NO: 153), Marco 1 (SEQ ID NO: 154), CDR1 (SEQ ID NO: 155), Marco 2 (SEQ ID NO: 156), CDR2 (SEQ ID NO: 157),
10 Marco 3 (SEQ ID NO: 158), CRD3 (SEQ ID NO: 159) y Marco 4 (SEQ ID NO: 160); B15B11vk35-26: todas las secuencias (SEQ ID NO: 161), Marco 1 (SEQ ID NO: 162), CDR1 (SEQ ID NO: 163), Marco 2 (SEQ ID NO: 164), CDR2 (SEQ ID NO: 165), Marco 3 (SEQ ID NO: 166), CRD3 (SEQ ID NO: 167) y Marco 4 (SEQ ID NO: 168); B13C12134-25: todas las secuencias (SEQ ID NO: 169), Marco 1 (SEQ ID NO: 170), CDR1 (SEQ ID NO: 171), Marco 2 (SEQ ID NO: 172), CDR2 (SEQ ID NO: 173), Marco 3 (SEQ ID NO: 174), CRD3 (SEQ ID NO: 175) y Marco 4 (SEQ ID NO: 176);
15 B13C12133-26: todas las secuencias (SEQ ID NO: 177), Marco 1 (SEQ ID NO: 178), CDR1 (SEQ ID NO: 179), Marco 2 (SEQ ID NO: 180), CDR2 (SEQ ID NO: 181), Marco 3 (SEQ ID NO: 182), CRD3 (SEQ ID NO: 183) y Marco 4 (SEQ ID NO: 184); B13C4 35-20: todas las secuencias (SEQ ID NO: 185), Marco 1 (SEQ ID NO: 186), CDR1 (SEQ ID NO: 187), Marco 2 (SEQ ID NO: 188), CDR2 (SEQ ID NO: 189), Marco 3 (SEQ ID NO: 190), CRD3 (SEQ ID NO: 191) y Marco 4 (SEQ ID NO: 192); B15B11vk35-20: todas las secuencias (SEQ ID NO: 193), Marco 1 (SEQ ID NO: 194), CDR1 (SEQ ID NO: 195), Marco 2 (SEQ ID NO: 196), CDR2 (SEQ ID NO: 197), Marco 3 (SEQ ID NO: 198), CRD3 (SEQ ID NO: 199) y Marco 4 (SEQ ID NO: 200); B13C12335-25: todas las secuencias (SEQ ID NO: 201), Marco 1 (SEQ ID NO: 202), CDR1 (SEQ ID NO: 203), Marco 2 (SEQ ID NO: 204), CDR2 (SEQ ID NO: 205), Marco 3 (SEQ ID NO: 206), CRD3 (SEQ ID NO: 207) y Marco 4 (SEQ ID NO: 208); B13C1233520: todas las secuencias (SEQ ID NO: 209), Marco 1 (SEQ ID NO: 210), CDR1 (SEQ ID NO: 211), Marco 2 (SEQ ID NO: 212), CDR2 (SEQ ID NO: 213), Marco 3 (SEQ ID NO: 214), CRD3 (SEQ ID NO: 215) y Marco 4 (SEQ ID NO: 216); RSDLVK-1: todas las secuencias (SEQ ID NO: 217),
25 Marco 1 (SEQ ID NO: 218), CDR1 (SEQ ID NO: 219), Marco 2 (SEQ ID NO: 220), CDR2 (SEQ ID NO: 221), Marco 3 (SEQ ID NO: 222), CRD3 (SEQ ID NO: 223) y Marco 4 (SEQ ID NO: 224); RSDLVK-6: todas las secuencias (SEQ ID NO: 225), Marco 1 (SEQ ID NO: 226), CDR1 (SEQ ID NO: 227), Marco 2 (SEQ ID NO: 228), CDR2 (SEQ ID NO: 229), Marco 3 (SEQ ID NO: 230), CRD3 (SEQ ID NO: 231) y Marco 4 (SEQ ID NO: 232); RSDLVK-10: todas las secuencias (SEQ ID NO: 233), Marco 1 (SEQ ID NO: 234), CDR1 (SEQ ID NO: 235), Marco 2 (SEQ ID NO: 236), CDR2 (SEQ ID NO: 237), Marco 3 (SEQ ID NO: 238), CRD3 (SEQ ID NO: 239) y Marco 4 (SEQ ID NO: 240); RSDLVK-13: todas las secuencias (SEQ ID NO: 241), Marco 1 (SEQ ID NO: 242), CDR1 (SEQ ID NO: 243), Marco 2 (SEQ ID NO: 244), CDR2 (SEQ ID NO: 245), Marco 3 (SEQ ID NO: 246), CRD3 (SEQ ID NO: 247) y Marco 4 (SEQ ID NO: 248); 29: todas las secuencias (SEQ ID NO: 249), Marco 1 (SEQ ID NO: 250), CDR1 (SEQ ID NO: 251), Marco 2 (SEQ ID NO: 252), CDR2 (SEQ ID NO: 253), Marco 3 (SEQ ID NO: 254), CRD3 (SEQ ID NO: 255) y Marco 4 (SEQ ID NO: 256); 44: todas las secuencias (SEQ ID NO: 257), Marco 1 (SEQ ID NO: 258), CDR1 (SEQ ID NO: 259), Marco 2 (SEQ ID NO: 260), CDR2 (SEQ ID NO: 261), Marco 3 (SEQ ID NO: 262), CRD3 (SEQ ID NO: 263) y Marco 4 (SEQ ID NO: 264); A1=B4=F9: todas las secuencias (SEQ ID NO: 265), Marco 1 (SEQ ID NO: 266), CDR1 (SEQ ID NO: 267), Marco 2 (SEQ ID NO: 268), CDR2 (SEQ ID NO: 269), Marco 3 (SEQ ID NO: 270), CRD3 (SEQ ID NO: 271) y Marco 4 (SEQ ID NO: 272); A5=C6: todas las secuencias (SEQ ID NO: 273), Marco 1 (SEQ ID NO: 274), CDR1 (SEQ ID NO: 275), Marco 2 (SEQ ID NO: 276), CDR2 (SEQ ID NO: 277), Marco 3 (SEQ ID NO: 278), CRD3 (SEQ ID NO: 279) y Marco 4 (SEQ ID NO: 280); D4=E6: todas las secuencias (SEQ ID NO: 281), Marco 1 (SEQ ID NO: 282), CDR1 (SEQ ID NO: 283), Marco 2 (SEQ ID NO: 284), CDR2 (SEQ ID NO: 285), Marco 3 (SEQ ID NO: 286), CRD3 (SEQ ID NO: 287) y Marco 4 (SEQ ID NO: 288); y C6D4: todas las secuencias (SEQ ID NO: 289), Marco 1 (SEQ ID NO: 290), CDR1 (SEQ ID NO: 291), Marco 2 (SEQ ID NO: 292), CDR2 (SEQ ID NO: 293), Marco 3 (SEQ ID NO: 294), CRD3 (SEQ ID NO: 295) y Marco 4 (SEQ ID NO: 296).

45 La FIG. 3 es un gráfico de los porcentajes de inhibición de la unión del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) para diferentes concentraciones del inhibidor alostérico B5 y el anticuerpo compuesto C6D4.

50 La FIG. 4 ilustra la conservación del epítipo entre mamíferos, indicando que los anticuerpos pueden ser útiles en múltiples modelos animales preclínicos y tienen una amplia utilidad, incluso en aplicaciones veterinarias. α v humana (SEQ ID NO: 591); α v de chimpancé (SEQ ID NO: 592); α v de macaco de la India (SEQ ID NO: 593); α v de macaco cangrejero (SEQ ID NO: 594); α v de vaca (SEQ ID NO: 595); α v de cerdo (SEQ ID NO: 596); α v de caballo (SEQ ID NO: 597); α v de ratón (SEQ ID NO: 598); α v de rata (SEQ ID NO: 599); α v de armadillo (SEQ ID NO: 600); α v de ornitorrinco (SEQ ID NO: 601); β 8 humana (SEQ ID NO: 602); β 8 de chimpancé (SEQ ID NO: 603); β 8 de macaco de la India (SEQ ID NO: 604); β 8 de macaco cangrejero (SEQ ID NO: 605); β 8 de vaca (SEQ ID NO: 606); β 8 de cerdo (SEQ ID NO: 607); β 8 de caballo (SEQ ID NO: 608); β 8 de ratón (SEQ ID NO: 609); β 8 de rata (SEQ ID NO: 610); β 8 de armadillo (SEQ ID NO: 611); y β 8 de ornitorrinco (SEQ ID NO: 612).

60 La FIG. 5 ilustra las secuencias de integrina α faV (SEQ ID NO: 394) y β ta δ (SEQ ID NO: 395). El epítipo de C6D4 está en **negrita subrayado cursiva**.

La FIG. 6 ilustra los resultados de críoEM, destacando las interacciones entre C6D4 y el bucle (SDL) de β 8, las hélices α 1 y α 2 de β 8 y la cabeza de α v.

65 La FIG. 7 ilustra los restos de las hélices α 1 y α 2 de SDL y β 8 y la cabeza α v de la integrina α v β 8 que interactúan directamente con C6D4 tras unirse. La secuencia principal de la integrina α v es

FNLDVDSPAEYSGPEGSYFGFAVDFFVPSASSRMFLLVGAPKANTTQPGIVEGGQVLKC
 DWSSTRRCQPIEFDATGNRDYAKDDPLEFKSHQWFGASVRSKQDKILACAPLYHWRT
 MKQEREPVGTCLQDGTVEYAPCRSQDIDADGQGFCQGGFSIDFTKADRVLLGGPGS
 FYWQGQLISDQVAEIVSKYDPNVYSIKYNNQLATRATAQAIFFDDSYLGYSVAVGDFNGD
 GIDDFVSGVPRAARTLGMVYIYDGNMSSLYNFTGEQMAAYFGFSVAATDINGDDYAD
 VFIGAPLFMDRGSQDGLQEVGVSVSLQRASGDFQTTKLNGLFEVFAVFGSAIAPLGDLD
 QDGFNDIAIAAPYGGEDKKGIVYIFNGRSTGLNAVPSQILEGQWAARSMPPSFGYSMKG
 ATDIDKNGYPDLIVGAFGVDRAILYRARP (SEQ ID NO:623).

5 Secuencias CDR1 de Vh de C6D4 (SEQ ID NO:613); CDR2 de Vh de C6D4 (SEQ ID NO:614); CDR3 de Vh de C6D4 (SEQ ID NO:615); CDR1 de Vk de C6D4 (SEQ ID NO:616); CDR2 de Vk de C6D4 (SEQ ID NO:617); CDR3 de Vk de C6D4 (SEQ ID NO:618); β 8, hélice α 1 (SEQ ID NO:619); β 8, SDL (SEQ ID NO:620); β 8, hélice α 2 (SEQ ID NO:621); y α V, hoja de dominio propulsor de hélice β W3 (SEQ ID NO: 622).

10 La FIG. 8 ilustra la superposición del epítipo C6D4 con el bolsillo de unión del ligando de la integrina α v β 8, en relación con la asociación de la integrina con TGF- β latente.

15 La FIG. 9 es un gráfico del porcentaje de supervivencia de ratones inyectados con células de carcinoma de pulmón de Lewis (LLC). Se extirparon los tumores primarios y los animales fueron tratados con IgG2a murina C6D4 o con un control de isotipo SV5 en una dosis de 7 mg/kg una vez por semana. En este modelo, los ratones son sacrificados después de perder el 20 % del peso corporal debido a la recidiva del tumor primario o debido a metástasis.

La FIG 10 es una tabla de la eliminación del antígeno de superficie HepB (HBSag) de un modelo de ratón con infección crónica como resultado del tratamiento con C6D4.

20 Las FIG. 11A-B ilustran las secuencias de aminoácidos de los clones usados en la construcción del anticuerpo modificado por ingeniería genética 4F1F9, un anticuerpo usado para la detección de α v β 8 en tejidos humanos. FIG. 11A Secuencias - 4F1 : todas las secuencias (SEQ ID NO:624), Marco 1 (SEQ ID NO:625), CDR1 (SEQ ID NO:628), Marco 2 (SEQ ID NO:632), CDR2 (SEQ ID NO:634), Marco 3 (SEQ ID NO:637), CDR3 (SEQ ID NO:651), Marco 4 (SEQ ID NO:655), 6B9 : todas las secuencias (SEQ ID NO:656), Marco 1 (SEQ ID NO:625), CDR1 (SEQ ID NO:629), Marco 2 (SEQ ID NO:632), CDR2 (SEQ ID NO:635), Marco 3 (SEQ ID NO:638), CDR3 (SEQ ID NO:652), Marco 4 (SEQ ID NO:655), 6B9.1 : todas las secuencias (SEQ ID NO:657), Marco 1 (SEQ ID NO:625), CDR1 (SEQ ID NO:629), Marco 2 (SEQ ID NO:632), CDR2 (SEQ ID NO:636), Marco 3 (SEQ ID NO:638), CDR3 (SEQ ID NO:653), Marco 4 (SEQ ID NO:655), A1 : todas las secuencias (SEQ ID NO:658), Marco 1 (SEQ ID NO:626), CDR1 (SEQ ID NO:629), Marco 2 (SEQ ID NO:633), CDR2 (SEQ ID NO:636), Marco 3 (SEQ ID NO:639), CDR3 (SEQ ID NO:654), Marco 4 (SEQ ID NO:655), A2 : todas las secuencias (SEQ ID NO:659), Marco 1 (SEQ ID NO:625), CDR1 (SEQ ID NO:629), Marco 2 (SEQ ID NO:633), CDR2 (SEQ ID NO:636), Marco 3 (SEQ ID NO:640), CDR3 (SEQ ID NO:654), Marco 4 (SEQ ID NO:655), A8 : todas las secuencias (SEQ ID NO:660), Marco 1 (SEQ ID NO:625), CDR1 (SEQ ID NO:629), Marco 2 (SEQ ID NO:633), CDR2 (SEQ ID NO:636), Marco 3 (SEQ ID NO:641), CDR3 (SEQ ID NO:654), Marco 4 (SEQ ID NO:655), A11 : todas las secuencias (SEQ ID NO:661), Marco 1 (SEQ ID NO:625), CDR1 (SEQ ID NO:630), Marco 2 (SEQ ID NO:633), CDR2 (SEQ ID NO:636),

Marco 3 (SEQ ID NO:638), CDR3 (SEQ ID NO:654), Marco 4 (SEQ ID NO:655), B1 : todas las secuencias (SEQ ID NO:662), Marco 1 (SEQ ID NO:625), CDR1 (SEQ ID NO:629), Marco 2 (SEQ ID NO:632), CDR2 (SEQ ID NO:636), Marco 3 (SEQ ID NO:642), CDR3 (SEQ ID NO:654), Marco 4 (SEQ ID NO:655), B3 : todas las secuencias (SEQ ID NO:663), Marco 1 (SEQ ID NO:625), CDR1 (SEQ ID NO:629), Marco 2 (SEQ ID NO:633), CDR2 (SEQ ID NO:636), Marco 3 (SEQ ID NO:643), CDR3 (SEQ ID NO:654), Marco 4 (SEQ ID NO:655), C4=F10 : todas las secuencias (SEQ ID NO:664), Marco 1 (SEQ ID NO:625), CDR1 (SEQ ID NO:629), Marco 2 (SEQ ID NO:633), CDR2 (SEQ ID NO:636), Marco 3 (SEQ ID NO:644), CDR3 (SEQ ID NO:654), Marco 4 (SEQ ID NO:655), C7=D1 : todas las secuencias (SEQ ID NO:665), Marco 1 (SEQ ID NO:625), CDR1 (SEQ ID NO:629), Marco 2 (SEQ ID NO:633), CDR2 (SEQ ID NO:636), Marco 3 (SEQ ID NO:644), CDR3 (SEQ ID NO:654), Marco 4 (SEQ ID NO:655), D3=F1 : todas las secuencias (SEQ ID NO:666), Marco 1 (SEQ ID NO:625), CDR1 (SEQ ID NO:629), Marco 2 (SEQ ID NO:633), CDR2 (SEQ ID NO:636), Marco 3 (SEQ ID NO:645), CDR3 (SEQ ID NO:654), Marco 4 (SEQ ID NO:655), D10=E5 : todas las secuencias (SEQ ID NO:667), Marco 1 (SEQ ID NO:625), CDR1 (SEQ ID NO:629), Marco 2 (SEQ ID NO:633), CDR2 (SEQ ID NO:636), Marco 3 (SEQ ID NO:646), CDR3 (SEQ ID NO:654), Marco 4 (SEQ ID NO:655), G4 : todas las secuencias (SEQ ID NO:668), Marco 1 (SEQ ID NO:625), CDR1 (SEQ ID NO:629), Marco 2 (SEQ ID NO:633), CDR2 (SEQ ID NO:636), Marco 3 (SEQ ID NO:647), CDR3 (SEQ ID NO:654), Marco 4 (SEQ ID NO:655), C4 : todas las secuencias (SEQ ID NO:669), Marco 1 (SEQ ID NO:625), CDR1 (SEQ ID NO:629), Marco 2 (SEQ ID NO:633), CDR2 (SEQ ID NO:636),

Marco 3 (SEQ ID NO:650), CDR3 (SEQ ID NO:654), Marco 4 (SEQ ID NO:655), D10 : todas las secuencias (SEQ ID NO:670), Marco 1 (SEQ ID NO:625), CDR1 (SEQ ID NO:629), Marco 2 (SEQ ID NO:633), CDR2 (SEQ ID NO:636), Marco 3 (SEQ ID NO:646), CDR3 (SEQ ID NO:654), Marco 4 (SEQ ID NO:655), 4F1A11 : todas las secuencias (SEQ ID NO:671), Marco 1 (SEQ ID NO:625), CDR1 (SEQ ID NO:629), Marco 2 (SEQ ID NO:632), CDR2 (SEQ ID NO:636),

5 Marco 3 (SEQ ID NO:650), CDR3 (SEQ ID NO:654), Marco 4 (SEQ ID NO:655), 4F1E1 : todas las secuencias (SEQ ID NO:672), Marco 1 (SEQ ID NO:625), CDR1 (SEQ ID NO:631), Marco 2 (SEQ ID NO:632), CDR2 (SEQ ID NO:636), Marco 3 (SEQ ID NO:638), CDR3 (SEQ ID NO:654), Marco 4 (SEQ ID NO:655), 4F1G3 : todas las secuencias (SEQ ID NO:673), Marco 1 (SEQ ID NO:625), CDR1 (SEQ ID NO:631), Marco 2 (SEQ ID NO:632), CDR2 (SEQ ID NO:636),

10 Marco 3 (SEQ ID NO:648), CDR3 (SEQ ID NO:654), Marco 4 (SEQ ID NO:655), 4F1E10 : todas las secuencias (SEQ ID NO:674), Marco 1 (SEQ ID NO:627), CDR1 (SEQ ID NO:631), Marco 2 (SEQ ID NO:632), CDR2 (SEQ ID NO:636), Marco 3 (SEQ ID NO:638), CDR3 (SEQ ID NO:654), Marco 4 (SEQ ID NO:655), 4F1E9 : todas las secuencias (SEQ ID NO:675), Marco 1 (SEQ ID NO:625), CDR1 (SEQ ID NO:629), Marco 2 (SEQ ID NO:632), CDR2 (SEQ ID NO:636),

15 Marco 3 (SEQ ID NO:638), CDR3 (SEQ ID NO:654), Marco 4 (SEQ ID NO:655), 4F1H12 : todas las secuencias (SEQ ID NO:676), Marco 1 (SEQ ID NO:625), CDR1 (SEQ ID NO:631), Marco 2 (SEQ ID NO:632), CDR2 (SEQ ID NO:636), Marco 3 (SEQ ID NO:649), CDR3 (SEQ ID NO:654), Marco 4 (SEQ ID NO:655), F9 : todas las secuencias (SEQ ID NO:677), Marco 1 (SEQ ID NO:625), CDR1 (SEQ ID NO:631), Marco 2 (SEQ ID NO:632), CDR2 (SEQ ID NO:636),

20 Marco 3 (SEQ ID NO:638), CDR3 (SEQ ID NO:654) y Marco 4 (SEQ ID NO:655). FIG. 11B Secuencias - 4F1 : todas las secuencias (SEQ ID NO:678), Marco 1 (SEQ ID NO:692), CDR1 (SEQ ID NO:693), Marco 2 (SEQ ID NO:694), CDR2 (SEQ ID NO:695), Marco 3 (SEQ ID NO:696), CDR3 (SEQ ID NO:697), Marco 4 (SEQ ID NO:698), 6B9 : todas las secuencias (SEQ ID NO:679), Marco 1 (SEQ ID NO:699), CDR1 (SEQ ID NO:700), Marco 2 (SEQ ID NO:701), CDR2 (SEQ ID NO:695), Marco 3 (SEQ ID NO:696), CDR3 (SEQ ID NO:702), Marco 4 (SEQ ID NO:702), Marco 4 (SEQ ID NO:698), 6B9.1 : todas las secuencias (SEQ ID NO:680), Marco 1 (SEQ ID NO:703), CDR1 (SEQ ID NO:693), Marco 2 (SEQ ID NO:694), CDR2 (SEQ ID NO:695), Marco 3 (SEQ ID NO:696), CDR3 (SEQ ID NO:697), Marco 4 (SEQ ID NO:698),

25 A1 = A2 = C4 = C7 = DI = DIO = E5 = FI = F10 = G4 : todas las secuencias (SEQ ID NO:681), Marco 1 (SEQ ID NO:703), CDR1 (SEQ ID NO:693), Marco 2 (SEQ ID NO:694), CDR2 (SEQ ID NO:695), Marco 3 (SEQ ID NO:696), CDR3 (SEQ ID NO:697), Marco 4 (SEQ ID NO:698), A8 : todas las secuencias (SEQ ID NO:682), Marco 1 (SEQ ID NO:703), CDR1 (SEQ ID NO:693), Marco 2 (SEQ ID NO:694), CDR2 (SEQ ID NO:695), Marco 3 (SEQ ID NO:696), CDR3 (SEQ ID NO:697), Marco 4 (SEQ ID NO:698), A11 : todas las secuencias (SEQ ID NO:683), Marco 1 (SEQ ID NO:704), CDR1 (SEQ ID NO:693), Marco 2 (SEQ ID NO:694), CDR2 (SEQ ID NO:695), Marco 3 (SEQ ID NO:696),

30 CDR3 (SEQ ID NO:697), Marco 4 (SEQ ID NO:698), B1 : todas las secuencias (SEQ ID NO:684), Marco 1 (SEQ ID NO:703), CDR1 (SEQ ID NO:693), Marco 2 (SEQ ID NO:694), CDR2 (SEQ ID NO:695), Marco 3 (SEQ ID NO:696), CDR3 (SEQ ID NO:697), Marco 4 (SEQ ID NO:698), B3 : todas las secuencias (SEQ ID NO:685), Marco 1 (SEQ ID NO:703), CDR1 (SEQ ID NO:693), Marco 2 (SEQ ID NO:694), CDR2 (SEQ ID NO:695), Marco 3 (SEQ ID NO:696), CDR3 (SEQ ID NO:697), Marco 4 (SEQ ID NO:698), D10=E5 : todas las secuencias (SEQ ID NO:686), Marco 1 (SEQ ID NO:703), CDR1 (SEQ ID NO:693), Marco 2 (SEQ ID NO:694), CDR2 (SEQ ID NO:695), Marco 3 (SEQ ID NO:696),

35 CDR3 (SEQ ID NO:697), Marco 4 (SEQ ID NO:698), C4 : todas las secuencias (SEQ ID NO:687), Marco 1 (SEQ ID NO:703), CDR1 (SEQ ID NO:693), Marco 2 (SEQ ID NO:694), CDR2 (SEQ ID NO:695), Marco 3 (SEQ ID NO:696), CDR3 (SEQ ID NO:697), Marco 4 (SEQ ID NO:706), D10 : todas las secuencias (SEQ ID NO:688), Marco 1 (SEQ ID NO:699), CDR1 (SEQ ID NO:693), Marco 2 (SEQ ID NO:694), CDR2 (SEQ ID NO:695), Marco 3 (SEQ ID NO:696),

40 CDR3 (SEQ ID NO:697), Marco 4 (SEQ ID NO:706), 4F1E1 = 1F1G3 = 4F1B5 = 4F1G11 = 4F1A9 = 4F1B9 = 4F1H9 = 4F1D10 = 4F1E9 = 4F1F10 = 4F1H11 = 4F1H12 : todas las secuencias (SEQ ID NO:689), Marco 1 (SEQ ID NO:703), CDR1 (SEQ ID NO:693), Marco 2 (SEQ ID NO:694), CDR2 (SEQ ID NO:695), Marco 3 (SEQ ID NO:696), CDR3 (SEQ ID NO:697), Marco 4 (SEQ ID NO:698), 4FA11 : todas las secuencias (SEQ ID NO:690), Marco 1 (SEQ ID NO:705), CDR1 (SEQ ID NO:693), Marco 2 (SEQ ID NO:694), CDR2 (SEQ ID NO:695), Marco 3 (SEQ ID NO:696), CDR3 (SEQ ID NO:697), Marco 4 (SEQ ID NO:698), F9 : todas las secuencias (SEQ ID NO:691), Marco 1 (SEQ ID NO:703), CDR1 (SEQ ID NO:693), Marco 2 (SEQ ID NO:694), CDR2 (SEQ ID NO:695), Marco 3 (SEQ ID NO:696), CDR3 (SEQ ID NO:697) y Marco 4 (SEQ ID NO:706).

La FIG. 12 demuestra cómo el epítipo C6D4 se superpone directamente con el bolsillo de unión del ligando de la integrina $\alpha V\beta 8$, previniendo la asociación de la integrina $\alpha V\beta 8$ a L-TGF β y por tanto la activación de L-TGF β . Promedios de clase representativos de complejos de integrina observados mediante microscopía electrónica de tinción negativa.

La FIG. 13 ilustra un modelo de cómo se genera el complejo a partir de la estructura cristalina de $\alpha V\beta 3$ (PDB ID: 3IJE), con el modelo $\beta 8$ basado en $\beta 3$ usando CHIMERA y MODELLER (Yang *et al.*, *J Struct Biol.* sep. de 2012;179(3):269-78). El refinamiento del modelo al mapa de microscopía crioelectrónica se realiza en cuerpo rígido en COOT (Emsley P, *et al.*, *Acta Crystallographica Section D - Biological Crystallography.* 2010, 66:486-501), seguido de un refinamiento completo en PHENIX (Adams *et al.*, *Acta Cryst.* 2010; D66:213-221).

La FIG. 14 ilustra la interacción de CDR1 de Vk de C6D4 (SEQ ID NO:616) con la integrina αV (SEQ ID NO:622, posiciones 46-52 y 75-79): Modelo del complejo $\alpha V\beta 8/C6D4$ Fab. Los restos que interactúan se representan como palos. Las líneas discontinuas representan distancias entre átomos comprendidas entre 2,5 y 4,0 Å que indican interacciones potenciales.

La FIG. 15 ilustra la interacción de C6D4 con la región SDL de la integrina $\beta 8$: Modelo del complejo $\alpha V\beta 8/C6D4$ Fab. Los restos que interactúan se representan como palos. Las líneas discontinuas representan distancias entre átomos

comprendidas entre 2,5 y 4,0 Å que indican interacciones potenciales. CDR1 de Vh de C6D4 (SEQ ID NO:707), CDR3 de Vh de C6D4 (SEQ ID NO:615), β8, SDL (SEQ ID NO:620), CDR1 de Vk de C6D4 (SEQ ID NO:616), CDR2 de Vk de C6D4 (SEQ ID NO: 708) y CDR3 de Vk de C6D4 (SEQ ID NO: 618).

5 La FIG. 16 ilustra la interacción de CDR2 de Vk de C6D4 (SEQ ID NO:617) con la hélice α1 de la integrina β8 (SEQ ID NO:619): Modelo del complejo αVβ8/C6D4 Fab. Los restos que interactúan se representan como palos. Las líneas discontinuas representan distancias entre átomos comprendidas entre 2,5 y 4,0 Å que indican interacciones potenciales.

10 La FIG. 17 ilustra la interacción de CDR1 de Vk de C6D4 (SEQ ID NO:613) con la hélice α2 de la integrina β8 (SEQ ID NO:621): Modelo del complejo αVβ8/C6D4 Fab. Los restos que interactúan se representan como palos. Las líneas discontinuas representan distancias entre átomos comprendidas entre 2,5 y 4,0 Å que indican interacciones potenciales.

15 La FIG. 18 ilustra que C6D4 bloquea el acceso de L-TGFβ al bolsillo de unión del ligando de la integrina β8 y C6D4 unido a la integrina αVβ8 choca directamente con la posición del bucle RGDGLRLKK de L-TGFβ (SEQ ID NO:712). Se muestra la superficie del complejo αVβ8/C6D4 Fab. La superficie es αVβ8, mientras que la animación es C6D4. En los palitos se superponen los restos RGDGLRLKK (SEQ ID NO:712) del bucle de unión de la integrina de L-TGFβ tal como se encuentra cuando se une a la integrina αVβ6 (PDB 4UM9) ((4) Determinantes estructurales de la especificidad de la subunidad β de la integrina para el TGF-β latente. Dong X, *et al. Nat. Struct. Mol. Biol.* dic de 2014;21(12): 1091-6).

20

La FIG. 19 muestra que C6D4 es un potente inhibidor de la unión de αVβ8 secretada al péptido L-TGF-b3.

25 La FIG. 20 muestra que C6D4 es un potente inhibidor de la adhesión celular mediada por αVβ8 al péptido L-TGF-b3.

La FIG. 21 muestra la inmunodetección de la subunidad b8 de la integrina en secciones embebidas en parafina fijadas con formalina de pacientes infectados con *H. Pylori* (A, B) o que muestran histología normal (C, D). Las secciones se tiñeron con el clon F9 en formato IgG de conejo y se detectaron mediante amplificación de señal TSA (Perkin Elmer).

30 El precipitado marrón indica una tinción positiva y los núcleos se contratiñen con hematoxilina. Las flechas indican ejemplos de criptas positivas con células epiteliales de criptas teñidas. Los resultados muestran que la subunidad b8 de la integrina aumenta su expresión en los estómagos de pacientes con *H. Pylori*.

La FIG. 22 muestra la cuantificación de la inmunodetección de la subunidad b8 de la integrina en secciones embebidas en parafina fijadas con formalina de pacientes infectados con *H. Pylori*, mostrando histología normal o inflamación crónica leve. Las secciones se tiñeron con el clon F9 en formato IgG de conejo y se detectaron mediante amplificación de señal TSA (Perkin Elmer). Se diseñó el siguiente sistema de puntuación para capturar la tinción criptoepitelial, 0=sin tinción, 1=solo contraste+, 2=dispersa, 3= difusa y la tinción estromal, 0= sin tinción, 1=solo contraste+, 2=dispersa, 3=difusa. Se muestra una puntuación combinada y se muestra la n. ANOVA con prueba de comparaciones múltiples de Sidak. **p<0,01, * p<0,05

35

La FIG. 23 muestra el ensayo de unión de las proteínas de fusión de fosfatasa alcalina (AP) αVβ3, αVβ6 y αVβ8 a CagL, el péptido MAP RGD derivado de la secuencia de TGFB3 DDHGRGDLGRLK (SEQ ID NO:713), Fibronectina, Vitronectina o un péptido MAP derivado de la secuencia de TGFB2 que corresponde a la secuencia que contiene RGD de TGFB1 y TGFB3. Todas las proteínas se recubren en placas ELISA a 5 ug/ml y la entrada de receptores AP se normaliza a la actividad de AP. Los resultados mostrados representan la señal por encima de los pocillos recubiertos con BSA. Los resultados muestran que αVβ8 (y αVβ6) se unen a CagL así como al péptido TGFb3, mientras que αVβ3 se une a FN y VN, poco a TGFB3 y nada a CagL. αVβ3 y αVβ8 no muestran unión y αVβ6 muestra una unión muy débil al péptido de control TGFb2. Se muestran S.E.M.

45

La FIG. 24 muestra el ensayo de unión de la proteína de fusión de fosfatasa alcalina (AP) αVβ8 a CagL en presencia de C6D4, un inhibidor alostérico, B5, o un anticuerpo no bloqueante para el mismo epítipo que B5, clon 68 que sirve como control negativo. CagL se recubre sobre placas ELISA a 5 ug/ml. Los resultados mostrados representan la señal por encima de los pocillos recubiertos con BSA. Los resultados muestran que la unión de αVβ8 a CagL está completamente inhibida por C6D4 y parcialmente inhibida por B5.

50

La FIG. 25 muestra el ensayo de adhesión de células Cho Lee que expresan de forma estable ITGAV e ITGB8 humanas a la proteína CagL recombinante en las concentraciones indicadas (donación de Eric. Sundberg, Universidad de Maryland, MD). La unión se compara con los pocillos recubiertos con un péptido presentador de antígenos múltiples que contiene el péptido RGD derivado de la secuencia TGFB3 DDHGRGDLGRLK (SEQ ID NO: 713), que corresponde a los aa 257-268 del TGF-b3 humano (NP_003230). Se permitió que 50 x 10³ células se adhirieran a los pocillos durante 30 min a TA. Las células no unidas se lavaron con PBS. Los resultados se presentaron como células teñidas detectadas después de la tinción con violeta cristal (DO590). Los resultados mostrados representan una señal por encima de la unión nominal de las células Cho Lee transfectadas simultáneamente a los pocillos recubiertos con péptidos CagL o TGFB3 (5 ug.ml). Los resultados muestran que αVβ8 media la adhesión celular a CagL así como al péptido TGFb3. Se muestran S.E.M. La significancia se determinó mediante ANOVA y la prueba de comparación múltiple de

60

65

Sidak. ****= $p < 0,00001$

La FIG. 26 muestra el ensayo de adhesión de células Cho Lee que expresan de forma estable ITGAV e ITGB8 humanas al péptido MAP RGD de TGF- β 3 (DDHGRGDLGRLK (SEQ ID NO:713)) (concentración de recubrimiento 5 ug/ml). Se preincubaron 50×10^3 células con CagL en las concentraciones indicadas de CagL frente al control de PBS durante 15 min a TA y a continuación se permitió que las células se adhirieran a los pocillos durante 30 min a TA. Las células no unidas se lavaron con PBS. Los resultados se presentaron como células teñidas detectadas después de la tinción con violeta cristal (DO590). Los resultados mostrados representan una señal por encima de la unión nominal de las células Cho Lee transfectadas simuladamente a los pocillos recubiertos con péptido TGFB3 (5 ug/ml). Los resultados muestran que $\alpha\beta 8$ media la adhesión celular a CagL dependiente de RGD. Se muestran S.E.M. N=3

La FIG. 27 muestra el ensayo de adhesión de células de ovario de hámster chino modificadas (Cho Lee) que expresan de forma estable ITGAV e ITGB8 humanas a la proteína CagL recombinante a una concentración de recubrimiento de 5 ug/ml, 50×10^3 células con los Mab en las concentraciones indicadas y se dejaron adherir a los pocillos durante 30 min a TA. B5 es un inhibidor alostérico descrito anteriormente de la unión de $\alpha\beta 8$ a TGF-B y L230 es un anticuerpo bloqueador anti- α descrito anteriormente. Las células no unidas se lavaron con PBS. Los resultados se presentan como células teñidas detectadas después de la tinción con violeta cristal (DO590). Los resultados mostrados representan el % de inhibición relativa a la unión de control definida por la unión en presencia de un anticuerpo de control de isotipo (anti-SV5) en la misma concentración. Se muestran S.E.M. La significancia se determinó mediante ANOVA y la prueba de comparación múltiple de Sidak. ****= $p < 0,00001$, *** $p < 0,001$, * $p < 0,05$. Los resultados muestran que C6D4 bloquea de manera más eficiente la mediación de la adhesión celular a CagL por $\alpha\beta 8$ que B5 o L230.

La FIG. 28 muestra un modelo de ratón para evaluar la metástasis pulmonar usando la línea de células tumorales LLC que no expresa las integrinas $\alpha\beta 8$ o $\alpha\beta 8$. La línea de células tumorales LLC es singénica con la cepa hospedadora C57B/6. La línea celular LLC.1 se ha pasado a través de ratones una vez y volvió a crecer a partir de metástasis pulmonar. Después de dos semanas, las células LLC.1 de tumor inyectado subcutáneamente (1×10^6) forman nódulos tumorales grandes (~1 cm). Los tumores se extirpan quirúrgicamente y cuando los animales pierden el 20 % de su peso corporal se les practica la eutanasia.

Las FIG. 29A y 29B muestran el efecto de C6D4 en la supervivencia de ratón usando el modelo de línea de células tumorales LLC expuesto en la FIG. 28. Las curvas de supervivencia (FIG. 29A) representan ratones sacrificados por razones de recidiva local o pérdida de peso. La FIG. 29B muestra la curva de supervivencia cuando se excluyen los animales eliminados por recidiva local. En la autopsia, todos los animales con pérdida de peso del 20 % tienen implantes metastásicos en los pulmones. En este caso, se han inyectado anticuerpos C6D4 durante hasta 90 días en animales supervivientes. Este experimento se realizó once veces, cada vez proporcionando resultados similares (datos no mostrados). Adicionalmente, el examen *post mortem* no reveló ninguna respuesta inflamatoria anormal en los tejidos examinados.

Las FIG. 30A-F muestran el efecto de CD64 sobre el crecimiento del tumor y la respuesta inmunitaria del tumor usando el modelo de línea de células tumorales LLC expuesto en la FIG. 28. En este caso, los tumores primarios LLC.1 resecados en ratones que recibieron dos inyecciones de control de isotipo (B5, que solo reacciona con b8 humano y no de ratón) o C6D4 (que reacciona de forma cruzada con ratón y ser humano), se registran los pesos de los tumores primarios, se miden las dimensiones, se disgregan enzimáticamente los tumores y se aíslan y se cuentan las células inmunitarias. Se realizó citometría de flujo en las células inmunitarias infiltradas en el tumor, y dichas células se separaron de las células tumorales mediante centrifugación en gradiente de Percoll. Se muestra aquí uno de los tres experimentos cada uno de los cuales proporciona resultados similares. En cada grupo n es igual o mayor que 10.

La FIG. 31 muestra un modelo de ratón para evaluar la enfermedad metastásica usando células tumorales B16-F10. La línea de células tumorales altamente metastásicas B16-F10 es singénica con la cepa hospedadora C57B/6. Esta línea no expresa las integrinas $\alpha\beta\beta$ o $\alpha\beta 8$. La B16-F10 se transfectó con itgb δ murino y después de la selección y clasificación expresa $\alpha\beta 8$ de superficie en niveles altos. Cuando se inyecta por vía intravenosa a través de la vena de la cola, las metástasis pulmonares visibles aparecen a los 14 días.

Las FIG. 32A-H son muestras de adenocarcinoma de pulmón teñidas con anti-b8 (FIG. 32E-H) o anti-PD-L1 (E1L3N, Cell Signaling) FIG. 32A-D. En este punto, se observó que la expresión de beta 8 se correlacionaba inversamente con la expresión de PD-L1.

La FIG. 33A muestra la distribución de muestras de adenocarcinoma de pulmón de la FIG. 32 (n=29) con tinción para PD-L1 o beta 8. La FIG. 33B muestra que en todos los casos en que se tiñó al menos un 30 % para beta 8 o PD-L1 se agruparon y se correlacionaron las proporciones de tinción.

Las FIG. 34A-C muestran la inhibición de las metástasis pulmonares B16 en comparación con una muestra de isotipo. La FIG. 34A son fotografías de pulmones representativos en vistas anterior y posterior y se contaron las metástasis pulmonares visibles y se evaluó el área de superficie pulmonar total implicada con metástasis. La FIG. 34B muestra el efecto de C6D4 en el número total de metástasis pulmonares. La línea de células tumorales altamente metastásicas B16-F10 es singénica a la cepa hospedadora C57B/6 y no expresa las integrinas $\alpha\beta\beta$ ni $\alpha\beta\delta$. Las células tumorales

B16-F 10 fueron transfectadas con *itgb5* murino. Después de la selección en G418 y dos rondas de clasificación, se inyectó por vía intravenosa a través de la vena de la cola un grupo de células $\alpha\beta 8$ de alta expresión. Después de tres inyecciones (i.p.) de control de isotipo (SV5) o C6D4, ambos a 7 mg/kg los días 0, 7 y 14, los ratones se sacrificaron en el día 18. La FIG. 34C muestra el efecto de C6D4 medido por el porcentaje de la superficie pulmonar total afectada por el melanoma metastásico.

Las FIG. 35A-H muestran que C6D4 efectúa la polarización de los macrófagos a un fenotipo proinflamatorio. El aumento de la expresión de MHCII por parte de los macrófagos y las células dendríticas asociados a tumores es importante en las respuestas inmunitarias del hospedador a los antígenos tumorales.

Las FIG. 36A-C muestran que C6D4 aumenta la expresión de MHCII por células dendríticas asociadas a tumores. Los aumentos de MHCII por parte de las células presentadoras de antígenos aumentarán la presentación de antígenos.

Las FIG. 37A-G son diagramas de dispersión que muestran la diferenciación mediada por integrinas de los linfocitos Treg de ratón. Los linfocitos T reguladores CD4⁺ asociados a tumores desempeñan un papel importante en la supresión de la respuesta inmunitaria del hospedador y ayudan a los tumores a escapar a la inmunovigilancia. La diferenciación de Treg requiere TGF-beta. Se cree que el TGF-beta proporcionado por mecanismos como la activación mediada por la integrina $\alpha\beta 8$ es importante para la diferenciación y la función de los Treg. En este caso, los presentes inventores inmovilizaron los ectodominios de diversas integrinas (2 mg/ml) en placas ELISA (correcubiertas con anti-CD3) y se cultivaron en placa células CD4⁺ esplénicas murinas vírgenes con hIL-2 y ácido retinoico. Después de 5 días las células se fijaron, se permeabilizaron y se tificaron con anti-CD4 y FoxP3. Como un control positivo y negativo, las células se sembraron en pocillos con solo anti-CD3 (sin integrina) en presencia (+) o ausencia (-) de rTGF-b. El porcentaje de células que expresan FoxP3 se muestra en cada uno de los diagramas de dispersión (Q2).

Las FIG. 38A-D muestran representaciones estructurales de un derivado de C6D4 (denominado "RGD3" o "CD64-RGD3") que presenta reactividad cruzada con $\alpha\beta 8$ y $\alpha\beta 8$, pero no con $\alpha\beta 1$, $\alpha\beta 3$ o $\alpha\beta 5$. La FIG. 38A muestra una vista detallada de C6D4-RGD3 (oro) en complejo con $\alpha\beta 8$ derivado de mapas crioeM. El verde es la subunidad α y el azul es la subunidad β . Se muestra en rojo el péptido LTGF-B1 derivado de estructuras de TGFB1 latente en complejo con la integrina $\alpha\beta 8$. ($\alpha\beta 8$ (SEQ ID NO:709), $\alpha 1\beta 3$ (SEQ ID NO:710 (GRGDSP) y SEQ ID NO:711 (AKQRGDV). La FIG. 38B muestra alineaciones de secuencias de hTGF β 1-3 y la posición de los dominios RGD en TGF β 1 (SEQ ID NO:714) y TGF β 3 (SEQ ID NO:715). TGF β 2 (SEQ ID NO:716) no tiene una secuencia RGD. La FIG. 38C muestra la secuencia de tres bucles CDR1 de Vk de D4 mutantes que contienen porciones de la secuencia RGD de hTGF β 3 (en rojo) desarrollada en el presente documento (vk de C6D4 (SEQ ID NO:717); C6D4-RDG1 (SEQ ID NO:718); C6D4-RDG2 (SEQ ID NO:719); y C6D4-RDG3 (SEQ ID NO:720). La FIG. 38D muestra una imagen ampliada del bucle D4 (mostrado en oro) y el choque con la posición de la secuencia RGD unida de TGF β 1 en complejo con la integrina $\alpha\beta 8$.

La FIG. 39 muestra experimentos de tinción de la superficie celular de C6Vh expresado con cualquiera de los mutantes RGD1, RGD2 o RGD3 (como se establece en la FIG. 38) como IgG de conejo. La unión a células Cho humanas que expresan $\alpha\beta 8$ se expresó como un porcentaje de unión de C6D4.

La FIG. 40 muestra experimentos de tinción de la superficie celular de C6Vh expresado con cualquiera de Vk de D4 o mutantes RGD1, RGD2 o RGD3 como IgG de conejo. Se muestra la unión a células Cho que expresan $\alpha\beta 8$ humana o células SW480 que expresan $\alpha\beta 6$. La unión relativa se define como la tinción comparada con la tinción de células Cho o SW480 no transfectadas.

La FIG. 41 muestra experimentos de unión de C6Vh expresado con cualquiera de Vk de D4 o mutantes RGD1, RGD2 o RGD3 como IgG de conejo, a diversas integrinas $\alpha\beta$. Todas las integrinas se recubrieron en placas ELISA a 2 mg/ml, e bloquearon con BSA y se permitió que los anticuerpos se unieran. Se detectó la unión de C6D4 y C6D4-RGD3 con anti-HRP de conejo. Los resultados se muestran en relación con los pocillos de control recubiertos con anti- $\alpha\beta$ (clon 8B8) donde se detectaron integrinas $\alpha\beta$ con otro anticuerpo $\alpha\beta$ que reconoce un epítipo no superpuesto (L230-biotina), seguido de SA-HRP.

La FIG. 42 muestra el efecto de los cationes en la unión de C6D4 y C6D4-RGD3 a diversos receptores. La unión en un tampón que contiene EDTA define la dependencia de cationes porque el EDTA se une a Ca^{++} y Mg^{++} . Los tampones de cationes de magnesio contienen Ca^{++} 1 mM y Mg^{++} 1 mM. En este caso, los resultados son relativos a anti- $\alpha\beta$, clon 11D12V2. Todos los anticuerpos fueron recubiertos en placas ELISA a 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Los receptores $\alpha\beta 8$ o $\alpha\beta 6$ (0,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) se unieron durante 1 hora y a continuación se detectaron con el clon anti- $\alpha\beta$ biotinilado 8B8. La pequeña cantidad de unión de $\alpha\beta 8$ a C6D4-RGD3 en el tampón EDTA (en comparación con la ausencia de unión de $\alpha\beta 8$ a C6D4-RGD3 en el tampón EDTA) sugiere que la unión a $\alpha\beta 8$ depende más del bucle de unión RGD de Vk CDR1 que la unión a $\alpha\beta 8$.

Las FIGS. 43A y 43B muestran la inhibición de la adhesión de $\alpha\beta 8$ y la activación de TGF-beta. Las células Cho 3.2.8.1 transfectadas con *b5* se usaron en ensayos de adhesión a pocillos recubiertos con el péptido GRGDLGRLK ramificado (SEQ ID NO:721) (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$). Se permitió que las células Cho-*b5* se unieran en ensayos de adhesión (FIG. 43 A) en presencia de C6D4, RGD3 o Mab de control en diferentes concentraciones. Se permitió que las células Cho-

b δ se adhirieran a los pocillos con células reporteras TMLC TGF- β en presencia de C6D4, RGD3 o Mab de control en diferentes concentraciones (FIG. 43B). Los valores se muestran como una proporción del control Mab (SV5). Los resultados indican que C6D4-RGD3 y C6D4 bloquean la función $\alpha\beta$ 8 de manera similar.

5 Las FIG. 44A-B muestran ensayos de adhesión y las FIG. 44C-D muestran la activación de TGF-beta. En este caso, las células Cho3.2.8.1 se transfectaron con GARP y LTGFb1. GARP (LRRC32) es una molécula de andamiaje de la superficie celular presente en la superficie de los linfocitos Treg y una LTGF-b a la superficie celular. Los paneles superiores (FIG. 44A y 44B) muestran ensayos de adhesión de células Cho que expresan GARP/LTGFB adheridas a $\alpha\beta$ 8 inmovilizado (FIG. 44A) o $\alpha\beta$ 8 (FIG. 44B) realizados en presencia de anti- β 8 (C6D4), 3G9 (anti- β 6) o el anticuerpo biespecífico RGD3 (anti- β 6 y anti- β 8). En los paneles inferiores (FIG. 44C y 44D), las células indicadoras de TGF-beta TMLC, se añadieron a cada pocillo para determinar la cantidad de activación de TGF- β en respuesta a $\alpha\beta$ 8 (FIG. 44C) o $\alpha\beta$ 8 (FIG. 44D) realizada en presencia de anti- β 8 (C6D4), 3G9 (anti- β 6) o el anticuerpo biespecífico RGD3 (anti- β 6 y anti- β 8). Los resultados se informan como actividad de luciferasa relativa en pocillos tratados con anticuerpo de control de isotipo (SV5). Debajo de cada gráfico se muestra la CE50 de cada anticuerpo inhibidor.

15 La FIG. 45 muestra el ensayo de unión de $\alpha\beta$ 8 al péptido TGF β 3. Mab 3G9 es un potente inhibidor de la activación de TGF-b mediada por $\alpha\beta$ 8. C6D4-RGD3 muestra competición cruzada con la unión de 3G9 sugiriendo que tienen huellas de unión superpuestas o influyen alostéricamente en la unión de cada uno. Sin embargo, estos anticuerpos tienen diferentes modos de acción ya que la unión de 3G9 a $\alpha\beta$ 8 no depende de cationes mientras que la unión de C6D4-RGD3 sí depende de cationes.

20 La FIG. 46 ilustra las secuencias de aminoácidos de la cadena pesada y ligera para los clones usados en la construcción del anticuerpo humanizado compuesto C6D4. Secuencias VH - C6D4 : todas las secuencias (SEQ ID NO:722), Marco 1 (SEQ ID NO:732), CDR1 (SEQ ID NO:733), Marco 2 (SEQ ID NO:734), CDR2 (SEQ ID NO:735), Marco 3 (SEQ ID NO:736), CDR3 (SEQ ID NO:737), Marco 4 (SEQ ID NO:738); VI de HuC6D4 : todas las secuencias (SEQ ID NO:723), Marco 1 (SEQ ID NO:739), CDR1 (SEQ ID NO:733), Marco 2 (SEQ ID NO:740), CDR2 (SEQ ID NO:735), Marco 3 (SEQ ID NO:741), CDR3 (SEQ ID NO:737), Marco 4 (SEQ ID NO:738); Mutclon A3 : todas las secuencias (SEQ ID NO:724), Marco 1 (SEQ ID NO:739), CDR1 (SEQ ID NO:733), Marco 2 (SEQ ID NO:740), CDR2 (SEQ ID NO:735), Marco 3 (SEQ ID NO:741), CDR3 (SEQ ID NO:737), Marco 4 (SEQ ID NO:738); Mutclon B7 : todas las secuencias (SEQ ID NO:725), Marco 1 (SEQ ID NO:742), CDR1 (SEQ ID NO:733), Marco 2 (SEQ ID NO:740), CDR2 (SEQ ID NO:735), Marco 3 (SEQ ID NO:743), CDR3 (SEQ ID NO:744), Marco 4 (SEQ ID NO:738); Mutclon E5 : todas las secuencias (SEQ ID NO:726), Marco 1 (SEQ ID NO:739), CDR1 (SEQ ID NO:733), Marco 2 (SEQ ID NO:740), CDR2 (SEQ ID NO:735), Marco 3 (SEQ ID NO:741), CDR3 (SEQ ID NO:744) y Marco 4 (SEQ ID NO:738). Secuencias VK - C6D4 : todas las secuencias (SEQ ID NO:727), Marco 1 (SEQ ID NO:745), CDR1 (SEQ ID NO:746), Marco 2 (SEQ ID NO:747), CDR2 (SEQ ID NO:748), Marco 3 (SEQ ID NO:749), CDR3 (SEQ ID NO:750), Marco 4 (SEQ ID NO:751); VI de HuC6D4 : todas las secuencias (SEQ ID NO:728), Marco 1 (SEQ ID NO:752), CDR1 (SEQ ID NO:746), Marco 2 (SEQ ID NO:747), CDR2 (SEQ ID NO:748), Marco 3 (SEQ ID NO:753), CDR3 (SEQ ID NO:750), Marco 4 (SEQ ID NO:754); Mutclon A3 : todas las secuencias (SEQ ID NO:729), Marco 1 (SEQ ID NO:755), CDR1 (SEQ ID NO:756), Marco 2 (SEQ ID NO:747), CDR2 (SEQ ID NO:748), Marco 3 (SEQ ID NO:753), CDR3 (SEQ ID NO:750), Marco 4 (SEQ ID NO:754); Mutclon B7 : todas las secuencias (SEQ ID NO:730), Marco 1 (SEQ ID NO:757), CDR1 (SEQ ID NO:746), Marco 2 (SEQ ID NO:747), CDR2 (SEQ ID NO:748), Marco 3 (SEQ ID NO:758), CDR3 (SEQ ID NO:750), Marco 4 (SEQ ID NO:754); Mutclon E5 : todas las secuencias (SEQ ID NO:731), Marco 1 (SEQ ID NO:752), CDR1 (SEQ ID NO:756), Marco 2 (SEQ ID NO:747), CDR2 (SEQ ID NO:748), Marco 3 (SEQ ID NO:753), CDR3 (SEQ ID NO: 750) y Marco 4 (SEQ ID NO: 754).

45 La FIG. 47 muestra el ensayo de unión de C6D4 humanizado o RDG3 a $\alpha\beta$ 8 recombinante. C6D4 o RGD3 humanizado (los Marcos y CHI son humanos; la bisagra y CH2-3 son de ratón) se inmovilizaron en placas ELISA en las concentraciones indicadas. Como un control negativo, algunos pocillos se recubrieron con anti-SV5 en las mismas concentraciones. Los sitios de unión no específicos se bloquearon con BSA. Se añadió el ectodominio $\alpha\beta$ 8 recombinante (0,5 ug/ml) a cada pocillo y, después de la unión y el lavado en tampón de unión (Ca y Mg 1 mM), el $\alpha\beta$ 8 unido se detectó con anti- α biotinilado (8b8) y se detectó con SA-HRP. Los resultados se muestran como unión específica (menos el control SV5).

50 La FIG. 48 muestra la superposición del modelo de animación C6D4/ $\alpha\beta$ 8 con el mapa de alambre de C6D4/ $\alpha\beta$ 8 (FIG. 48A y 48C) en comparación con una superposición del mismo modelo de animación C6D4/ $\alpha\beta$ 8 con el mapa de alambre de C6D4-RGD3/ $\alpha\beta$ 8 (FIG. 48B y D). La comparación de los dos mapas muestra una orientación diferente del bucle CDR1 Vk de C6D4-RGD3 hacia el sitio de unión del ligando de la subunidad beta δ .

60 Las FIG. 49A-C muestran mapas CryoEM de complejos C6D4 y C6D4-RGD $\alpha\beta$ 8 que tienen un posicionamiento similar. En este caso, se compara el Fab- $\alpha\beta$ 8 de C6D4 (FIG. 49A) con el mapa RGD3- $\alpha\beta$ 8 (FIG. 49B), o en superposición (FIG. 49C), basándose en mapas de densidad derivados de crioEM. Se usó el Fab anti- α 11D12V2 para aumentar la masa molecular del complejo y ayudar en la orientación de las partículas.

65 La FIG. 50 ilustra las secuencias de aminoácidos de cadena pesada para los clones usados en la construcción de los anticuerpos humanizados compuestos C6D4 y C6D4-RGD3. Se proporcionan secuencias consenso para la versión humanizada de C6D4 y C6D4-RGD3. Secuencias VH - HuC6D4VI: todas (SEQ ID NO:395), Marco 1 (SEQ ID NO:396),

CDR1 (SEQ ID NO:397), Marco 2 (SEQ ID NO:398), CDR2 (SEQ ID NO:399), Marco 3 (SEQ ID NO:400), CDR3 (SEQ ID NO:401) y Marco 4 (SEQ ID NO:402); HuC6D4A3: todas (SEQ ID NO:403), Marco 1 (SEQ ID NO:404), CDR1 (SEQ ID NO:405), Marco 2 (SEQ ID NO:406), CDR2 (SEQ ID NO:407), Marco 3 (SEQ ID NO:408), CDR3 (SEQ ID NO:409) y Marco 4 (SEQ ID NO:410); HuC6D4B7: todas (SEQ ID NO:411), Marco 1 (SEQ ID NO:412), CDR1 (SEQ ID NO:413), Marco 2 (SEQ ID NO:414), CDR2 (SEQ ID NO:415), Marco 3 (SEQ ID NO:416), CDR3 (SEQ ID NO:417) y Marco 4 (SEQ ID NO:418); HuC6D4E5: todas (SEQ ID NO:419), Marco 1 (SEQ ID NO:420), CDR1 (SEQ ID NO:421), Marco 2 (SEQ ID NO:422), CDR2 (SEQ ID NO:423), Marco 3 (SEQ ID NO:424), CDR3 (SEQ ID NO:425) y Marco 4 (SEQ ID NO:426); C6D4 : todas las secuencias (SEQ ID NO:722), Marco 1 (SEQ ID NO:732), CDR1 (SEQ ID NO:733), Marco 2 (SEQ ID NO:734), CDR2 (SEQ ID NO:735), Marco 3 (SEQ ID NO:736), CDR3 (SEQ ID NO:737) y Marco 4 (SEQ ID NO:738); HuC6D4: todas (SEQ ID NO:427), Marco 1 (SEQ ID NO:428), CDR1 (SEQ ID NO:429), Marco 2 (SEQ ID NO:430), CDR2 (SEQ ID NO:431), Marco 3 (SEQ ID NO:432), CDR3 (SEQ ID NO:433) y Marco 4 (SEQ ID NO:434); C6D4-RGD3: todas (SEQ ID NO:435), Marco 1 (SEQ ID NO:436), CDR1 (SEQ ID NO:437), Marco 2 (SEQ ID NO:438), CDR2 (SEQ ID NO:439), Marco 3 (SEQ ID NO:440), CDR3 (SEQ ID NO:441) y Marco 4 (SEQ ID NO:442); HuC6D4-RGD3: todas (SEQ ID NO:443), Marco 1 (SEQ ID NO:444), CDR1 (SEQ ID NO:445), Marco 2 (SEQ ID NO:446), CDR2 (SEQ ID NO:447), Marco 3 (SEQ ID NO:448), CDR3 (SEQ ID NO:449) y Marco 4 (SEQ ID NO:450); y Consenso VH: Marco 1 (SEQ ID NO:558), CDR1 (SEQ ID NO:563), Marco 2 (SEQ ID NO:559), CDR2 (SEQ ID NO:563), Marco 3 (SEQ ID NO:560), CDR3 (SEQ ID NO: 564) y Marco 4 (SEQ ID NO: 561).

La FIG. 51 ilustra las secuencias de aminoácidos de cadena ligera para los clones usados en la construcción de los anticuerpos humanizados compuestos C6D4 y C6D4-RGD3. Se proporcionan secuencias consenso para la versión humanizada de C6D4 y C6D4-RGD3. Secuencias VL - HuC6D4VI: todas (SEQ ID NO:451), Marco 1 (SEQ ID NO:452), CDR1 (SEQ ID NO:453), Marco 2 (SEQ ID NO:454), CDR2 (SEQ ID NO:455), Marco 3 (SEQ ID NO:456), CDR3 (SEQ ID NO:457) y Marco 4 (SEQ ID NO:458); HuC6D4A3: todas (SEQ ID NO:459), Marco 1 (SEQ ID NO:460), CDR1 (SEQ ID NO:461), Marco 2 (SEQ ID NO:462), CDR2 (SEQ ID NO:463), Marco 3 (SEQ ID NO:464), CDR3 (SEQ ID NO:465) y Marco 4 (SEQ ID NO:466); HuC6D4B7: todas (SEQ ID NO:467), Marco 1 (SEQ ID NO:468), CDR1 (SEQ ID NO:469), Marco 2 (SEQ ID NO:470), CDR2 (SEQ ID NO:471), Marco 3 (SEQ ID NO:472), CDR3 (SEQ ID NO:473) y Marco 4 (SEQ ID NO:474); HuC6D4E5: todas (SEQ ID NO:475), Marco 1 (SEQ ID NO:476), CDR1 (SEQ ID NO:478), Marco 2 (SEQ ID NO:479), CDR2 (SEQ ID NO:480), Marco 3 (SEQ ID NO:481), CDR3 (SEQ ID NO:482) y Marco 4 (SEQ ID NO:483); C6D4 : todas las secuencias (SEQ ID NO:727), Marco 1 (SEQ ID NO:745), CDR1 (SEQ ID NO:746), Marco 2 (SEQ ID NO:747), CDR2 (SEQ ID NO:748), Marco 3 (SEQ ID NO:749), CDR3 (SEQ ID NO:750) y Marco 4 (SEQ ID NO:751); HuC6D4: todas las secuencias (SEQ ID NO:484), Marco 1 (SEQ ID NO:485), CDR1 (SEQ ID NO:486), Marco 2 (SEQ ID NO:487), CDR2 (SEQ ID NO:488), Marco 3 (SEQ ID NO:489), CDR3 (SEQ ID NO:490) y Marco 4 (SEQ ID NO:491); C6D4-RGD3: todas (SEQ ID NO:492), Marco 1 (SEQ ID NO:493), CDR1 (SEQ ID NO:494), Marco 2 (SEQ ID NO:495), CDR2 (SEQ ID NO:496), Marco 3 (SEQ ID NO:497), CDR3 (SEQ ID NO:498) y Marco 4 (SEQ ID NO:499); HuC6D4-RGD3: todas (SEQ ID NO:500), Marco 1 (SEQ ID NO:501), CDR1 (SEQ ID NO:502), Marco 2 (SEQ ID NO:503), CDR2 (SEQ ID NO:504), Marco 3 (SEQ ID NO:505), CDR3 (SEQ ID NO:506) y Marco 4 (SEQ ID NO:507); y Consenso VL: Marco 1 (SEQ ID NO:565), CDR1 (SEQ ID NO:569), Marco 2 (SEQ ID NO:566), CDR2 (SEQ ID NO:570), Marco 3 (SEQ ID NO:567), CDR3 (SEQ ID NO:571) y Marco 4 (SEQ ID NO:568). Bucle RDG3 (SEQ ID NO:721).

La FIG. 52 ilustra las secuencias de aminoácidos de la cadena pesada para los clones usados en la construcción del anticuerpo compuesto F9. Secuencias: - 4F1 : todas las secuencias (SEQ ID NO:624), Marco 1 (SEQ ID NO:625), CDR1 (SEQ ID NO:628), Marco 2 (SEQ ID NO:632), CDR2 (SEQ ID NO:634), Marco 3 (SEQ ID NO:637), CDR3 (SEQ ID NO:651), Marco 4 (SEQ ID NO:655), 6B9 : todas las secuencias (SEQ ID NO:656), Marco 1 (SEQ ID NO:625), CDR1 (SEQ ID NO:629), Marco 2 (SEQ ID NO:632), CDR2 (SEQ ID NO:635), Marco 3 (SEQ ID NO:638), CDR3 (SEQ ID NO:652), Marco 4 (SEQ ID NO:655), 6B9.1 : todas las secuencias (SEQ ID NO:657), Marco 1 (SEQ ID NO:625), CDR1 (SEQ ID NO:629), Marco 2 (SEQ ID NO:632), CDR2 (SEQ ID NO:636), Marco 3 (SEQ ID NO:638), CDR3 (SEQ ID NO:653), Marco 4 (SEQ ID NO:655), A1 : todas las secuencias (SEQ ID NO:658), Marco 1 (SEQ ID NO:626), CDR1 (SEQ ID NO:629), Marco 2 (SEQ ID NO:633), CDR2 (SEQ ID NO:636), Marco 3 (SEQ ID NO:639), CDR3 (SEQ ID NO:654), Marco 4 (SEQ ID NO:655), A2 : todas las secuencias (SEQ ID NO:659), Marco 1 (SEQ ID NO:625), CDR1 (SEQ ID NO:629), Marco 2 (SEQ ID NO:633), CDR2 (SEQ ID NO:636), Marco 3 (SEQ ID NO:640), CDR3 (SEQ ID NO:654), Marco 4 (SEQ ID NO:655), A8 : todas las secuencias (SEQ ID NO:660), Marco 1 (SEQ ID NO:625), CDR1 (SEQ ID NO:629), Marco 2 (SEQ ID NO:633), CDR2 (SEQ ID NO:636), Marco 3 (SEQ ID NO:641), CDR3 (SEQ ID NO:654), Marco 4 (SEQ ID NO:655), A11 : todas las secuencias (SEQ ID NO:661), Marco 1 (SEQ ID NO:625), CDR1 (SEQ ID NO:630), Marco 2 (SEQ ID NO:633), CDR2 (SEQ ID NO:636), Marco 3 (SEQ ID NO:638), CDR3 (SEQ ID NO:654), Marco 4 (SEQ ID NO:655), B1 : todas las secuencias (SEQ ID NO:662), Marco 1 (SEQ ID NO:625), CDR1 (SEQ ID NO:629), Marco 2 (SEQ ID NO:632), CDR2 (SEQ ID NO:636), Marco 3 (SEQ ID NO:642), CDR3 (SEQ ID NO:654), Marco 4 (SEQ ID NO:655), B3 : todas las secuencias (SEQ ID NO:663), Marco 1 (SEQ ID NO:625), CDR1 (SEQ ID NO:629), Marco 2 (SEQ ID NO:633), CDR2 (SEQ ID NO:636), Marco 3 (SEQ ID NO:643), CDR3 (SEQ ID NO:654), Marco 4 (SEQ ID NO:655), C4=F10 : todas las secuencias (SEQ ID NO:664), Marco 1 (SEQ ID NO:625), CDR1 (SEQ ID NO:629), Marco 2 (SEQ ID NO:633), CDR2 (SEQ ID NO:636), Marco 3 (SEQ ID NO:644), CDR3 (SEQ ID NO:654), Marco 4 (SEQ ID NO:655), C7=D1 : todas las secuencias (SEQ ID NO:665), Marco 1 (SEQ ID NO:625), CDR1 (SEQ ID NO:629), Marco 2 (SEQ ID NO:633), CDR2 (SEQ ID NO:636), Marco 3 (SEQ ID NO:644), CDR3 (SEQ ID NO:654), Marco 4 (SEQ ID NO:655), D3=F1 : todas las secuencias (SEQ ID NO:666), Marco 1 (SEQ ID NO:625), CDR1 (SEQ ID NO:629), Marco 2 (SEQ ID NO:633), CDR2 (SEQ ID NO:636), Marco 3 (SEQ ID NO:645), CDR3 (SEQ ID NO:654), Marco 4 (SEQ ID NO:655), D10=E5 : todas las secuencias (SEQ ID NO:667), Marco 1 (SEQ ID NO:625),

(SEQ ID NO:693), Marco 2 (SEQ ID NO:694), CDR2 (SEQ ID NO:695), Marco 3 (SEQ ID NO:696), CDR3 (SEQ ID NO:697), Marco 4 (SEQ ID NO:698), 4FA11 : todas las secuencias (SEQ ID NO:690), Marco 1 (SEQ ID NO:705), CDR1 (SEQ ID NO:693), Marco 2 (SEQ ID NO:694), CDR2 (SEQ ID NO:695), Marco 3 (SEQ ID NO:696), CDR3 (SEQ ID NO:697), Marco 4 (SEQ ID NO:698), F9 : todas las secuencias (SEQ ID NO:691), Marco 1 (SEQ ID NO:703), CDR1 (SEQ ID NO:693), Marco 2 (SEQ ID NO:694), CDR2 (SEQ ID NO:695), Marco 3 (SEQ ID NO:696), CDR3 (SEQ ID NO:697) y Marco 4 (SEQ ID NO:706).

Las FIG. 54A-54D son gráficos que muestran el porcentaje de células con tinción positiva para diversos marcadores de superficie celular. A los ratones se les inyectaron células de carcinoma de pulmón de Lewis (LLC) y SV5 (control de isotipo) o C6D4 a una dosis de 7 mg/kg una vez por semana.

Descripción detallada

I. Introducción

Los inventores han descubierto determinados anticuerpos que se unen a la integrina humana $\alpha\beta8$ y provocan una reducción al menos parcial en la función de unión del ligando. Basándose en ese descubrimiento, han desarrollado modelos estructurales detallados para ayudar en el descubrimiento de anticuerpos que se unan a la integrina $\alpha\beta8$ en epítomos particulares que bloquean de manera óptima el sitio de unión del ligando de la integrina $\alpha\beta8$. Algunos de los anticuerpos identificados se unen tanto al dominio de cabeza de la subunidad de la integrina α como al dominio de cabeza de la subunidad de la integrina $\beta8$ para cubrir eficazmente el sitio de unión del ligando de la integrina $\alpha\beta8$ sin unirse al sitio de unión del ligando en sí (es decir, actuando como un ligando mimético).

Además, los inventores han descubierto que bloquear la unión del ligando a la integrina $\alpha\beta8$ es eficaz para inhibir el cáncer (incluyendo pero no limitado a cáncer metastásico) y también es eficaz en el tratamiento de infecciones víricas. Sin desear limitar el alcance de la invención descrita, se cree que la integrina $\alpha\beta8$ desempeña un papel en el bloqueo de la función y/o el desarrollo de los linfocitos T reguladores (Tregs) y, por lo tanto, que los anticuerpos descritos en el presente documento estimulan la inmunidad a las células tumorales y los virus. En consecuencia, los anticuerpos y los métodos de su uso, entre otros aspectos, se proporcionan en el presente documento.

Los inventores también han introducido una secuencia "RGDL" (SEQ ID NO:756) en un CDR del anticuerpo anti- $\alpha\beta8$ y han demostrado que dicha introducción hace que el anticuerpo sea capaz de unirse a $\alpha\beta8$ mientras mantiene sustancialmente la misma actividad de unión para $\alpha\beta8$.

II. Anticuerpos

Se proporcionan en el presente documento anticuerpos que se unen a integrina $\alpha\beta8$ humana (y en algunos aspectos otros mamíferos, por ejemplo, tales como de ratón, de cobaya, de cerdo y de conejo). En algunos aspectos, los anticuerpos están aislados, son quiméricos (que comprenden al menos alguna secuencia de aminoácidos heteróloga), están marcados o unidos covalentemente a otra molécula tal como un agente citotóxico o una combinación de los mismos. En algunos aspectos, los anticuerpos se unen específicamente a la integrina humana $\alpha\beta8$ y bloquean la unión de un ligando a la integrina humana $\alpha\beta8$. Los ligandos ilustrativos pueden incluir, por ejemplo, TGF β y LAP. En algunos aspectos, los anticuerpos se unen de manera dependiente de cationes o tienen una unión mejorada en presencia de cationes.

En algunos aspectos, el epítomo unido por los anticuerpos descritos en el presente documento sobre la integrina humana $\alpha\beta8$ comprende aminoácidos en (1) el bucle determinante de especificidad (SDL) de la proteína integrina $\beta8$ (por ejemplo, TVSPYISIHPERIHNQCS **SDYNLDCMPPH** (SEQ ID NO:620)), (2) en las hélices $\alpha1$ (por ejemplo, SASMIHNNIEKLNSVGNLDRKMAFFS (SEQ ID NO:619) o $\alpha2$ (por ejemplo, NITFEKAVHR (SEQ ID NO:621)) de la proteína integrina $\beta8$, (3) la cabeza de la proteína α (por ejemplo, DADGQ (SEQ ID NO:757); SFYWQ (SEQ ID NO:758); FDDSY (SEQ ID NO:759)) u otras porciones de KQDKILACAPLYHWRTEMKQEREPVGTGCFLODGTVEYAPCRSQDIDADGGQGFQGG FSDFTKADRVLLGGPGSFYWQQLISDQVAEIVSKYDPNVYSIKYNNQLATRTAQAIFD (SEQ ID NO:760) o (4) una combinación de los mismos (por ejemplo, 1 y 2, 2 y 3, 1 y 3 o 1, 2 y 3) tal como aparecen en la proteína integrina humana nativa $\alpha\beta8$, incluyendo por ejemplo todas las porciones enumeradas de la integrina humana $\alpha\beta8$. En algunos aspectos, el anticuerpo se une a uno o más o todos los aminoácidos en el SDL seleccionados de: D175 (por ejemplo, en **NLDCM** (SEQ ID NO:761)), L174 (por ejemplo, en **YNLDC** (SEQ ID NO:762)) o S170, D171 o Y172 (por ejemplo, en **QCSDYNL** (SEQ ID NO:763)), o combinaciones de los mismos, en donde la numeración se basa en la proteína integrina $\beta8$ humana (SEQ ID NO:394). Véase, por ejemplo, la FIG. 7. En algunos aspectos, el anticuerpo se une al aminoácido H118 (por ejemplo, en **SMINN**) (SEQ ID NO:764) en la hélice $\alpha1$ de la proteína integrina $\beta8$, en donde la numeración se basa en la proteína integrina $\beta8$ humana (SEQ ID NO:394).

- En algunos aspectos, el anticuerpo se une al aminoácido H200 o R201 (por ejemplo, en **AVIRO**) en la hélice $\alpha 2$ de la proteína integrina $\beta 8$, o combinaciones de los mismos, en donde la numeración se basa en la proteína integrina $\beta 8$ humana (SEQ ID NO:394). En algunos aspectos, el anticuerpo se une a uno o más o todos los aminoácidos (subrayados) en la cabeza de la proteína αv seleccionada de: D148, A149, D150, G151 o Y178 (por ejemplo, en SFYWQ (SEQ ID NO:758)) o combinaciones de los mismos, en donde la numeración se basa en la proteína integrina αv humana (SEQ ID NO:393). En algunos aspectos, el anticuerpo se une a cada uno de los aminoácidos indicados anteriormente (subrayados) descritos en este párrafo. Como puede verse a partir de las FIG. 12-18, la interacción con los dominios descritos anteriormente de la integrina $\alpha v \beta 8$ es beneficiosa.
- 10 Como se ha indicado anteriormente, en algunos aspectos, los anticuerpos se unen específicamente a la integrina humana $\alpha v \beta 8$ y bloquean la unión de un ligando a la integrina humana $\alpha v \beta 8$. La capacidad de un anticuerpo para bloquear la unión de la integrina $\alpha v \beta 8$ a un ligando puede determinarse mediante la inhibición de la unión de una forma soluble de $\alpha v \beta 8$ o una forma de longitud completa de $\alpha v \beta 8$ expresada en la superficie de las células a TGF-beta latente
- 15 *Chem.* 291(22):11551-65 (2016).

En algunos aspectos, los anticuerpos comprenden una o más CDR (o todas las CDR de cadena pesada de un clon, o todas las CDR de cadena ligera de un clon) como sigue:

Cadenas pesadas	Nombre del clon	CDR1 Vh (SEQ ID:)	CDR2 Vh (SEQ ID:)	CDR3 Vh (SEQ ID:)
Pesada	B2B2	TFTDYSMH (313)	RINTETGEPTFADDFGG (314)	YYYGRDS (315)
Pesada	B13C4	TFTDYSMH (316)	WIKTETGEPTYADDFKG (317)	YYYGRDS (318)
Pesada	B13H3	TFTDYSMH (319)	WIKTETDEPTYADDFKE (320)	YYYGRDS (321)
Pesada	B15B11	TFTDYSMH (322)	RINTETGEPTFADDFRG (323)	YYYGRDS (324)
Pesada	B13C12	TFTDYSIH (325)	WIKTETGEPTYADDFNG (326)	YYYGRDS (327)
Pesada	A1	TFTDYSMH (328)	RINTETGEPTFADDFRG (329)	YYYGRDT (330)
Pesada	C6	TFTDYSMH (331)	RINTETGEPTFADDFRG (332)	FYYGRDS (333)

Cadenas ligeras	Nombre del clon	CDR1 Vk	CDR2 Vk	CDR3 Vk
Ligera	B2B2	KASODINSYLS (334)	RANRLVD (335)	LOYDEFPPLT (336)
Ligera	B13C4	KSSQSLLNSRTRKNYLA (337)	WASTRES (338)	KQSYNLLT (339)
Ligera	B13H3	KSSQSLLNSRIRKNYLA (340)	WASTRES (341)	KQSYNLLT (342)
Ligera	B15B11.1	SASSSVSYMH (343)	DTSNLAS (344)	QQWSSNPLT (345)
Ligera	B15B11.2	SASSSVSYMH (346)	DTSNLAS (347)	QOWSSNPPT (348)
Ligera	B15B11.3	KSSQSLLNSRTRKNYLA (349)	WASTRES (350)	KQSYNLLT (351)
Ligera	B13C12.1	SASSSVSYMH (352)	DTSKLAS (353)	QQWSSNPPT (354)
Ligera	B13C12.2	SASSSVSYMH (355)	GTSNLAS (356)	QQWSSNPPT (357)
Ligera	B13C12.3	KSSQSLLHSRTRKNYLA (358)	WASTRES (359)	KQSYNLLT (360)
Ligera	D4	KSSQSLLNSRTRKNYLA	WASTRES (362)	KOSYNLLS (363)

- 20 En algunos aspectos, los anticuerpos comprenden una o más CDR (o todas las CDR de cadena pesada de un clon, o todas las CDR de cadena ligera de un clon) como sigue:

ES 3 023 938 T3

Cadenas pesadas	Nombre del clon	CDR1 Vh (SEQ ID:)	CDR2 Vh (SEQ ID:)	CDR3 Vh (SEQ ID)
Pesada	HuC6D4V1	DYSMH (397)	RINTETGEPTFADDFRG (399)	FYYGRDS (401)
Pesada	HuC6D4A3	DYSMH (405)	RINTETGEPTFADDFRG (407)	FYYGRDS (409)
Pesada	HuC6D4B7	DYSMH (413)	RINTETGEPTFADDFRG (415)	FYYGRDT (417)
Pesada	HuC6D4E5	DYSMH (421)	RINTETGEPTFADDFRG (423)	FYYGRDT (425)
Pesada	HuC6D4	DYSMH (429)	RINTETGEPTFADDFRG (431)	FYYGRDT (433)
Pesada	C6D4-RGD3	DYSMH (437)	RINTETGEPTFADDFRG (439)	FYYGRDS (441)
Pesada	HuC6D4-RGD3	DYSMH (445)	RINTETGEPTFADDFRG (447)	FYYGRDT (449)

Cadenas ligeras	Nombre del clon	CDR1 Vk (SEQ ID:)	CDR2 Vk (SEQ ID:)	CDR3 Vk (SEQ ID:)
Ligera	HuC6D4V1	KSSQSLLSRTRKNYLA (529)	WASTRES (530)	KQSYNLLS (531)
Ligera	HuC6D4A3	KSSQSLLSRSRKNYLA (532)	WASTRES (533)	KQSYNLLS (534)
Ligera	HuC6D4B7	KSSQSLLSRTRKNYLA (535)	WASTRES (536)	KQSSNLLS (537)
Ligera	HuC6D4E5	KSSQSLLSRSRKNYLA (538)	WASTRES (539)	KQSYNLLS (540)
Ligera	HuC6D4	KSSQSLLSRSRKNYLA (541)	WASTRES (542)	KQSYNLLS (543)
Ligera	C6D4-RGD3	KSSQSLLRGDLGRLKKNALA (544)	WASTRES (545)	KQSYNLLS (546)
Ligera	HuC6D4-RGD3	KSSQSLLRGDLGRLKKNALA (547)	WASTRES (548)	KQSYNLLS (549)

En algunos aspectos, un anticuerpo descrito en el presente documento comprende las CDR de cadena pesada y ligera como se emparejan en la siguiente tabla:

5

Combinaciones (H+L)	Nombre del clon	CDR1 (SEQ ID:)	CDR2 (SEQ ID:)	CDR3 (SEQ ID:)
H	B2B2	TFTDYSMH (313)	RINTETGEPTFADDFGG (314)	YYYGRDS (315)
L	B2B2	KASQDINSYLS (334)	RANRLVD (335)	LQYDFPPLT (336)
H	B13H3	TFTDYSMH (319)	WIKTETDEPTYADDFKE (320)	YYYGRDS (321)
L	B13H3	KSSQSLLSRTRKNYLA (340)	WASTRES (341)	KQSYNLLT (342)
H	B13C4	TFTDYSMH (316)	WIKTETGEPTYADDFKG (317)	YYYGRDS (318)
L	B13C4	KSSQSLLSRTRKNYLA (337)	WASTRES (338)	KQSYNLLT (339)
H	B15B11	TFTDYSMH (322)	RINTETGEPTFADDFRG (323)	YYYGRDS (324)
H	B15B11.1	SASSSVSYMH (343)	DTSNLAS (344)	QQWSSNPLT (345)
H	B15B11	TFTDYSMH (322)	RINTETGEPTFADDFRG (323)	YYYGRDS (324)
L	B15B11.2	SASSSVSYMH (346)	DTSNLAS (347)	QQWSSNPPT (348)

ES 3 023 938 T3

(continuación)

Combinaciones (H+L	Nombre del clon	CDR1 (SEQ ID:)	CDR2 (SEQ ID:)	CDR3 (SEQ ID:)
H	B15B11	TFTDYSMH (322)	RINTETGEPTFADDFRG (323)	YYYGRDS (324)
L	B15B11.3	KSSQSLLSRTRKNYLA (358)	WASTRES (359)	KQSYNLLT (360)
H	B13C12	TFTDYSIH (325)	WIKTETGEPTYADDFNG (326)	YYYGRDS (327)
L	B13C12.1	SASSSVSYMH (352)	DTSKLAS (353)	QOWSSNPFT (354)
H	B13C12	TFTDYSIH (325)	WIKTETGEPTYADDFNG (326)	YYYGRDS (327)
L	B13C12.2	SASSSVSYMH (355)	GTSNLAS (356)	QOWSSNPPT (357)
H	B13C12	TFTDYSIH (325)	WIKTETGEPTYADDFNG (326)	YYYGRDS (327)
L	B13C12.3	KSSQSLLSRTRKNYLA (358)	WASTRES (359)	KQSYNLLT (360)
H	RSDLVH-3	TFTDYSIH (367)	WIKTETGEPTYADDFNG (368)	YYYGRDS (369)
L	RSDLVK-10	KSSQSLLSRTRKNYLA (373)	WASTRES (374)	KQSYNLLT (375)
H	RSDLVH-1	TFTDYSIH (364)	WIKTETGEPTYADDFNG (365)	YYYGRDS (366)
L	RSDLVK-10	KSSQSLLSRTRKNYLA (373)	WASTRES (374)	KQSYNLLT (375)
H	RSDLVH-3	TFTDYSIH (367)	WIKTETGEPTYADDFNG (368)	YYYGRDS (369)
L	RSDLVK-13	KSSQSLLSRTRKNYLA (376)	WASTRES (377)	KQSYNLLT (378)
H	RSDLVH-16	TFTDYSMH (370)	RINTETGEPTFADDFRG (371)	YYYGRDS (372)
L	RSDLVK-10	KSSQSLLSRTRKNYLA (373)	WASTRES (374)	KQSYNLLT (375)
H	C6H	TFTDYSMH (766)	RINTETGEPTFADDFRG (767)	FYYGRDS (768)
L	C6K	KSSQSLLSRTRKNYLA (382)	WASTRES (383)	KQSYNLLT (384)
H	D4H	TFTDYSMH (379)	RINTETGEPTFADDFRG (380)	YYYGRDS (381)
L	D4K	KSSQSLLSRTRKNYLA (361)	WASTRES (362)	KQSYNLLS (363)
H	C6H	TFTDYSMH (766)	RINTETGEPTFADDFRG (767)	FYYGRDS (768)
L	D4K	KSSQSLLSRTRKNYLA (361)	WASTRES (362)	KQSYNLLS (363)

En algunos aspectos, un anticuerpo descrito en el presente documento comprende las CDR de cadena pesada y ligera como se emparejan en la siguiente tabla:

ES 3 023 938 T3

Combinaciones (H+L)	Nombre del clon	CDR1 (SEQ ID:)	CDR2 (SEQ ID:)	CDR3 (SEQ ID
H	HuC6D4V1	DYSMH (397)	RINTETGEPTFADDFRG (398)	FYYGRDS (399)
L	HuC6D4V1	KSSQSLNLSRTRKNYLA (529)	WASTRES (530)	KQSYNLLS (531)
H	HuC6D4A3	DYSMH (405)	RINTETGEPTFADDFRG (407)	FYYGRDS (409)
L	HuC6D4A3	KSSQSLNLSRSRKNYLA (532)	WASTRES (533)	KQSYNLLS (534)
H	HuC6D4B7	DYSMH (413)	RINTETGEPTFADDFRG (415)	FYYGRDT (417)
L	HuC6D4B7	KSSQSLNLSRTRKNYLA (535)	WASTRES (536)	KQSSNLLS (537)
H	HuC6D4E5	DYSMH (421)	RINTETGEPTFADDFRG (423)	FYYGRDT (425)
L	HuC6D4E5	KSSQSLNLSRSRKNYLA (538)	WASTRES (539)	KQSYNLLS (540)
H	HuC6D4	DYSMH (429)	RINTETGEPTFADDFRG (431)	FYYGRDT (433)
L	HuC6D4	KSSQSLNLSRSRKNYLA (541)	WASTRES (542)	KQSYNLLS (543)
H	C6D4-RGD3	DYSMH (437)	RINTETGEPTFADDFRG (439)	FYYGRDS (441)
L	C6D4-RGD3	KSSQSLGRGDLGRLKKNALA (544)	WASTRES (545)	KQSYNLLS (546)
H	HuC6D4-RGD3	DYSMH (445)	RINTETGEPTFADDFRG (447)	FYYGRDT (449)
L	HuC6D4-RGD3	KSSQSLGRGDLGRLKKNALA (547)	WASTRES (548)	KQSYNLLS (549)
H	C6D4	DYSMH (123)	RINTETGEPTFADDFRG (125)	FYYGRDS (127)
L	C6D4	KSSQSLNLSRSRKNYLA (291)	WASTRES (293)	KQSYNLLS (295)
H	C6RGD2	DYSMH (769)	RINTETGEPTFADDFRG (770)	FYYGRDS (771)
L	C6RGD2	KSSQSLNLSRGRDLGNALA (772)	WASTRES (773)	KQSYNLLS (774)
H	C6RGD3-1	DYSMH (775)	RINTETGEPTFADDFRG (776)	FYYGRDT (777)
L	C6RGD3-1	KSSQSLGRGDLGRLKKQKDNALA (778)	WASTRES (779)	KQSSNLLS (780)
H	C6RGD3-2	DYSMH (781)	RINTETGEPTFADDFRG (782)	FYYGRDY (783)
L	C6RGD3-2	KSSQSLGRGDLGRLKKQKDNALA (784)	WASTRES (785)	KQSYNLLS (786)
H	C6RGD3-3	DYSMH (787)	RINTETGEPTFADDFRG (788)	FYYGRDT (789)
L	C6RGD3-3	KSSQSLGRGDLGRLKKQKDNALA (790)	WASTRES (791)	KQSYNLLS (792)

ES 3 023 938 T3

(continuación)

Combinaciones (H+L)	Nombre del clon	CDR1 (SEQ ID:)	CDR2 (SEQ ID:)	CDR3 (SEQ ID
H	C6RGD3-4	DYSMH (793)	RINTETGEPTFADDFRG (794)	FYYGRDS (795)
L	C6RGD3-4	KSSQSLGRGDLGRLKKQNALA (796)	WASTRES (797)	KQSYNLLS (798)
H	C6RGD3	DYSMH (799)	RINTETGEPTFADDFRG (800)	FYYGRDT (801)
L	C6RGD3	KSSQSLGRGDLGRLKKNALA (802)	WASTRES (803)	KQSYNLLS (804)
H	C6RGD3-6	DYSMH (805)	RINTETGEPTFADDFRG (806)	FYYGRDS (807)
L	C6RGD3-6	KSSQSLGRGDLGRLKNALA (808)	WASTRES (809)	KQSYNLLS (810)
H	C6RDG3-7	DYSMH (811)	RINTETGEPTFADDFRG (812)	FYYGRDS (813)
L	C6RGD3-7	KSSQSLGRGDLGRLNALA (814)	WASTRES (815)	KQSYNLIS (816)
H	C6RGD3-8	DYSMH (817)	RINTETGEPTFADDFRG (818)	FYYGRDT (819)
L	C6RGD3-8	KSSQSLGRGDLGRNALA (820)	WASTRES (821)	KQSSNLIS (822)
H	C6RGD1	DYSMH (823)	RINTETGEPTFADDFRG (824)	FYYGRDY (825)
L	C6RGD1	KSSQSLGRGDLGNALA (826)	WASTRES (827)	KQSYNLLS (828)
H	C6RGD3-9	DYSMH (829)	RINTETGEPTFADDFRG (830)	FYYGRDT (831)
L	C6RGD3-9	KSSQSLGRGDLGRLKKQKDH (832)	WASTRES (833)	KQSYNLLS (834)
H	C6RGD3-10	DYSMH (835)	RINTETGEPTFADDFRG (836)	FYYGRDS (837)
L	C6RGD3-10	KSSQSLGRGDLGRLKKQKDH (838)	WASTRES (839)	KQSYNLLS (840)
H	C6RGD3-11	DYSMH (841)	RINTETGEPTFADDFRG (842)	FYYGRDT (843)
L	C6RGD3-11	KSSQSLGRGDLGRLKKQKD (844)	WASTRES (845)	KQSYNLLS (846)
H	C6RGD3-12	DYSMH (847)	RINTETGEPTFADDFRG (848)	FYYGRDT (849)
L	C6RGD3-12	KSSQSLGRGDLGRLKKQK (850)	WASTRES (851)	KQSSNLIS (852)
H	C6RGD3-13	DYSMH (853)	RINTETGEPTFADDFRG (854)	FYYGRDY (855)
L	C6RGD3-13	KSSQSLGRGDLGRLKKQ (856)	WASTRES (857)	KQSYNLLS (858)
H	C6RGD3-14	DYSMH (859)	RINTETGEPTFADDFRG (860)	FYYGRDT (861)
L	C6RGD3-14	KSSQSLGRGDLGRLKK (862)	WASTRES (863)	KQSYNLLS (864)

ES 3 023 938 T3

(continuación)

Combinaciones (H+L)	Nombre del clon	CDR1 (SEQ ID:)	CDR2 (SEQ ID:)	CDR3 (SEQ ID
H	C6RGD3-15	DYSMH (865)	RINTETGEPTFADDFRG (866)	FYYGRDS (867)
L	C6RGD3-15	KSSQSLGGRDGLRRLK (868)	WASTRES (869)	KQSYNLLS (870)
H	C6RGD3-16	DYSMH (871)	RINTETGEPTFADDFRG (872)	FYYGRDT (873)
L	C6RGD3-16	KSSQSLGGRDGLRRL (874)	WASTRES (875)	KQSYNLLS (876)

En algunos aspectos, un anticuerpo como se describe en el presente documento comprende una, dos, tres o las cuatro secuencias marco que se proporcionan aquí:

Marcos	Fr 1 (SEQ ID NO:)	Fr2 (SEQ ID NO:)
H	(Q) IQL (L) (Q) SGPELKKPGETVKISCKASGY (385)	WVKQAPGKGLKW (V) A (386)
	E M E	M
	Donde (X) puede especificarse AA	
L	(D) IVM (T) QSPSSLAV (S) AGE (K) VT (M) SC (389)	WYQQKPGQSP (R) LLIY (390)
	E S P N V	K
	Donde (X) puede especificarse AA todas las alternativas enumeradas en	

5

Marcos	Fr3 (SEQ ID NO:)	Fr4 (SEQ ID NO:)
H	RFA (V) SLETSASTAYLQINLNKEDTATYFCAI (387)	WGQGT (L) TVSS (388)
	F	V
L	GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVOAEDLAVY (Y) C (391)	FGAGT (K) LE (L) K (392)
	F	R I

En algunos aspectos, un anticuerpo como se describe en el presente documento comprende una, dos, tres o las cuatro secuencias marco que se proporcionan aquí:

Marcos	Fr 1 (SEQ ID NO:)	Fr2 (SEQ ID NO:)
H	QIQLVQSG (P) (E) (L) KKPG (E) (T) VKISCKASGYTFT (550)	WV (K) QAPG (K) GL (K) WVA (551)
	A K V A S	R Q E
	Donde (X) puede especificarse AA	
L	(D) IVMTQ (S) P (S) (S) L (A) VS (A) GE (K) VTMS (554)	WYQOKPGOSPRLLIY (555)
	E T A T S P R	A
	V I	

10

ES 3 023 938 T3

Marcos Fr3 (SEQ ID NO:)

H	RF(A)V(S)L(E)TS(A)STAYL(Q)I(N)(N)L(K)(N)(E)DTA(T)YFCAI (552)	
	T T D T E R S R S D V	
	S T	
	Donde (X) puede especificarse AA todas las alternativas enumeradas en	
L	(G)VP(D)RF(T)GSGSGT(D)FTLTISSVQ(A)ED(L)AVYYC (556)	
	D A S E S F	
Marcos	Fr4 (SEQ ID NO:)	
H	WGQGT(T)LTVSS (553)	
	A	
L	FG(A)GT(K)LE(L)KR (557)	
	Q V I	

En algunos aspectos, un anticuerpo como se describe en el presente documento comprende una, dos, tres o las cuatro secuencias marco que se proporcionan aquí:

Marcos Fr 1 (SEQ ID NO:)

Fr2 (SEQ ID NO:)

H	QIQ(L)VQSG(P)(E)(L)KKPG(E)(T)VKISCKASGYTFT (550)	WV(K)QAPG(K)GL(K)W(V)(A) (877)
	L A K V A S	R O E M G
	Donde (X) puede especificarse AA	
L	(D)IVM(T)Q(S)P(S)(S)L(A)VS(A)GE(K)VIMSC (880)	WYQQKPGQ(S)PRLLIY (881)
	E S T A T S P R	A
	V I	

Marcos Fr3 (SEQ ID NO:)

H	RF(A)(V)(S)L(E)TS(A)(S)TA(Y)L(Q)I(N)(N)L(K)(N)(E)DTA(T)YFCAI (878)	
	T F T D T T N E R S R S D V	
	S I K	
	T	
	Donde (X) puede especificarse AA todas las alternativas enumeradas en	
L	(G)VP(D)RF(T)GSGSGT(D)FTLTISSVQ(A)ED(L)AVYYC (882)	
	D A S E S F	
	D	
Marcos	Fr4 (SEQ ID NO:)	
H	WGQGT(T)LTVSS (879)	
	A	
L	FG(A)GT(K)LE(I)KR (883)	
	Q V L	

ES 3 023 938 T3

En algunos aspectos, los anticuerpos comprenden las secuencias de cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 como se proporciona en el presente documento, incluyendo pero no limitado a, por ejemplo,

5 SEQ ID NO:3, SEQ ID NO:5 y SEQ ID NO:7;
SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 13 y SEQ ID NO: 15;
SEQ ID NO: 19, SEQ ID NO:21 y SEQ ID NO:23;
SEQ ID NO:27, SEQ ID NO:29 y SEQ ID NO:31;
SEQ ID NO:35, SEQ ID NO:37 y SEQ ID NO:39;
10 SEQ ID NO:43, SEQ ID NO:45 y SEQ ID NO:47;
SEQ ID NO:51, SEQ ID NO:53 y SEQ ID NO:55;
SEQ ID NO:59, SEQ ID NO:61 y SEQ ID NO:63;
SEQ ID NO:67, SEQ ID NO:69 y SEQ ID NO:71;
SEQ ID NO:75, SEQ ID NO:77 y SEQ ID NO:79;
15 SEQ ID NO:83, SEQ ID NO:85 y SEQ ID NO:87;
SEQ ID NO:91, SEQ ID NO:93 y SEQ ID NO:95;
SEQ ID NO:99, SEQ ID NO: 101 y SEQ ID NO: 103;
SEQ ID NO: 107, SEQ ID NO: 109 y SEQ ID NO: 111;
SEQ ID NO: 115, SEQ ID NO: 117 y SEQ ID NO: 119;
20 SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 125 y SEQ ID NO: 127;
SEQ ID NO:291, SEQ ID NO:293 y SEQ ID NO:295;
SEQ ID NO:313, SEQ ID NO:314 y SEQ ID NO:315;
SEQ ID NO:316, SEQ ID NO:317 y SEQ ID NO:318;
SEQ ID NO:319, SEQ ID NO:320 y SEQ ID NO:321;
25 SEQ ID NO:322, SEQ ID NO:323 y SEQ ID NO:324;
SEQ ID NO:325, SEQ ID NO:326 y SEQ ID NO:327;
SEQ ID NO:328, SEQ ID NO:329 y SEQ ID NO:330;
SEQ ID NO:331, SEQ ID NO:332 y SEQ ID NO:333;
SEQ ID NO:367, SEQ ID NO:368 y SEQ ID NO:369;
30 SEQ ID NO:364, SEQ ID NO:365 y SEQ ID NO:366;
SEQ ID NO:370, SEQ ID NO:371 y SEQ ID NO:372;
SEQ ID NO:379, SEQ ID NO:380 y SEQ ID NO:381;
SEQ ID NO:397, SEQ ID NO:399 y SEQ ID NO:401;
SEQ ID NO:405, SEQ ID NO:407 y SEQ ID NO:409;
35 SEQ ID NO:413, SEQ ID NO:415 y SEQ ID NO:417;
SEQ ID NO:421, SEQ ID NO:423 y SEQ ID NO:425; o
SEQ ID NO:429, SEQ ID NO:431 y SEQ ID NO:433.

40 En algunos aspectos, los anticuerpos comprenden las secuencias de cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 descritas anteriormente pero contienen 1, 2 o 3 sustituciones conservativas de aminoácidos en una, dos o más secuencias CDR en comparación con aquellas enumeradas anteriormente.

En algunos aspectos, los anticuerpos comprenden las secuencias de cadena ligera CDR1, CDR2 y CDR3 como se proporciona en el presente documento, incluyendo pero no limitado a, por ejemplo,

45 SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 133 y SEQ ID NO: 135;
SEQ ID NO: 139, SEQ ID NO: 141 y SEQ ID NO: 143;
SEQ ID NO: 147, SEQ ID NO: 149 y SEQ ID NO: 151;
SEQ ID NO: 155, SEQ ID NO: 157 y SEQ ID NO: 159;
50 SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 165 y SEQ ID NO: 167;
SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 173 y SEQ ID NO:175;
SEQ ID NO: 179, SEQ ID NO: 181 y SEQ ID NO: 183;
SEQ ID NO: 187, SEQ ID NO: 189 y SEQ ID NO: 191;
SEQ ID NO: 195, SEQ ID NO: 197 y SEQ ID NO: 199;
55 SEQ ID NO:203, SEQ ID NO:205 y SEQ ID NO:207;
SEQ ID NO:211, SEQ ID NO:213 y SEQ ID NO:215;
SEQ ID NO:219, SEQ ID NO:221 y SEQ ID NO:223;
SEQ ID NO:227, SEQ ID NO:229 y SEQ ID NO:231;
SEQ ID NO:243, SEQ ID NO:245 y SEQ ID NO:247;
60 SEQ ID NO:251, SEQ ID NO:253 y SEQ ID NO:255;
SEQ ID NO:259, SEQ ID NO:261 y SEQ ID NO:263;
SEQ ID NO:267, SEQ ID NO:269 y SEQ ID NO:271;
SEQ ID NO:275, SEQ ID NO:277 y SEQ ID NO:279;
SEQ ID NO:283, SEQ ID NO:285 y SEQ ID NO:287;
65 SEQ ID NO:291, SEQ ID NO:293 y SEQ ID NO:295;
SEQ ID NO:307, SEQ ID NO:309 y SEQ ID NO:311;
SEQ ID NO:334, SEQ ID NO:335 y SEQ ID NO:336;

5 SEQ ID NO:337, SEQ ID NO:338 y SEQ ID NO:339;
 SEQ ID NO:340, SEQ ID NO:341 y SEQ ID NO:342;
 SEQ ID NO:343, SEQ ID NO:344 y SEQ ID NO:345;
 SEQ ID NO:346, SEQ ID NO:347 y SEQ ID NO:348;
 SEQ ID NO:349, SEQ ID NO:350 y SEQ ID NO:351;
 SEQ ID NO:352, SEQ ID NO:353 y SEQ ID NO:354;
 SEQ ID NO:355, SEQ ID NO:356 y SEQ ID NO:357;
 SEQ ID NO:358, SEQ ID NO:359 y SEQ ID NO:360;
 SEQ ID NO:361, SEQ ID NO:362 y SEQ ID NO:363;
 10 SEQ ID NO:373, SEQ ID NO:374 y SEQ ID NO:375;
 SEQ ID NO:376, SEQ ID NO:377 y SEQ ID NO:378;
 SEQ ID NO:382, SEQ ID NO:383 y SEQ ID NO:384;
 SEQ ID NO:453, SEQ ID NO:455 y SEQ ID NO:457;
 SEQ ID NO:461, SEQ ID NO:463 y SEQ ID NO:465;
 15 SEQ ID NO:469, SEQ ID NO:471 y SEQ ID NO:473;
 SEQ ID NO:478, SEQ ID NO:480 y SEQ ID NO:482; o
 SEQ ID NO:486, SEQ ID NO:488 y SEQ ID NO:490.

20 En algunos aspectos, los anticuerpos comprenden las secuencias de cadena ligera CDR1, CDR2 y CDR3 descritas anteriormente pero contienen 1, 2 o 3 sustituciones conservativas de aminoácidos en una, dos o más secuencias CDR en comparación con aquellas enumeradas anteriormente. En algunos aspectos, la secuencia CDR1 de la cadena ligera tiene una longitud de 12-18 aminoácidos, por ejemplo, 14-17, por ejemplo, 12, 13, 14, 15, 16, 17 o 18 aminoácidos de longitud.

25 En algunos aspectos, los anticuerpos comprenden las secuencias de cadena pesada y ligera CDR1, CDR2 y CDR3 como se proporciona en el presente documento, incluyendo, por ejemplo,

30 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:313, SEQ ID NO:314 y SEQ ID NO:315; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:334, SEQ ID NO:335 y SEQ ID NO:336; o
 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:319, SEQ ID NO:320 y SEQ ID NO:321; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:340, SEQ ID NO:341 y SEQ ID NO:342; o
 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO: 316, SEQ ID NO: 317 y SEQ ID NO: 318; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:337, SEQ ID NO:338 y SEQ ID NO:339; o
 35 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:322, SEQ ID NO:323 y SEQ ID NO:324; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:343, SEQ ID NO:344 y SEQ ID NO:345; o
 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:322, SEQ ID NO:323 y SEQ ID NO:324; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:346, SEQ ID NO:347 y SEQ ID NO:348; o
 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:322, SEQ ID NO:323 y SEQ ID NO:324; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:349, SEQ ID NO:350 y SEQ ID NO:351; o
 40 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:325, SEQ ID NO:326 y SEQ ID NO:327; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:352, SEQ ID NO:353 y SEQ ID NO:354; o
 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:325, SEQ ID NO:326 y SEQ ID NO:327; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:355, SEQ ID NO:356 y SEQ ID NO:357; o
 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:325, SEQ ID NO:326 y SEQ ID NO:327; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:358, SEQ ID NO:359 y SEQ ID NO:360; o
 45 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:367, SEQ ID NO:368 y SEQ ID NO:369; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:373, SEQ ID NO:374 y SEQ ID NO:375; o
 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:364, SEQ ID NO:365 y SEQ ID NO:366; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:373, SEQ ID NO:374 y SEQ ID NO:375; o
 50 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:367, SEQ ID NO:368 y SEQ ID NO:369; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:376, SEQ ID NO:377 y SEQ ID NO:378; o
 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:370, SEQ ID NO:371 y SEQ ID NO:372; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:373, SEQ ID NO:374 y SEQ ID NO:375; o
 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:331, SEQ ID NO:332 y SEQ ID NO:333; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:382, SEQ ID NO:383 y SEQ ID NO:384; o
 55 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:379, SEQ ID NO:380 y SEQ ID NO:381; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:361, SEQ ID NO:362 y SEQ ID NO:363; o
 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:331, SEQ ID NO:332 y SEQ ID NO:333; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:361, SEQ ID NO:362 y SEQ ID NO:363; o
 60 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:508, SEQ ID NO:509 y SEQ ID NO:510; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:529, SEQ ID NO:530 y SEQ ID NO:531; o
 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:511, SEQ ID NO:512 y SEQ ID NO:513; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:532, SEQ ID NO:533 y SEQ ID NO:534; o
 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:514, SEQ ID NO:515 y SEQ ID NO:516; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:535, SEQ ID NO:536 y SEQ ID NO:537; o
 65 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:517, SEQ ID NO:518 y SEQ ID NO:519; y las CDR de la cadena ligera

ES 3 023 938 T3

SEQ ID NO:538, SEQ ID NO:539 y SEQ ID NO:540; o
 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:520, SEQ ID NO:521 y SEQ ID NO:522; y las CDR de la cadena ligera
 SEQ ID NO:541, SEQ ID NO:542 y SEQ ID NO:543; o
 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:523, SEQ ID NO:524 y SEQ ID NO:525; y las CDR de la cadena ligera
 SEQ ID NO:544, SEQ ID NO:545 y SEQ ID NO:546; o
 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:526, SEQ ID NO:527 y SEQ ID NO:528; y las CDR de la cadena ligera
 SEQ ID NO:547, SEQ ID NO:548 y SEQ ID NO:549.

En algunos aspectos, los anticuerpos comprenden las secuencias de cadena pesada y ligera CDR1, CDR2 y CDR3
 descritas anteriormente pero contienen 1, 2 o 3 sustituciones conservativas de aminoácidos en una, dos o más
 secuencias CDR en comparación con aquellas enumeradas anteriormente.

Cualquier anticuerpo descrito en el presente documento puede comprender una CDR1 de cadena ligera que
 comprende una secuencia RGD, por ejemplo, como se proporciona en la siguiente tabla:

CDR _{L1}	Vk
KSSQSLLNSRSRKNYLA (SEQ ID NO:572)	D4
KSSQSLLNSGRGDLGNALA (SEQ ID NO:574)	RGD2
KSSQSLLGRGDLGRLKKQKDNALA (SEQ ID NO:576)	RGD3-1
KSSQSLLGRGDLGRLKKQKNALA (SEQ ID NO:577)	RGD3-2
KSSQSLLGRGDLGRLKKQKNALA (SEQ ID NO:578)	RGD3-3
KSSQSLLGRGDLGRLKKQNALA(SEQ ID NO:579)	RGD3-4
KSSQSLLGRGDLGRLKKNALA (SEQ ID NO:575)	RGD3
KSSQSLLGRGDLGRLKKNALA (SEQ ID NO:580)	RGD3-6
KSSQSLLGRGDLGRLNALA(SEQ ID NO:581)	RGD3-7
KSSQSLLGRGDLGRNALA (SEQ ID NO:582)	RGD3-8
KSSQSLLGRGDLGNALA (SEQ ID NO:573)	RGD1
KSSQSLLGRGDLGRLKKQKDDH (SEQ ID NO:583)	RGD3-9
KSSQSLLGRGDLGRLKKQKDH (SEQ ID NO:584)	RGD3-10
KSSQSLLGRGDLGRLKKQK (SEQ ID NO:585)	RGD3-11
KSSQSLLGRGDLGRLKKQK (SEQ ID NO:586)	RGD3-12
KSSQSLLGRGDLGRLKKQ (SEQ ID NO:587)	RGD3-13
KSSQSLLGRGDLGRLKK (SEQ ID NO:588)	RGD3-14
KSSQSLLGRGDLGRLK (SEQ ID NO:589)	RGD3-15
KSSQSLLGRGDLGRL (SEQ ID NO:590)	RGD3-16

En algunos aspectos, cualquiera de los anticuerpos descritos en el presente documento puede comprender como
 CDR1 una de las CDR seleccionadas de SEQ ID NO:572, SEQ ID NO:573, SEQ ID NO:574, SEQ ID NO:575, SEQ ID
 NO:576, SEQ ID NO:577, SEQ ID NO:578, SEQ ID NO:579, SEQ ID NO:580, SEQ ID NO:581, SEQ ID NO:582, SEQ
 ID NO:583, SEQ ID NO:584, SEQ ID NO:585, SEQ ID NO:586, SEQ ID NO:587, SEQ ID NO:588, SEQ ID NO:589 y
 SEQ ID NO:590.

En algunos aspectos, el anticuerpo puede comprender secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada y ligera
 como se proporciona a continuación, incluyendo pero no limitado a, por ejemplo,

las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:523, SEQ ID NO:524 y SEQ ID NO:525; y las CDR de la cadena ligera
 SEQ ID NO:572, SEQ ID NO:545 y SEQ ID NO:546; o
 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:523, SEQ ID NO:524 y SEQ ID NO:525; y las CDR de la cadena ligera
 SEQ ID NO:573, SEQ ID NO:545 y SEQ ID NO:546; o
 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:523, SEQ ID NO:524 y SEQ ID NO:525; y las CDR de la cadena ligera
 SEQ ID NO:574, SEQ ID NO:545 y SEQ ID NO:546; o
 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:523, SEQ ID NO:524 y SEQ ID NO:525; y las CDR de la cadena ligera
 SEQ ID NO:575, SEQ ID NO:545 y SEQ ID NO:546; o
 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:523, SEQ ID NO:524 y SEQ ID NO:525; y las CDR de la cadena ligera
 SEQ ID NO:576, SEQ ID NO:545 y SEQ ID NO:546; o
 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:523, SEQ ID NO:524 y SEQ ID NO:525; y las CDR de la cadena ligera
 SEQ ID NO:577, SEQ ID NO:545 y SEQ ID NO:546; o

ES 3 023 938 T3

- las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:523, SEQ ID NO:524 y SEQ ID NO:525; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:574, SEQ ID NO:545 y SEQ ID NO:537; o
- las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:523, SEQ ID NO:524 y SEQ ID NO:525; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:575, SEQ ID NO:545 y SEQ ID NO:537; o
- 5 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:523, SEQ ID NO:524 y SEQ ID NO:525; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:576, SEQ ID NO:545 y SEQ ID NO:537; o
- las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:523, SEQ ID NO:524 y SEQ ID NO:525; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:577, SEQ ID NO:545 y SEQ ID NO:537; o
- 10 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:523, SEQ ID NO:524 y SEQ ID NO:525; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:578, SEQ ID NO:545 y SEQ ID NO:537; o
- las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:523, SEQ ID NO:524 y SEQ ID NO:525; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:579, SEQ ID NO:545 y SEQ ID NO:537; o
- las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:523, SEQ ID NO:524 y SEQ ID NO:525; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:580, SEQ ID NO:545 y SEQ ID NO:537; o
- 15 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:523, SEQ ID NO:524 y SEQ ID NO:525; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:581, SEQ ID NO:545 y SEQ ID NO:537; o
- las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:523, SEQ ID NO:524 y SEQ ID NO:525; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:582, SEQ ID NO:545 y SEQ ID NO:537; o
- 20 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:523, SEQ ID NO:524 y SEQ ID NO:525; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:583, SEQ ID NO:545 y SEQ ID NO:537; o
- las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:523, SEQ ID NO:524 y SEQ ID NO:525; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:584, SEQ ID NO:545 y SEQ ID NO:537; o
- 25 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:523, SEQ ID NO:524 y SEQ ID NO:525; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:585, SEQ ID NO:545 y SEQ ID NO:537; o
- las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:523, SEQ ID NO:524 y SEQ ID NO:525; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:586, SEQ ID NO:545 y SEQ ID NO:537; o
- las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:523, SEQ ID NO:524 y SEQ ID NO:525; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:587, SEQ ID NO:545 y SEQ ID NO:537; o
- 30 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:523, SEQ ID NO:524 y SEQ ID NO:525; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:588, SEQ ID NO:545 y SEQ ID NO:537; o
- las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:523, SEQ ID NO:524 y SEQ ID NO:525; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:589, SEQ ID NO:545 y SEQ ID NO:537; o
- 35 las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:523, SEQ ID NO:524 y SEQ ID NO:525; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:590, SEQ ID NO:545 y SEQ ID NO:537.

En algunos aspectos, los anticuerpos comprenden las secuencias de cadena pesada y ligera CDR1, CDR2 y CDR3 descritas anteriormente pero contienen 1, 2 o 3 sustituciones conservativas de aminoácidos en una, dos o más secuencias CDR en comparación con aquellas enumeradas anteriormente.

- 40 En algunos aspectos, cualquiera de los anticuerpos divulgados en el presente documento puede comprender una de las regiones variables de cadena pesada seleccionadas de SEQ ID NO:1, SEQ ID NO:9, SEQ ID NO: 17, SEQ ID NO:25, SEQ ID NO:33, SEQ ID NO:41, SEQ ID NO:49, SEQ ID NO:57, SEQ ID NO:65, SEQ ID NO:73, SEQ ID NO:81, SEQ ID NO:89, SEQ ID NO:97, SEQ ID NO: 105, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 121 o SEQ ID NO:297 o SEQ ID NO:395, SEQ ID NO:403, SEQ ID NO:411, SEQ ID NO:419, SEQ ID NO:427, SEQ ID NO:435 o SEQ ID NO:443.

- 45 En algunos aspectos, cualquiera de los anticuerpos divulgados en el presente documento puede comprender una de las regiones variables de cadena ligera seleccionadas de SEQ ID NO: 129, SEQ ID NO: 137, SEQ ID NO: 145, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 169, SEQ ID NO: 177, SEQ ID NO: 185, SEQ ID NO:193, SEQ ID NO:201, SEQ ID NO:209, SEQ ID NO:217, SEQ ID NO:225, SEQ ID NO:233, SEQ ID NO:241, SEQ ID NO:249, SEQ ID NO:257, SEQ ID NO:265, SEQ ID NO:273, SEQ ID NO:281, SEQ ID NO:289, SEQ ID NO:305 o SEQ ID NO:451, SEQ ID NO:459, SEQ ID NO:467, SEQ ID NO:475, SEQ ID NO:484, SEQ ID NO:492 o SEQ ID NO:500.

- 50 En algunos aspectos, los anticuerpos divulgados en el presente documento pueden comprender una o más o todas las regiones variables de cadena ligera (CDR o regiones marco) seleccionadas de SEQ ID NO:565, SEQ ID NO:566, SEQ ID NO:567, SEQ ID NO:568, SEQ ID NO:569, SEQ ID NO:570 o SEQ ID NO:571.

- 55 En algunos aspectos, cualquiera de los anticuerpos divulgados en el presente documento pueden comprender una o más o todas las regiones variables de cadena ligera (CDR o regiones marco) seleccionadas de SEQ ID NO:558, SEQ ID NO:559, SEQ ID NO:560, SEQ ID NO:561, SEQ ID NO:562, SEQ ID NO:563 o SEQ ID NO:564.

- 60 Las regiones variables de cadena pesada pueden emparejarse con regiones de cadena ligera según se desee, incluyendo o no limitado a regiones variables que comprenden las CDR emparejadas como se establece anteriormente.

- 65 Además, como se ha indicado anteriormente, los inventores han descubierto que una secuencia RGD (SEQ ID NO:756) puede insertarse en una secuencia CDR1 de cadena ligera en un anticuerpo de unión a $\alpha\text{v}\beta\text{8}$ para obtener

un anticuerpo que tiene seis CDR en total y que se une tanto a $\alpha\beta 8$ como a $\alpha\beta 6$. Los anticuerpos bloquean al menos parcialmente la función de unión del ligando. Véase, por ejemplo, las FIG. 38A-D. Por lo tanto, en algunos aspectos, se proporcionan anticuerpos que se unen a $\alpha\beta 8$ y $\alpha\beta 6$ y comprenden una secuencia RGDL (SEQ ID NO:756) en la secuencia CDR1 de la cadena ligera. Por ejemplo, en algunos aspectos la CDR1 de cadena ligera tiene entre 20-22 aminoácidos (por ejemplo, 21 aminoácidos) y opcionalmente comprende KSSQSLLGRGDLGRLKK (SEQ ID NO:765) o una secuencia que contiene 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos conservativas.

Adicionalmente, los inventores han descubierto que una secuencia RGDL (SEQ ID NO:756) puede insertarse en una secuencia CDR1 de cadena ligera en un anticuerpo de unión a $\alpha\beta 8$ para obtener un anticuerpo que tiene seis CDR y que se une a $\alpha\beta 8$, $\alpha\beta 6$ y $\alpha\beta 3$ (es decir, es tri-específico). Véase, el Ejemplo 12.

En algunos aspectos, cualquier anticuerpo descrito en el presente documento puede comprender una secuencia CDR1 de cadena ligera seleccionada de, pero no limitada a, SEQ ID NO:572, SEQ ID NO:573, SEQ ID NO:574, SEQ ID NO:575, SEQ ID NO:576, SEQ ID NO:577, SEQ ID NO:578, SEQ ID NO:579, SEQ ID NO:580, SEQ ID NO:581, SEQ ID NO:582, SEQ ID NO:583, SEQ ID NO:584, SEQ ID NO:585, SEQ ID NO:586, SEQ ID NO:587, SEQ ID NO:588, SEQ ID NO:589 y SEQ ID NO:590. En algunos aspectos, cualquiera de las secuencias CDR1 de cadena ligera expuestas en este párrafo puede combinarse con cualquier CDR2 de cadena ligera, CDR3 de cadena ligera, CDR1 de cadena pesada, CDR2 de cadena pesada y CDR3 de cadena pesada, expuestas en el presente documento.

En algunos aspectos, los anticuerpos que comprenden las secuencias CDR1 de cadena ligera descritas en el párrafo anterior pueden contener 1, 2 o 3 sustituciones de aminoácidos conservativas en la secuencia CDR1 en comparación con las enumeradas anteriormente (es decir, SEQ ID NO:572-590).

En algunos aspectos, los anticuerpos pueden comprender las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada como se proporciona en el presente documento, incluyendo pero no limitado a, por ejemplo, SEQ ID NO:437, SEQ ID NO:439 y SEQ ID NO:441; o SEQ ID NO:445, SEQ ID NO:447 y SEQ ID NO:449.

En algunos aspectos, los anticuerpos pueden comprender las secuencias de cadena pesada CDR1, CDR2 y CDR3 descritas anteriormente pero contienen 1, 2 o 3 sustituciones conservativas de aminoácidos en una, dos o más secuencias CDR en comparación con aquellas enumeradas anteriormente.

En algunos aspectos, los anticuerpos pueden comprender las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera como se proporciona en el presente documento, incluyendo pero no limitado a, por ejemplo, SEQ ID NO:494, SEQ ID NO:496 y SEQ ID NO:498; o SEQ ID NO:502, SEQ ID NO:504 y SEQ ID NO:506.

En algunos aspectos, los anticuerpos pueden comprender las secuencias CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera descritas anteriormente pero contienen 1, 2 o 3 sustituciones conservativas de aminoácidos en una, dos o más secuencias CDR en comparación con aquellas enumeradas anteriormente.

Las regiones variables de cadena pesada pueden emparejarse con regiones de cadena ligera según se desee, incluyendo o no limitado a regiones variables que comprenden las CDR emparejadas como se establece anteriormente.

Para la preparación y el uso de anticuerpos adecuados como se describe en el presente documento, por ejemplo, anticuerpos recombinantes, monoclonales o policlonales, pueden usarse muchas técnicas conocidas en la materia (véase, por ejemplo, Kohler y Milstein, *Nature* 256:495-497 (1975); Kozbor *et al.*, *Immunology Today* 4: 72 (1983); Cole *et al.*, pág. 77-96 en *Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy*, Alan R. Liss, Inc. (1985); Coligan, *Current Protocols in Immunology* (1991); Harlow y Lane, *Antibodies, A Laboratory Manual* (1988); y Goding, *Monoclonal Antibodies: Principles and Practice* (2ª ed. 1986)). Los genes que codifican las cadenas pesada y ligera de un anticuerpo de interés pueden clonarse a partir de una célula, por ejemplo, los genes que codifican un anticuerpo monoclonal pueden clonarse a partir de un hibridoma y usarse para producir un anticuerpo monoclonal recombinante. Las bibliotecas de genes que codifican las cadenas ligera y pesada de anticuerpos monoclonales también pueden producirse a partir de hibridomas o células plasmáticas. Las combinaciones aleatorias de productos génicos de cadena pesada y ligera generan una gran combinación de anticuerpos con diferentes especificidades antigénicas (véase, por ejemplo, Kubly, *Immunology* (3ª ed. 1997)). Las técnicas para la producción de anticuerpos monocatenarios o anticuerpos recombinantes (Patente de EE.UU. 4.946.778, Patente de EE.UU. N.º 4.816.567) pueden adaptarse para producir anticuerpos contra polipéptidos. También, los ratones transgénicos, u otros organismos tales como otros mamíferos, pueden usarse para expresar anticuerpos humanizados o humanos (véanse, por ejemplo, las Patentes de EE.UU. N.º 5.545.807; 5.545.806; 5.569.825; 5.625.126; 5.633.425; 5.661.016, Marks *et al.*, *Bio/Technology* 10:779-783 (1992); Lonberg *et al.*, *Nature* 368:856-859 (1994); Morrison, *Nature* 368:812-13 (1994); Fishwild *et al.*, *Nature Biotechnology* 14:845-51 (1996); Neuberger, *Nature Biotechnology* 14:826 (1996); y Lonberg & Huszar, *Intern. Rev. Immunol.* 13:65-93 (1995)). Como alternativa, puede usarse tecnología de visualización de fagos para identificar anticuerpos y fragmentos Fab heteroméricos que se unen específicamente a antígenos seleccionados (véanse, por ejemplo, McCafferty *et al.*, *Nature* 348:552-554 (1990); Marks *et al.*, *Biotechnology* 10:779-783 (1992)). Los anticuerpos también pueden convertirse en bispecíficos, es decir, capaces de reconocer dos antígenos diferentes (véanse, por ejemplo, el documento WO 93/08829, Traunecker *et al.*, *EMBO J.* 10:3655-3659 (1991); y Suresh *et al.*,

Methods in Enzymology 121:210 (1986)). Los anticuerpos también pueden ser heteroconjugados, por ejemplo, dos anticuerpos unidos covalentemente o inmunotoxinas (véanse, por ejemplo, la Patente de EE.UU. N.º 4.676.980, el documento WO 91/00360; el documento WO 92/200373; y el documento EP 03089).

5 Los anticuerpos pueden producirse usando cualquier número de sistemas de expresión, incluyendo sistemas de expresión procariotas y eucariotas. En algunos aspectos, el sistema de expresión es una expresión de células de mamíferos, tales como un hibridoma o un sistema de expresión de células CHO. Muchos de estos sistemas están ampliamente disponibles a través de proveedores comerciales. En aspectos en que un anticuerpo comprende tanto una región Vh como una Vi, las regiones Vh y Vi pueden expresarse usando un único vector, por ejemplo, en una
10 unidad de expresión dicistrónica, o bajo el control de diferentes promotores. En otros aspectos, la región Vh y Vi pueden expresarse usando vectores separados. Una región Vh o Vi como se describe en el presente documento puede comprender opcionalmente una metionina en el extremo N.

15 Un anticuerpo como se describe en el presente documento también puede producirse en diversos formatos, incluyendo como un Fab, un Fab', un F(ab')₂, un scFv o un dAB. Los fragmentos de anticuerpos pueden obtenerse mediante una diversidad de métodos, incluyendo, digestión de un anticuerpo intacto con una enzima, tales como pepsina (para generar fragmentos (Fab')₂) o papaína (para generar fragmentos Fab); o síntesis *de novo*. Los fragmentos de anticuerpos también pueden sintetizarse usando la metodología del ADN recombinante. En algunos aspectos, un anticuerpo anti-β8 comprende fragmentos F(ab')₂ que se unen específicamente a β8. Un anticuerpo de la invención
20 también puede incluir una región constante humana. Véase, por ejemplo, *Fundamental Immunology* (Paul ed., 4ª ed. 1999); Bird, *et al.*, *Science* 242:423 (1988); y Huston, *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879 (1988).

Los métodos para humanizar o primatizar anticuerpos no humanos también son bien conocidos en la técnica. Generalmente, un anticuerpo humanizado tiene uno o más restos de aminoácido introducidos en él a partir de una
25 fuente que no es humana. Estos restos de aminoácidos no humanos se denominan con frecuencia restos importados, que se toman normalmente de un dominio variable donante. La humanización puede llevarse a cabo esencialmente siguiendo los métodos de Winter y colaboradores (véanse, por ejemplo, Jones *et al.*, *Nature* 321:522-525 (1986); Riechmann *et al.*, *Nature* 332:323-327 (1988); Verhoeyen *et al.*, *Science* 239:1534-1536 (1988) y Presta, *Curr. Op. Struct. Biol.* 2:593-596 (1992)), sustituyendo las CDR o las secuencias de CDR de roedores por las correspondientes secuencias de un anticuerpo humano. Dichos anticuerpos "humanizados" son anticuerpos quiméricos (Patente de EE.UU. N.º 4.816.567), en donde sustancialmente menos de un dominio variable humano intacto se ha sustituido por la secuencia correspondiente de una especie no humana. En la práctica, los anticuerpos humanizados son normalmente anticuerpos humanos en los cuales algunos restos de la CDR y posiblemente algunos restos de la FR
30 están sustituidos por restos procedentes de sitios análogos en anticuerpos de roedor.

35 En algunos casos, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo puede conjugarse con otra molécula, por ejemplo, polietilenglicol (PEGilación) o seroalbúmina, para proporcionar una semivida prolongada *in vivo*. Se proporcionan ejemplos de PEGilación de fragmentos de anticuerpos en *et al. Platelets* 15:409, 2004 (para abciximab); Pedley *et al.*, *Br. J. Cancer* 70:1126, 1994 (para un anticuerpo anti-CEA); Chapman *et al.*, *Nature Biotech.* 17:780, 1999; y Humphreys, *et al.*, *Protein Eng. Des.* 20: 227, 2007). El anticuerpo o fragmento de anticuerpo también puede marcarse o conjugarse con un agente terapéutico como se describe a continuación.

45 La especificidad de la unión del anticuerpo puede definirse en términos de las constantes de disociación comparativas (Kd) del anticuerpo para la diana (por ejemplo, β8) en comparación con la constante de disociación con respecto al anticuerpo y otros materiales en el entorno o moléculas no relacionadas en general. Normalmente, la Kd del anticuerpo con respecto al material no relacionado será al menos 2 veces, 3 veces, 4 veces, 5 veces, 10 veces, 20 veces, 50 veces, 100 veces, 200 veces o mayor que la Kd con respecto a la diana.

50 La afinidad deseada por un anticuerpo, por ejemplo, alta (pM a bajo nM), media (bajo nM a 100 nM) o baja (aproximadamente 100 nM o más), puede diferir dependiendo de si se usa como una opción diagnóstica o terapéutica. Por ejemplo, un anticuerpo con afinidad media puede tener más éxito en la localización del tejido deseado en comparación con uno con alta afinidad. Por lo tanto, los anticuerpos que tienen diferentes afinidades pueden usarse para opciones diagnósticas y terapéuticas.

55 Una fracción de direccionamiento normalmente se unirá con un Kd de menos de aproximadamente 1000 nM, por ejemplo, menos de 250, 100, 50, 20 o menos nM. En algunos aspectos, la Kd del agente de afinidad es menor que 15, 10, 5 o 1 nM. En algunos aspectos, la Kd es de 1-100 nM, 0,1-50 nM, 0,1-10 nM o 1-20 nM. El valor de la constante de disociación (Kd) puede determinarse mediante métodos bien conocidos y puede calcularse incluso para mezclas complejas mediante métodos como los divulgados, por ejemplo, en Caceci *et al.*, *Byte* (1984) 9:340-362.

60 La afinidad de un anticuerpo o de cualquier agente de direccionamiento, para una diana puede determinarse de acuerdo con métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se revisó en Ernst *et al.* *Determination of Equilibrium Dissociation Constants, Therapeutic Monoclonal Antibodies* (Wiley & Sons ed. 2009).

65 Pueden usarse ELISA cuantitativo y métodos de afinidad basados en matrices similares. ELISA (inmunoensayo enzimático) es un método basado en anticuerpos. En algunos casos, un anticuerpo específico para la diana de interés

se fija a un sustrato y se pone en contacto con una muestra sospechosa de contener la diana. A continuación se lava la superficie para eliminar las sustancias no unidas. La unión a la diana puede detectarse de diversas maneras, por ejemplo, usando una segunda etapa con un anticuerpo marcado, marcaje directo de la diana o marcaje del anticuerpo primario con una etiqueta que sea detectable tras la unión del antígeno. En algunos casos, el antígeno se fija al sustrato (por ejemplo, usando un sustrato con alta afinidad por las proteínas o una interacción estreptavidina-biotina) y se detecta usando un anticuerpo marcado (u otra fracción de direccionamiento). Se han desarrollado varias permutaciones de los métodos ELISA originales y se conocen en la técnica (véase Lequin (2005) *Clin. Chem.* 51:241518 para una revisión).

La K_d , K_{on} y K_{off} también pueden determinarse usando resonancia plasmónica de superficie (SPR), por ejemplo, medido mediante un sistema Biacore T100 o mediante ensayos de exclusión cinética (por ejemplo, KinExA®). Las técnicas de SPR se revisan, por ejemplo, en Hahnfeld *et al.* Determination of Kinetic Data Using SPR Biosensors, Molecular Diagnosis of Infectious Diseases (2004). En un experimento típico de SPR, un interactuante (diana o agente de direccionamiento) se inmoviliza en un portaobjetos de vidrio activo a SPR, recubierto de oro en una célula de flujo y se introduce una muestra que contiene el otro interactuante para que fluya a través de la superficie. Cuando se proyecta una luz de una frecuencia determinada sobre la superficie, los cambios en la reflectividad óptica del oro indican la unión y la cinética de la unión. Los ensayos de exclusión cinética son el método preferido para determinar la afinidad salvo que se indique lo contrario. Esta técnica se describe en, por ejemplo, Darling *et al.*, *Assay and Drug Development Technologies* Vol. 2, número 6 647-657 (2004).

La afinidad de unión también puede determinarse anclando un interactuante biotinilado a un chip sensor de estreptavidina (SA). El otro interactuante a continuación se pone en contacto con el chip y se detecta, por ejemplo, como se describe en Abdessamad *et al.* (2002) *Nuc. Acids Res.* 30:e45.

También se proporcionan polinucleótidos que codifican los anticuerpos descritos en el presente documento, o fragmentos de unión de los mismos que comprenden al menos CDR de cadena pesada o cadena ligera o ambas, por ejemplo, polinucleótidos, casetes de expresión (por ejemplo, un promotor unido a una secuencia codificante) o vectores de expresión que codifican regiones variables de cadena pesada o ligera o segmentos que comprenden las regiones determinantes de complementariedad como se describe en el presente documento. En algunos aspectos, la secuencia de polinucleótidos está optimizada para la expresión, por ejemplo, optimizada para la expresión en mamíferos u optimizada para la expresión en un tipo de célula particular.

III. Tratamientos

Los anticuerpos anti- $\alpha\beta 8$ descritos en el presente documento (incluyendo fragmentos de unión a $\alpha\beta 8$ de los mismos, anticuerpos marcados, inmunoconjugados, composiciones farmacéuticas, etc.), así como los anticuerpos que se unen tanto a $\alpha\beta 8$ como a $\alpha\beta 5$ como se describe en el presente documento o fragmentos de unión de los mismos pueden usarse para detectar, tratar, mejorar o prevenir enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y asma, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad autoinmunitaria inflamatoria cerebral, esclerosis múltiple, una enfermedad desmielinizante (por ejemplo, mielitis transversa, enfermedad de Devic, síndrome de Guillain-Barré), neuroinflamación, enfermedad renal o glioma, artritis, trastornos fibróticos, tales como fibrosis de las vías respiratorias, fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial no específica, fibrosis pulmonar postinfecciosa, daño alveolar difuso, fibrosis pulmonar asociada a enfermedad vascular del colágeno, fibrosis pulmonar inducida por fármacos, silicosis, fibrosis pulmonar relacionada con el amianto, bronquiolitis respiratoria, bronquiolitis respiratoria, enfermedad pulmonar intersticial, fibrosis intersticial descamativa, neumonía organizada criptogénica, neumonía por hipersensibilidad crónica, fibrosis pulmonar o hepática relacionada con fármacos, fibrosis renal y fibrosis hepática (por ejemplo, inducida por el consumo de alcohol y drogas, esteatohepatitis, infección vírica (por ejemplo, hepatitis B o C), coleostasis, etc. y cáncer, incluyendo pero no limitado a adenocarcinoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de mama y crecimiento y metástasis del cáncer. En consecuencia, los anticuerpos y las composiciones farmacéuticas descritos en el presente documento pueden administrarse a un ser humano que padece o se sospecha que padece una de las enfermedades enumeradas anteriormente en una dosis adecuada para mejorar o tratar una de las enfermedades o al menos un síntoma de las mismas.

Sin desear limitar el alcance de la invención, en algunos aspectos se cree que los anticuerpos descritos en el presente documento funcionan en parte desencadenando un aumento en la expresión de MHCII en las células presentadoras de antígenos. Véase, por ejemplo, Fig. 36A-F.

Por otro lado, los anticuerpos anti- $\alpha\beta 8$ descritos en el presente documento (incluyendo fragmentos de unión a $\alpha\beta 8$ de los mismos, anticuerpos marcados, inmunoconjugados, composiciones farmacéuticas, etc.) pueden usarse para tratar, mejorar o prevenir infecciones víricas (por ejemplo, estimulando una respuesta inmunitaria). Otros anticuerpos que se unen específicamente a $\alpha\beta 8$ y que bloquean la unión de uno o más ligandos $\alpha\beta 8$, por ejemplo, tal como se describe en WO2011/103490 o W02015/026004 también puede usarse para tratar, mejorar o prevenir infecciones víricas. Las infecciones víricas ilustrativas incluyen pero no se limitan a infecciones por hepatitis A, B (VHB) y C (VHC), virus del herpes simple (por ejemplo, HSVI, HSVII), VIH y gripe, todas de las cuales están potenciadas por la supresión inmunitaria mediada por Treg (Keynan, Y, *et al.*, *Clin Infect Dis.* 1 de abril de 2008;46(7): 1046-52.

- También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden los presentes anticuerpos anti- $\alpha\beta 8$ o moléculas de unión a antígeno, así como anticuerpos que se unen tanto a $\alpha\beta 8$ como a $\alpha\beta 6$ como se describe en el presente documento o fragmentos de unión de los mismos, cualquiera de los cuales puede formularse junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones pueden contener además otros agentes terapéuticos que sean adecuados para tratar o prevenir un trastorno determinado. Los vehículos farmacéuticos pueden mejorar o estabilizar la composición o facilitar la preparación de la composición. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción y similares que sean fisiológicamente compatibles.
- Una composición farmacéutica como se describe en el presente documento puede administrarse mediante una diversidad de métodos conocidos en la técnica. La vía y/o el modo de administración varían dependiendo de los resultados deseados. Se prefiere que la administración sea intravenosa, intramuscular, intraperitoneal o subcutánea, o administrada proximalmente al sitio de la diana. El vehículo farmacéuticamente aceptable debe ser adecuado para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea, parenteral, intranasal, inhalatoria, espinal o epidérmica (por ejemplo, mediante inyección o infusión). Dependiendo de la vía de administración, el compuesto activo, es decir, anticuerpo, puede recubrirse con un material para proteger el compuesto de la acción de los ácidos y de otras condiciones naturales que pueden inactivar el compuesto.
- Los anticuerpos, solos o junto con otros componentes adecuados, pueden convertirse en formulaciones de aerosol (es decir, pueden "nebulizarse") para administrarse mediante inhalación. Las formulaciones de aerosol pueden colocarse en propulsores aceptables a presión, tales como diclorodifluorometano, propano, nitrógeno y similares.
- En algunos aspectos, la composición es estéril y fluida. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de recubrimientos tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. En muchos casos, es preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol o sorbitol, y cloruro sódico en la composición. Puede lograrse la absorción de larga duración de las composiciones inyectables incluyendo en la composición un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio o gelatina.
- Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse de acuerdo con métodos bien conocidos y practicados rutinariamente en la técnica. Los vehículos farmacéuticamente aceptables se determinan, en parte, por la composición particular que se administre, así como por el método particular usado para administrar la composición. En consecuencia, existe una amplia diversidad de formulaciones adecuadas de composiciones farmacéuticas de la presente invención. Los métodos aplicables para formular los anticuerpos y determinar la dosificación y el control estricto adecuados pueden encontrarse, por ejemplo, en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21^a Ed., University of the Sciences in Philadelphia, Eds., Lippincott Williams & Wilkins (2005); y en *Martindale: The Complete Drug Reference*, Sweetman, 2005, Londres: Pharmaceutical Press. y en *Martindale, Martindale: The Extra Pharmacopoeia*, 31^a Edición., 1996, Amer Pharmaceutical Assn y Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems, J.R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., Nueva York, 1978. Las composiciones farmacéuticas se fabrican preferentemente en condiciones GMP. Normalmente, se emplea una dosis terapéuticamente eficaz o dosis eficaz del anticuerpo anti- $\alpha\beta 8$ en las composiciones farmacéuticas de la invención. Los anticuerpos $\alpha\beta 8$ se formulan en formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables por métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia. Las pautas posológicas se ajustan para proporcionar la respuesta deseada (por ejemplo, una respuesta terapéutica). En la determinación de una dosis terapéutica o profilácticamente eficaz, puede administrarse una dosis baja y a continuación aumentarla gradualmente hasta lograr la respuesta deseada con efectos secundarios no deseados mínimos o nulos. Por ejemplo, puede administrarse una sola inyección en embolada, pueden administrarse varias dosis divididas a lo largo del tiempo o la dosis puede reducirse o aumentarse proporcionalmente según se indique por las exigencias de la situación terapéutica. Es especialmente ventajoso formular las composiciones parenterales en una forma farmacéutica unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma farmacéutica unitaria como se usa en el presente documento se refiere a unidades físicamente individuales adecuadas como dosis unitarias para los sujetos que han de tratarse; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico necesario.
- Los niveles de dosificaciones reales de los principios activos en las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden variarse de tal forma que se obtiene una cantidad del principio activo que es eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo de administración particulares, sin ser tóxicos para el paciente. El nivel de dosis seleccionado depende de una diversidad de factores farmacocinéticos incluyendo la actividad de las composiciones particulares de la presente invención empleadas o el éster, la sal o la amida de las mismas, la vía de administración, el momento de la administración, la tasa de excreción del compuesto en particular que se esté empleando, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales usados en combinación con las composiciones particulares empleadas, la edad, sexo, peso, condición, salud general y antecedentes médicos previos del paciente que están siendo tratado y factores similares.
- En algunos aspectos, las composiciones farmacológicas comprenden una mezcla del anticuerpo anti- $\alpha\beta 8$ o la molécula de unión a antígeno (por ejemplo, que bloquea la unión del ligando o bloquea la activación por unión del

ligando) y un segundo agente farmacológico. Sin desear limitar la invención, se observa que los inventores han descubierto que la linfopoyetina estromal tímica (TSLP) es un inductor del aclaramiento vírico en un modelo de ratón de VHB agudo y crónico y, por lo tanto, es útil combinar TSLP con un anticuerpo como se describe en el presente documento para tratamientos antivíricos. Por otro lado, los inventores han descubierto que los agonistas de OX40 son eficaces para estimular una respuesta inmunitaria al VHB en combinación con un anticuerpo como se describe en el presente documento.

Como alternativa a la mezcla del anticuerpo anti- $\alpha\beta 8$ y el segundo agente farmacológico en una composición farmacológica, el anticuerpo anti- $\alpha\beta 8$ y el segundo agente farmacológico pueden administrarse por separado al ser humano que lo necesite dentro de un marco de tiempo (por ejemplo, en 3, 2 o 1 día o días o en 24, 13, 6 o 3 horas entre sí).

IV Composiciones diagnósticas y aplicaciones

La integrina $\alpha\beta 8$ se expresa en fibroblastos, células estrelladas, condrocitos, macrófagos activados y subconjuntos de linfocitos T y B. La integrina $\alpha\beta 8$ aumenta su expresión en fibroblastos en pacientes con EPOC y fibrosis pulmonar, y puede usarse como marcador sustituto de una mayor masa de células fibroblásticas. Por lo tanto los anticuerpos descritos en el presente documento pueden tener una amplia aplicación en estrategias de bioformación de imágenes para detectar procesos fibroinflamatorios. Los anticuerpos terapéuticos y diagnósticos descritos actualmente pueden aplicarse a: enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, artritis, un trastorno fibroinflamatorio hepático, lesión hepática inducida por alcohol, esteatohepatitis no alcohólica (NASH), hepatitis vírica y cirrosis biliar primaria (CBP), rechazo del injerto después del trasplante de hígado, hepatitis autoinmunitaria, un trastorno autoinmunitario, lupus eritematoso, esclerodermia, dermatomiositis, penfigoide ampolloso, pénfigo vulgar, un trastorno fibrótico pulmonar, una enfermedad autoinmunitaria inflamatoria del cerebro, esclerosis múltiple, una enfermedad desmielinizante, neuroinflamación, nefropatía, glomerulonefritis, carcinoma hepatocelular (HCC), adenocarcinoma, carcinoma epidermoide, glioma, melanoma, carcinoma de próstata, ovárico, uterino y de mama. Los inventores han descubierto que la expresión de $\beta 8$ y PD-L1 se correlacionan inversamente. Por lo tanto, los anticuerpos anti- $\alpha\beta 8$ descritos en el presente documento pueden usarse como un marcador para la expresión de PD-L1 y, opcionalmente, para seleccionar individuos con más probabilidades de beneficiarse del tratamiento anti- $\alpha\beta 8$.

Los anticuerpos anti- $\alpha\beta 8$ descritos en el presente documento (incluyendo fragmentos de unión a $\alpha\beta 8$ de los mismos, variantes maduras por afinidad o scFv) pueden usarse para el diagnóstico, ya sea *in vivo* o *in vitro* (por ejemplo, usando una muestra biológica obtenida de un individuo). Además de los anticuerpos descritos anteriormente, los anticuerpos que tienen los siguientes CDR pueden usarse para el diagnóstico y el pronóstico: las CDR de cadena pesada SEQ ID NO:299, SEQ ID NO:301 y SEQ ID NO:303; y las CDR de la cadena ligera SEQ ID NO:307, SEQ ID NO:309 y SEQ ID NO:311. En algunos aspectos, los anticuerpos tienen una región variable de la cadena pesada que comprende SEQ ID NO:297 y una región variable de la cadena ligera de la SEQ ID NO:305. Como alternativa, puede usarse cualquier anticuerpo que tenga las CDR de la cadena pesada o una región variable de la cadena pesada como se establece en la FIG. 53 y las CDR de la cadena ligera o una región variable de la cadena ligera de una secuencia correspondiente como se establece en la FIG. 54. Los anticuerpos son particularmente útiles para detectar $\alpha\beta 8$ en muestras que han sido fijadas, por ejemplo, en muestras fijadas con formalina, incluyendo, por ejemplo, muestras biológicas (por ejemplo, de tejido o de células) fijadas con formalina embebidas en parafina (FFPE).

Cuando se usa para detección o diagnóstico, el anticuerpo generalmente está conjugado o asociado de otro modo con un marcador detectable. La asociación puede ser directa, por ejemplo, un enlace covalente, o indirecta, por ejemplo, usando un agente de unión secundario, quelante o enlazador.

Un anticuerpo marcado puede proporcionarse a un individuo para determinar la aplicabilidad de una terapia prevista. Por ejemplo, puede usarse un anticuerpo marcado para detectar la densidad de integrina $\beta 8$ dentro de un área enferma. En el caso de las terapias destinadas a atacar la actividad de TGF β o $\alpha\beta 8$ (para reducir la actividad de TGF β o $\alpha\beta 8$), la densidad de $\beta 8$ suele ser alta en relación con el tejido no enfermo. Un anticuerpo marcado también puede indicar que el área enferma es accesible para la terapia. Por lo tanto, los pacientes pueden seleccionarse para la terapia basándose en los resultados de la formación de imágenes. La caracterización anatómica, tal como la determinación de los límites precisos de un cáncer, puede lograrse usando técnicas de formación de imágenes convencionales (por ejemplo, exploraciones por TC, exploración MRI/PET, etc.). Dichos métodos *in vivo* métodos pueden llevarse a cabo usando cualquiera de los anticuerpos actualmente divulgados.

Cualquiera de los anticuerpos descritos actualmente también puede usarse para métodos de diagnóstico o monitorización *in vitro*, por ejemplo, usando células o tejido de una muestra del paciente. En algunos aspectos, se usa F9 marcado (o un fragmento de unión $\beta 8$ o una variante madurada por afinidad), ya que puede unir tanto células fijadas como no fijadas.

En algunos aspectos, el anticuerpo de diagnóstico es un fragmento variable monocatenario (scFv). Los anticuerpos intactos (por ejemplo, IgG) pueden usarse para radioinmunoterapia o administración dirigida de agentes terapéuticos porque exhiben una alta captación y retención. En algunos casos, la persistencia en la circulación de mAb intactos

puede resultar en un nivel de fondo alto (Olafsen *et al.* (2012) *Tumour Biol.* 33:669-77; Cai *et al.* (2007) *JNuclMed.* 48:304-10). Los ScFv, normalmente con una masa molecular de ~ 25 kD, se excretan rápidamente por los riñones, pero son monovalentes y pueden tener menor afinidad. Los problemas de monovalencia pueden superarse con modificación por ingeniería genética avanzada de anticuerpos (como se muestra en el presente documento), donde las afinidades pueden mejorarse al intervalo de bajo nM a pM. Estos anticuerpos tienen semividas lo suficientemente cortas como para ser útiles como agentes de formación de imágenes y tienen características de unión adecuadas para la focalización tisular (Cortez-Retamozo *et al.* (2004) *Cancer Res.* 64:2853-7). Como se muestra en el presente documento, los presentes inventores han creado un anticuerpo scFv de muy alta afinidad derivado de 4F1, 6B9, denominado F9, que pueden convertirse en plataformas scFv humanizadas. Estos anticuerpos mejorados no bloquean la función y, por lo tanto, pueden usarse en combinación con un agente terapéutico que se dirige a $\beta\delta$.

Un agente de diagnóstico que comprende un anticuerpo descrito en el presente documento puede incluir cualquier agente de diagnóstico conocido en la técnica, como se proporciona, por ejemplo, en las siguientes referencias: Armstrong *et al.*, *Diagnostic Imaging*, 5ª Ed., Blackwell Publishing (2004); Torchilin, V. P., Ed., *Targeted Delivery of Imaging Agents*, CRC Press (1995); Vallabhajosula, S., *Molecular Imaging: Radiopharmaceuticals for PET and SPECT*, Springer (2009). Las expresiones "agente detectable", "resto detectable", "marcador", "agente de formación de imágenes", y expresiones similares se usan en el presente documento como sinónimos. Un agente de diagnóstico puede detectarse de diversas maneras, incluyendo como un agente que proporciona y/o mejora una señal detectable. Las señales detectables incluyen, pero no se limitan a, señales emisoras de rayos gamma, radioactivas, ecogénicas, ópticas, fluorescentes, de absorción, magnéticas o tomográficas. Las técnicas para formación de imágenes del agente diagnóstico pueden incluir, pero no se limitan a, tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), formación de imágenes mediante resonancia magnética (IRM), formación de imágenes ópticas, tomografía de emisión de positrones (TEP), tomografía computarizada (TC), radiografía, formación de imágenes de rayos gamma, y similares. La PET es particularmente sensible y cuantitativa y, por lo tanto, valiosa para caracterizar los procesos fibróticos *in vivo* (Olafsen *et al.* (2012) *Tumour Biol.* 33:66977; Cai *et al.* (2007) *J NuclMed.* 48:304-10). Esto es útil más allá de un diagnóstico complementario y sería útil en general para diagnosticar, estadificar y seguir clínicamente a los pacientes fibróticos durante cualquier régimen de tratamiento.

Puede incorporarse un radioisótopo a los agentes de diagnóstico descritos en el presente documento y puede incluir radionúclidos que emiten rayos gamma, positrones, partículas beta y alfa y rayos X. Los radionúclidos adecuados incluyen pero no se limitan a ^{225}Ac , ^{72}As , ^{211}At , ^{11}B , ^{128}Ba , ^{212}Bi , ^{75}Br , ^{77}Br , ^{14}C , ^{109}Cd , ^{62}Cu , ^{64}Cu , ^{67}Cu , ^{18}F , ^{67}Ga , ^{68}Ga , ^3H , ^{166}Ho , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I , ^{130}I , ^{131}I , ^{111}In , ^{177}Lu , ^{13}N , ^{15}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{212}Pb , ^{103}Pd , ^{186}Re , ^{188}Re , ^{47}Sc , ^{153}Sm , ^{89}Sr , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{88}Y e ^{90}Y . En determinados aspectos, los agentes radiactivos pueden incluir ^{111}In -DTPA, $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -DTPA, $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -ENPy2, $^{62/64/67}\text{Cu}$ -TETA, $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3$ -IDA y $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{CO})_3$ triaminas (cíclicas o lineales). En otros aspectos, los agentes pueden incluir DOTA y sus diversos análogos con ^{111}In , ^{177}Lu , ^{153}Sm , $^{88/90}\text{Y}$, $^{62/64/67}\text{Cu}$ o $^{67/68}\text{Ga}$. En algunos aspectos, una nanopartícula puede marcarse mediante la incorporación de lípidos unidos a quelatos, tales como DTPA-lípido, como se proporciona en las siguientes referencias: Phillips *et al.*, *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology*, 1(1): 69-83 (2008); Torchilin, V.P. & Weissig, V., Eds. *Liposomes 2ª Ed.* Oxford Univ. Press (2003); Elbayoumi, T.A. & Torchilin, V.P., *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 33:1196-1205 (2006); Mougín-Degraef, M. *et al.*, *Int J. J. Pharmaceutics* 344:110-117 (2007).

En algunos aspectos, un agente de diagnóstico puede incluir quelantes que se unen, por ejemplo, a iones metálicos que se usarán en una diversidad de técnicas de diagnóstico de formación de imágenes. Los quelantes ilustrativos incluyen pero no se limitan a ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido [4-(1,4,8,11-tetraazaciclodec-1-il)metil] benzoico (CPTA), Ácido ciclohexanodiaminotetraacético (CDTA), ácido etilenbis(oxietilennitrilo)tetraacético (EGTA), ácido dietilentriaminapentaacético (DTPA), ácido cítrico, ácido hidroxietilendiaminotriacético (HEDTA), ácido iminodiacético (IDA), ácido trietilentetraaminohexaacético (TTHA), ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetra(metilenfosfónico) (DOTP), ácido 1,4,8,11-tetraazaciclodec-1,4,8,11-tetraacético (TETA), ácido 1,4,7,10-tetraazaciclododecano-1,4,7,10-tetraacético (DOTA), N1,N1'-bis(piridin-2-ilmetil)etano-1,2-diamina (ENPy2) y derivados de los mismos.

En algunos aspectos, el agente de diagnóstico puede estar asociado a un ligando de unión secundario o a una enzima (una etiqueta enzimática) que generará un producto coloreado tras entrar en contacto con un sustrato cromogénico. Los ejemplos de enzimas adecuadas incluyen ureasa, fosfatasa alcalina, hidrógeno peroxidasa (de rábano picante) y glucosa oxidasa. Los ligandos de unión secundarios incluyen, por ejemplo, compuestos de biotina y avidina o estreptavidina como se conoce en la técnica.

En algunos aspectos, los agentes de diagnóstico pueden incluir agentes ópticos tales como agentes fluorescentes, agentes fosforescentes, agentes quimioluminiscentes y similares. Numerosos agentes (por ejemplo, tintes, sondas, marcadores o indicadores) se conocen en la técnica y pueden usarse en la presente invención. (Véanse, por ejemplo, Invitrogen, *The Handbook—A Guide to Fluorescent Probes and Labeling Technologies*, Décima edición (2005)). Los agentes fluorescentes pueden incluir una diversidad de pequeñas moléculas orgánicas y/o inorgánicas o una diversidad de proteínas fluorescentes y derivados de las mismas. Por ejemplo, los agentes fluorescentes pueden incluir pero no se limitan a cianinas, ftalocianinas, porfirinas, indocianinas, rodaminas, fenoxazinas, fenilxantenos, fenotiazinas, fenoselanazinas, fluoresceínas, benzoporfirinas, escuarainas, dipirrol pirimidonas, tetracenos, quinolinas, piracinas, corrinas, croconios, acridonas, fenantridinas, rodaminas, acridinas, antraquinonas, análogos de

calcogenopirilio, clorinas, naftalocianinas, tintes de metina, colorantes de indolenio, compuestos azo, azulenos, azaazulenos, colorantes de trifenilmetano, indoles, benzoindoles, indocarbocianinas, benzoindocarbocianinas y derivados de BODIPY™.

5 Ejemplos

Los siguientes ejemplos se ofrecen para ilustrar, pero no para limitar, la invención reivindicada.

Ejemplo 1. Construcción del anticuerpo compuesto C6D4

Los ratones de inactivación ITGB-8 se inmunizaron con proteína integrina humana alfa V beta 8 recombinante ($\alpha\beta 8$). Se generaron aproximadamente 5000 hibridomas y se analizaron para determinar su capacidad de unirse a $\alpha\beta 8$ en un ensayo de inmunoadsorción enzimática (ELISA). Los resultados se confirmaron mediante tinción celular y el bloqueo de la función se determinó con el uso de un bioensayo del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). Se analizaron anticuerpos bloqueantes contra una forma recombinante de $\alpha\beta 8$ modificada por ingeniería genética para carecer del bucle determinante de especificidad (SDL) del dominio de la cabeza $\beta 8$. A continuación se seleccionaron los anticuerpos que no se unen a esta $\alpha\beta 8$ modificada por ingeniería genética.

A continuación se aislaron los genes variables (V) de ocho hibridomas, se secuenciaron y se descubrió que comprendían siete genes Vh y once Vk que eran únicos pero relacionados. La FIG. 1 y la FIG. 2 proporcionan información de secuencia para los productos de estos genes Vh y Vk. La información de secuencia usa el esquema de numeración de Kabat. Cada gen V se amplificó en condiciones mutagénicas y se construyó una biblioteca de fragmentos variables monocatenarios (scFV) mezclando el ADNc amplificado y usando superposición de corte y empalme. La biblioteca sirvió como plantilla de amplificación usando cebadores diseñados para complementar los vectores dobles Vh y Vh que expresan IgG de conejo. Se identificaron once genes Vh distintos y dieciséis genes Vk distintos después de secuenciar >100 clones aleatorios y se transfectaron en 165 combinaciones diferentes en células 293. Los ocho pares que produjeron los mejores aglutinantes se determinaron mediante tinción celular y análisis FACS, y midiendo la afinidad de unión por las células CHO que expresan $\alpha\beta 8$. Los ocho pares comprendían cada uno un dominio Vh seleccionado de RSDLVH-1, RSDLVH-3 y RSDLVH-16; y un dominio V κ seleccionado de RSDLVK-1, RSDLVK-6, RSDLVK-10 y RSDLVK-13; cuyas secuencias se muestran en la FIG. 1 y FIG. 2.

A continuación estos ocho pares Vh/Vk de IgG de conejo se usaron para crear una nueva biblioteca de visualización de levadura scFV mutagénica que se insertó en un vector de biblioteca de expresión de levadura. Se identificaron dos proteínas de unión de alta afinidad de esta etapa de selección y maduración de afinidad y se designaron clon 29 y clon 44. A continuación se crearon bibliotecas mutagénicas de mutación aleatoria a partir de los genes de los clones 29 y 44, y a partir de estas bibliotecas se seleccionaron y determinaron los clones de mayor afinidad C6 y D4 (FIG. 1 y FIG. 2). Se identificaron mutaciones en las regiones determinantes de complementariedad (CDR) de C6 Vh y D4 V κ , y las dos cadenas se combinaron para crear el anticuerpo compuesto C6D4 (FIG. 1 y FIG. 2).

Ejemplo 2. Caracterización de la afinidad de unión de C6D4

Se usó un ensayo de exclusión cinética (KINEXA®) para medir la afinidad de unión de C6D4. La afinidad como una IgG2a murina se midió como 832 pM. Como IgG recombinante, se descubrió que C6D4 provocaba un bloqueo sustancialmente completo de la activación de TGF- β mediada por $\alpha\beta 8$. Este resultado implica un bloqueo mejor que con B5, un inhibidor alostérico de la activación de TGF- β mediada por $\alpha\beta 8$. (Minagawa, et al, *Sci Trans Med.* 18 de junio de 2014;6(241):241ra79)

También se demostró que C6D4 bloquea la adhesión de las células al TGF- β latente inmovilizado. Se sintetizó un péptido con la secuencia DDHGRGDLGRLK (SEQ ID NO:713), que corresponde al aa 257268 del TGF- $\beta 3$ humano (NP 003230) en un núcleo de 8 lisinas (péptido presentador de antígenos múltiples, BioSyn) y se usó a 1 $\mu\text{g/ml}$ para recubrir una placa ELISA de 96 pocillos. Una forma secretada truncada de $\alpha\beta 8$ que se fusionó en el marco a la fosfatasa alcalina (Gline SE, et al. *J Biol Chem.* 24 de diciembre de 2004; 279(52):54567-72) se añadió con Mab en las concentraciones indicadas. Los resultados (FIG. 19) muestran la superioridad de C6D4 sobre B5 y la mejora de C6D4 en comparación con el Clon 1302. La tabla muestra los valores de CI50 en $\mu\text{g/ml}$.

Además, se sintetizó un péptido con la secuencia DDHGRGDLGRLK (SEQ ID NO:713), que corresponde al aa 257-268 del TGF- $\beta 3$ humano (NP 003230) en un núcleo de 8 lisinas (péptido presentador de antígenos múltiples, BioSyn) y se usó a 0,51 $\mu\text{g/ml}$ para recubrir una placa ELISA de 96 pocillos. Se permitió que las células CHO lec transfectadas de forma estable con $\alpha\beta 8$ se unieran a los pocillos recubiertos de péptidos durante 30 minutos a TA. Las células no unidas se lavaron con PBS. Se añadió el Mab C6D4 en las concentraciones indicadas. Los resultados se presentaron como células teñidas detectadas después de la tinción con violeta cristal (DO590). Los resultados (FIG. 20) muestran que C6D4 bloquea casi por completo la adhesión celular al péptido.

Ejemplo 3. Caracterización de la estructura de unión de C6D4

La comprensión actual de la estructura de la integrina se enfrenta al obstáculo de tener que conciliar dos visiones

5 polaramente opuestas de la conformación de la integrina. Un grupo propone que las integrinas están siempre dobladas. La otra cree que las integrinas deben sufrir un cambio conformacional significativo, de una conformación doblada a una conformación extendida, tras la activación, abriendo las "cabezas" de las integrinas para que sean completamente funcionales. Este modelo de extensión de la integrina propone uno de los mayores reordenamientos estructurales terciarios y cuaternarios en biología.

10 La prueba de tales extremos conformacionales se ha visto obstaculizada por compromisos y deficiencias asociadas a técnicas usadas rutinariamente en biología estructural. La cristalografía tradicional produce estructuras cristalinas con resolución atómica, pero depende de las conformaciones y las condiciones en que se pueden formar los cristales. En el caso de las integrinas, solo se han observado conformaciones compactas cerradas mediante cristalografía. Como alternativa, la cromatografía de exclusión por tamaño (SEC) de integrinas en condiciones de activación ha demostrado grandes cambios de tamaño consistentes con la extensión de la integrina. Estos cambios en la conformación se han visualizado directamente mediante estudios de microscopía electrónica (EM) con tinción negativa pero a baja resolución. Por lo tanto, los detalles atómicos de la unión del ligando de la integrina y el mecanismo de activación de la integrina siguen sin resolverse.

15 La microscopía crioelectrónica de partículas individuales (crioEM) puede usarse para determinar la estructura de macromoléculas biológicas sin cristales, ofreciendo de esta manera una alternativa que sortea los obstáculos de la cristalización de las integrinas en la forma extendida. Los recientes desarrollos de hardware y software demuestran que la crioEM de partículas individuales tiene el poder de proporcionar una comprensión estructural a nivel atómico de moléculas que tradicionalmente son difíciles de estudiar. Debido a que la crioEM de partículas individuales no requiere la formación de cristales y permite el examen en las conformaciones funcionales nativas no afectadas por las fuerzas de empaquetamiento de cristales o tampones de cristalización con alto contenido de sal, este método es especialmente adecuado para comprender estructuras de proteínas o complejos integrina-ligando o integrina-Fab que son difíciles de cristalizar. En este caso, los presentes inventores han usado crioEM de partículas individuales para abordar algunos de los mayores misterios de la biología estructural, los mecanismos estructurales de la activación de la integrina y, a la inversa, el mecanismo de acción de los inhibidores de la integrina.

20 Las estructuras cristalinas publicadas previamente del péptido latente TGF- β arginina-glicina-ácido aspártico (RGD) de $\alpha v\beta 6$ muestran el posicionamiento del TGF- β RGD en el bolsillo de unión de $\alpha v\beta 6$, así como el posicionamiento de R del RGD de TGF- β próximo a la cabeza αv . La microscopía crioelectrónica de la nueva estructura del anticuerpo compuesto C6D4 ha producido ahora una estructura con una resolución de ~4-5 angstroms del Fab C6D4 que se une a $\alpha v\beta 8$. Para generar las estructuras de $\alpha v\beta 8$ en complejo con C6D4, los complejos Fab $\alpha v\beta 8$ y C6D4 recombinantes purificados se aislaron mediante cromatografía de exclusión por tamaño y a continuación se congelaron por inmersión en rejillas en nitrógeno líquido. Se seleccionaron imágenes de ~61.000 partículas individuales capturadas por microscopía electrónica para producir un mapa de densidad electrónica 3D que se usó para construir un modelo de $\alpha v\beta 8$ en complejo con Fab C6D4 usando entradas existentes del Banco de Datos de Proteínas (PDB) para la integrina $\alpha v\beta 3$, $\alpha 11\beta 3$ y Fab con CDR similares.

30 Las FIG. 13A y 13B presentan resultados de crioEM que muestran la unión del Fab C6D4 a la integrina $\alpha v\beta 8$ en el dominio de cabeza. Las FIG. 13A y 13B ilustran esta unión entre C6D4 y $\alpha v\beta 8$ con más detalle. De la huella del anticuerpo C6D4 de la FIG. 6, puede observarse que C6D4 se une principalmente al bucle SDL de $\beta 8$, estableciendo contactos adicionales con otras estructuras secundarias en las hélices $\beta 8 \alpha 1$ y $\alpha 2$ y en la cabeza de αv . En conjunto, estos componentes de la configuración de unión dan como resultado la oclusión casi completa del bolsillo de unión del ligando. Los restos de las hélices $\beta 8 \alpha 1$ y $\alpha 2$ y la cabeza αv que interactúan directamente con C6D4 se detallan con más detalle en la FIG. 7.

35 La estructura dilucidada muestra que el dominio CDR1 del D4 VI se une cerca del sitio de contacto del R de RGD en la estructura cristalina $\alpha v\beta 6$ -RGD publicada previamente. Debido a que la subunidad αv es compartida tanto por $\alpha v\beta 8$ como por $\alpha v\beta 6$, este descubrimiento sugiere que el bucle CDR1 de D4 VI está ubicado de manera óptima para inhibir estéricamente la unión del R de RGD del TGF- β latente a $\alpha v\beta 8$. En el otro lado del SDL hay un bolsillo de unión hidrófobo que tiene una L que sigue inmediatamente al RGD, formando un péptido RGD β L. Se ha demostrado que este bolsillo hidrófobo es esencial como sitio de unión secundario para la unión del péptido RGD TGF- β latente a $\alpha v\beta 8$. Véase, por ejemplo, Shi M, *et al.*, *Nature* 474(7351):343-9 (2011). También se ha demostrado que L o RGD β L es esencial para la unión del péptido RGD TGF- β latente a $\alpha v\beta 8$. (Véase, por ejemplo, Ozawa, A, *et al. J Biol Chem.* 291(22): 11551-65 (2016). Ahora se ha demostrado que el bucle CDR3 de C6 Vh se une de tal manera que cubre sustancialmente el bolsillo de unión hidrófobo ubicado en el dominio de la cabeza de la subunidad $\beta 8$. Adicionalmente, se descubrió que C6D4 interactuaba ampliamente con el SDL de $\beta 8$. La FIG. 8 ilustra la superposición del epítipo C6D4 con el bolsillo de unión del ligando de la integrina $\alpha v\beta 8$, mostrando cómo puede prevenir la asociación de la integrina con TGF- β latente y, por tanto, la activación de TGF- β latente. De forma importante, se cree que todos los restos de contacto con C6D4 se conservan en $\alpha v\beta 8$ en todas las especies de mamíferos. Esto es a diferencia del inhibidor alostérico B5, que solo reacciona significativamente contra $\alpha v\beta 8$ humana.

65 **Ejemplo 4. Modelado de los efectos de C6D4 en la supervivencia del cáncer de pulmón**

Los modelos singénicos para el estudio del cáncer de pulmón son muy limitados. El modelo de carcinoma de pulmón

de Lewis (LLC) es el único modelo de cáncer de pulmón singénico reproducible que se usa ampliamente en la actualidad. LLC es una línea celular establecida a partir del pulmón de un ratón C57BL portador de un carcinoma pulmonar de Lewis primario. Esta línea es altamente tumorigénica y se usa para modelar la metástasis pulmonar que resulta después de la resección del tumor primario. De este modo el modelo imita fielmente el escenario clínico. Es un modelo útil para evaluar la eficacia de los agentes quimioterapéuticos *in vivo*. Una ventaja del modelo LLC es que las células tumorales son inmunológicamente compatibles, a diferencia de las cepas inmunodeficientes usadas en la mayoría de los otros modelos de xenoinjerto. El modelo LLC se usó como modelo preclínico para evaluar la vinorelbina antes de su uso en ensayos clínicos. La línea celular LLC se inyecta por vía subcutánea en el tejido subcutáneo de ratones C57B6 y, en dos semanas, los tumores primarios alcanzan tamaños reproducibles de 10 mm. Después de la resección del tumor primario, la metástasis pulmonar aparece en 2-4 semanas. Los criterios de valoración principales de este modelo son la pérdida de peso y el número de metástasis pulmonares.

La FIG. 9 presenta resultados que indican que C6D4 aumenta la supervivencia en el modelo LLC. Los ratones recibieron inyecciones intraperitoneales de IgG2a murina C6D4 o de control de isotipo SV5 (7 mg/kg) en el momento de la extirpación del tumor primario (día 0) y a continuación una vez por semana hasta que la pérdida de peso excedió el 20 %. Los resultados positivos indican la primera demostración de un anticuerpo anti- $\beta 8$ que inhibe la metástasis del cáncer de pulmón. El hecho de que C6D4 inhiba la metástasis del cáncer de pulmón en este modelo indica su potencial como tratamiento para prevenir la metástasis del cáncer de pulmón. Debido a que el mecanismo de este anticuerpo en el cáncer probablemente implica inhibir la función o el desarrollo de células Treg inmunosupresoras, C6D4 puede tener amplias aplicaciones en cualquier número de cánceres donde los linfocitos Treg desempeñan un papel inmunosupresor.

La FIG. 28 proporciona un esquema del modelo LLC usado en el presente documento para evaluar la metástasis pulmonar. La línea de células tumorales LLC es singénica con la cepa hospedadora C57B/6. Esta línea celular no expresa las integrinas $\alpha\beta 8$ o $\alpha\beta 8$. La línea celular LLC.1 se ha pasado a través de ratones una vez y volvió a crecer a partir de metástasis pulmonar. Después de dos semanas, las células LLC.1 de tumor inyectado subcutáneamente (1×10^6) forman nódulos tumorales grandes (~1 cm). Los tumores se extirpan quirúrgicamente y cuando los animales pierden el 20 % de su peso corporal se les practica la eutanasia.

El experimento de metástasis pulmonar del modelo LLC descrito en el párrafo anterior se repitió once (11) veces y se encontró que los resultados en cada uno de los once experimentos eran similares (datos no mostrados). Las FIG. 29A y 29B presentan datos del undécimo experimento que indica que C6D4 aumenta la supervivencia en el modelo LLC. En cada caso, los ratones recibieron inyecciones intraperitoneales de IgG2a murina C6D4 o de control de isotipo SV5 (7 mg/kg) en el momento de la extirpación del tumor primario (día 0) y a continuación una vez por semana hasta que la pérdida de peso excedió el 20 %. Los resultados indican que el anticuerpo anti- $\beta 8$ (C6D4) inhibe la metástasis del cáncer de pulmón. Las curvas de supervivencia en la FIG. 29A representan ratones sacrificados por razones de recidiva local o pérdida de peso. En la FIG. 29B, se excluyen los animales eliminados por recidiva local. En la autopsia, todos los animales con pérdida de peso del 20 % tienen implantes metastásicos en los pulmones. Los anticuerpos C6D4 se inyectaron durante hasta 90 días en los animales supervivientes. De forma interesante, el examen *post mortem* no reveló ninguna respuesta inflamatoria anormal en los tejidos examinados. El hecho de que C6D4 inhiba la metástasis del cáncer de pulmón en este modelo indica su potencial como tratamiento para prevenir la metástasis del cáncer de pulmón. Debido a que el mecanismo de este anticuerpo en el cáncer probablemente implica inhibir la función o el desarrollo de células Treg inmunosupresoras, C6D4 puede tener amplias aplicaciones en cualquier número de cánceres donde los linfocitos Treg desempeñan un papel inmunosupresor.

También se evaluó el efecto de C6D4 con respecto al crecimiento del tumor y la respuesta inmunitaria del tumor. A partir de los tumores primarios LLC.1 resecaados en ratones que recibieron dos inyecciones de control de isotipo (B5, que solo reacciona de forma cruzada con $\beta 8$ humano y no de ratón) o C6D4 (que reacciona de forma cruzada con ratón y ser humano), se registraron los pesos de los tumores primarios y se midieron las dimensiones. Los tumores se desagregaron enzimáticamente y las células inmunitarias se aislaron y se contaron. Se realizó citometría de flujo y las células inmunitarias infiltrantes del tumor se separaron de las células tumorales mediante centrifugación en gradiente de Percoll. Las FIG. 30A-F son uno de los tres experimentos con resultados similares (los datos restantes no se muestran). En cada experimento, n era mayor que, o igual a, 10 en cada grupo de prueba.

Ejemplo 5. Efectos de C6D4 en la enfermedad metastásica usando un modelo de enfermedad de melanoma

En este trabajo se probó un modelo para el estudio de la metástasis que usó la línea de células tumorales B16-F10. La línea de células tumorales altamente metastásicas B16-F10 es singénica con la cepa hospedadora C57B/6. Esta línea no expresa las integrinas $\alpha\beta 8$ o $\alpha\beta 8$. La línea celular B16-F10 se transfectó con ITGb8 murino y después de la selección en G418 y dos rondas de clasificación, se identificó un grupo de células con alta expresión de $\alpha\beta 8$. Cuando se inyecta por vía intravenosa a través de la vena de la cola, las metástasis pulmonares visibles aparecieron al cabo de 14 días. Un esquema del modelo de melanoma de enfermedad metastásica descrito en este párrafo se proporciona en la FIG. 31. Después de tres inyecciones (i.p.) de control de isotipo (SV5) o C6D4, ambas a 7 mg/kg, en los días 0, 7 y 14, los ratones se sacrificaron en el día 18. La FIG. 34A muestra fotografías de pulmones representativos en vistas anterior y posterior; se contaron las metástasis pulmonares visibles y se evaluó la superficie pulmonar total afectada por metástasis. La FIG. 34B muestra el número total de metástasis y la FIG. 34C muestra el

porcentaje de la superficie pulmonar total implicada en el melanoma metastásico.

Ejemplo 6. Modelado de los efectos de C6D4 sobre la infección por hepatitis B y el pronóstico de la enfermedad

5 Debido a que el virus de la hepatitis B (VHB) no infecta a los ratones, la investigación se ha centrado tradicionalmente en el uso de modelos de ratones transgénicos y de inactivación para estudiar la inmunidad al VHB. En este modelo, los antígenos víricos en el hígado están expuestos a un sistema inmunitario que no es inmunológicamente tolerante y que no ha estado expuesto previamente al VHB. La meta es imitar los eventos inmunológicos que normalmente se producirían durante la infección primaria por VHB. Además, este modelo permite manipular el sistema inmunológico que está expuesto al virus, para poder identificar y diseccionar las células, citocinas y quimiocinas que contribuyen a la hepatitis crónica o a la resolución de la enfermedad.

15 Para generar el modelo, el sistema inmunológico residente (tolerado) de los ratones transgénicos VHB se destruye mediante el retrocruzamiento con cepas inmunodeficientes (Mombaerts *et al.* (1992) *Nature* 360:225 and Mombaerts *et al.* (1992) *Cell* 68:869). Esta estrategia de crianza genera animales que expresan altos niveles de antígeno vírico (HBV-Env) o virus (HBV-replicación) en el hígado, en ausencia de un sistema inmunitario tolerante (Baron *et al.* (2002) *Immunity* 16:583). En estos ratones, los esplenocitos singénicos ingenuos al VHB (el equivalente a un bazo completo) se transfieren desde ratones de tipo silvestre para reconstituir el sistema inmunológico, imitar el punto de infección primaria y probar la importancia de los mediadores celulares y solubles en la patogénesis del VHB. El seguimiento cuidadoso de las respuestas inmunitarias y los resultados patológicos ha revelado la utilidad de este modelo para imitar o modificar la infección aguda y crónica por VHB (Publicover *et al.* (2011) *J. Clin. Investigation* 2011:1154 y Publicover *et al.* (2011) *J. Clin. Investigation* 123:3728). De esta manera, el modelo de ratón proporciona un sistema experimental para examinar la reversibilidad de la preparación inmunitaria alterada que facilita la persistencia del VHB y para probar terapias inmunomoduladoras.

25 Los resultados mostrados en la FIG. 10 indican que C6D4 induce la eliminación del virus VHB en el modelo de ratón con infección crónica sin provocar hepatitis. En la figura, el antígeno de superficie HepB (HBSag) es un sustituto del VHB intacto. La eliminación de HBSag es un marcador de la eliminación del VHB. ALT es la enzima hepática que se monitoriza para medir la inflamación y el daño hepático. El intervalo normal de ALT en ratones es de 15-40. Los datos muestran que el anticuerpo C6D4 promovió la eliminación de HBSag en tres de los cuatro ratones modelo con VHB crónico.

Ejemplo 7. Construcción y caracterización del anticuerpo compuesto 4F1F9

35 Se creó una biblioteca scFV de visualización de levadura usando genes V de los clones de hibridoma 6B9 y 4F1, se seleccionó un nuevo clon 6B9.1 de esta biblioteca, a continuación se creó otra biblioteca scFV de visualización de levadura usando el gen V de 6B9.1 y mutagénesis aleatoria, se caracterizaron dieciséis variantes maduras por afinidad de esta segunda biblioteca en términos de afinidad de unión y dos clones C4 y D10 se transformaron en formato IgG de conejo, ambos reaccionan débilmente con $\beta 8$ humana en tejido fijado con formalina embebido en parafina. A continuación se creó una tercera biblioteca scFV mutagénica a partir de las regiones variables de estos dos anticuerpos y se insertó en un vector de visualización de fagos y se mostró como scFv en la superficie del fago (FIG. 11A-B). La biblioteca de fagos inducidos se comparó con $\alpha\beta 8$ humana inmovilizada embebida en parafina. Se llevaron a cabo múltiples rondas de selección y se caracterizaron quince clones de fagos en detalle antes de seleccionar el clon final F9 (FIG. 11 A-B) y transformarlo en formato IgG para su caracterización *in vitro*.

45 Se descubrió que el clon F9 en formato IgG funciona de manera eficiente en tejidos fijados con formalina embebidos en parafina. El clon puede ser adecuado para su uso como diagnóstico complementario, por ejemplo, para determinar tumores que expresan $\alpha\beta 8$ o infiltrados por las células inmunitarias que expresan $\alpha\beta 8$ (es decir, células dendríticas, linfocitos Treg), como un reactivo de bioformación de imágenes para medir la captación tumoral específica de $\beta 8$ y para fundamentar decisiones de tratamiento con C6D4. El anticuerpo F9 también puede usarse para detectar $\alpha\beta 8$ en muestras de lisado de tejido o líquido mediante ELISA.

Ejemplo 8. Métodos para inhibir y/o tratar la patogenicidad de *H. Pylori*

55 La bacteria *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infecta el estómago de aproximadamente la mitad de la población mundial y está asociada a la enfermedad de úlcera péptica, carcinoma gástrico y linfoma gástrico (MALToma). La patogenicidad de *Helicobacter pylori* está vinculada a un sistema de secreción de tipo IV y a la isla de patogenicidad genética asociada a la citotoxicidad cagPAI. Las proteínas cagPAI se transcriben a partir de un tramo de 40 kb del ADN de *H. pylori* que codifica ~31 genes de los cuales uno, cagL, contiene un motivo de unión a la integrina RGD. Se cree que este motivo RGD actúa como un receptor para las integrinas de tal manera que el pilus de *H. pylori* puede interactuar con las células epiteliales gástricas y a continuación penetrar la membrana celular y la toxina oncogénica cagA puede inyectarse en la célula (véanse Kwok, et al., *Nature*, 2007449, 862-866 y Barden, et al, *Journal of Molecular Biology*, 2015, 427 (6) Parte B, 1304-1315). Los presentes inventores han usado el clon anti- $\beta 8$ F9 para teñir biopsias de estómago humano y han descubierto que la integrina $\alpha\beta 8$ se expresa por las células epiteliales de las criptas gástricas y esta expresión aumenta en pacientes con gastritis crónica activa debido a la infección por *H. pylori* (véanse la FIG. 21 y 22). El ectodominio de las integrinas $\alpha\beta 6$ y $\alpha\beta 8$, pero no otras integrinas que se unen a RGD ($\alpha\beta 1$, $\alpha\beta 3$, $\alpha\beta 5$

y $\alpha 5\beta 1$) ha demostrado que se unen preferentemente a CagL a través de un mecanismo dependiente de RGD (véase Barden, et al., *Gastroenterology*, 2010, 138(3). Anteriormente, se pensaba que la integrina $\alpha 5\beta 1$ era el principal receptor de CagL en las células epiteliales gástricas (véase Kwok, et al., *Nature*, 2007, 449 (7164):862-6. Los presentes inventores han descubierto que las integrinas $\alpha \nu \beta 6$ y $\alpha \nu \beta 8$ se unen con una eficiencia similar a CagL mientras que la integrina $\alpha \nu \beta 3$ no se une a CagL (véase la FIG. 23). La unión mediada por $\alpha \nu \beta 8$ a CagL puede bloquearse eficientemente por C6D4 (véase la FIG. 24). La integrina $\alpha \nu \beta 8$ también media la fuerte adhesión celular a CagL (véase la Fig. 25) y CagL puede competir por la adhesión celular mediada por $\alpha \nu \beta 8$ al péptido RGD de TGF- $\beta 3$, lo que indica que $\alpha \nu \beta 8$ se une al sitio RGD de CagL (véase la FIG. 26). C6D4 puede bloquear eficazmente la adhesión celular a CagL (véase la FIG. 27).

El bloqueo de la unión mediada por $\alpha \nu \beta 8$ de CagL con C6D4 o sus derivados (es decir, IgA, monomérica o dimérica) puede usarse como método para inhibir la patogenicidad de *H. Pylori*. (es decir, enfermedad ulcerosa péptica, carcinoma gástrico o MALToma) al bloquear la entrada de la toxina oncogénica CagA. Además, C6D4 podría brindar protección contra la propia *H. Pylori* o contra sus efectos oncogénicos y tóxicos indirectos al inhibir la función de Treg y aumentar la inmunidad más efectiva contra *H. Pylori*, carcinoma gástrico y MALToma. Estos efectos pueden predecirse a partir de los descubrimientos en modelos murinos donde se ha demostrado que el escape inmunológico de *H. Pylori* está mediado por la desviación de Treg inducida por células dendríticas y la supresión de Th17 (véase Kao, et al., *Gastroenterology*, 2010 138(3): 1046-54). Debido a que se ha demostrado que la activación de TGF- β mediada por la integrina $\alpha \nu \beta 8$ es necesaria para el desarrollo y la función de los Treg (véase Worthington, et al., *Immunity*, 2015, Volumen 42, Artículo 5, p. 903-915), inhibir la activación de TGF- β mediada por $\alpha \nu \beta 8$ usando C6D4 o sus derivados protegerá contra los efectos oncogénicos de la infección por *H. Pylori* al mejorar la inmunidad a la propia *H. pylori* mientras aumenta simultáneamente la inmunidad antitumoral. Otro posible mecanismo por el cual el bloqueo de la activación de TGF- β mediada por $\alpha \nu \beta 8$ con C6D4 o sus derivados podría bloquear la función de los Treg es inhibiendo la migración de Treg a la mucosa gástrica infectada por *H. Pylori*. La quimiocina CCL20 es una potente quimiocina para los linfocitos Treg y las células dendríticas, que se requieren para la diferenciación de Treg y la activación de TGF- β mediada por $\alpha \nu \beta 8$ proporciona una importante contribución a la producción y función de CCL20 (véase Cook, et al, *Gut* (2014), 63(10): 1550-9; Brand, et al, *J Biol Chem*, 2015, 290(23): 14717-28, Hashimoto, et al, *J Immunol* 195(3): 118290.). Por lo tanto, tratar a pacientes con C6D4 u otro anticuerpo anti- $\alpha \nu \beta 8$ solo, en combinación con anticuerpos contra otras integrinas de unión a CagL ($\alpha 5\beta 1$, Act-1 o $\alpha \nu \beta 6$, 3G9) o en combinación con la terapia convencional contra *H. Pylori* (es decir, sales de bismuto, inhibidores de la bomba de protones, macrólidos, amoxicilina, metronidazol) tratarían no sólo el mecanismo patogénico de *H. Pylori* sino que mejorarían la inmunidad para eliminar más eficientemente *H. Pylori*, mientras que al mismo tiempo protege y/o trata las complicaciones neoplásicas malignas de la infección crónica por *H. pylori*.

Ejemplo 9. Construcción del anticuerpo humanizado compuesto C6D4

La FIG. 46, la FIG. 50 y la FIG. 51, muestran la alineación de secuencias de diversos clones humanizados C6D4. Las FIG. 50 y 51 también proporcionan secuencias consenso de aminoácidos de cadena pesada y cadena ligera para los clones humanizados relacionados con C6D4. La humanización del anticuerpo C6D4 se centró en la región del marco del dominio V de la cadena pesada y ligera. El proceso de humanización se realizó para incluir tres criterios:

- (1) La versión humanizada del anticuerpo (HuC6D4) debería tener una afinidad y especificidad similares o mejoradas para $\alpha \nu \beta 8$ que la versión murina C6D4;
- (2) El aminoácido final en la región del marco del anticuerpo HuC6D4 debe ser lo más cercano posible a la región del marco del anticuerpo traducida de la versión de la línea germinal humana que se seleccionó como la familia de genes diana (VH1/VK3);
- (3) Los niveles de producción de la versión humanizada final (HuC6D4) en IgG u otro formato deberían ser escalables para su aplicación en la industria.

Los presentes inventores diseñaron una posible versión humanizada principal del C6D4 murino basada en la línea germinal elegida del anticuerpo humano (VH1/VK3), y el algoritmo de humanización desarrollado en UCSF, y otra información publicada para el desarrollo de fármacos de anticuerpos humanos, con principal consideración en la estructura general de IgG, interfaz VH/VL, empaquetamiento de plegamiento de IgG, accesibilidad de la superficie, zona de impacto de vernier, puntos críticos de humanización y otros factores de riesgo.

Estas versiones principales diseñadas se sintetizaron y expresaron como scFv mediante visualización de levadura. La Kd medida mostró una disminución aproximada de 2 veces con respecto al scFv C6D4 murino original.

A continuación, se creó una biblioteca de visualización de scFv de levadura basada en mutaciones aleatorias usando la versión principal humanizada como punto de partida y se realizó una clasificación FACS para seleccionar los mejores aglutinantes para $\alpha \nu \beta$ de la biblioteca de levadura mostrada. Tres candidatos mutantes (C6D4-RGD1, C6D4-RGD2 y C6D4-RGD3) se eligieron para realizar más pruebas en formato IgG (véanse, por ejemplo, la FIG. 38C y la FIG. 39).

Ejemplo 10. Caracterización de la afinidad de unión de C6D4 humanizado y CD64-RGD3

En la FIG. 39 se muestran experimentos de tinción de la superficie celular de C6Vh expresado con mutantes RGD1,

RGD2 o RGD3 (como se describe en el Ejemplo 8) como IgG de conejo. La unión a células Cho humanas que expresan $\alpha\beta 8$ se expresó como un porcentaje de unión de C6D4. Los resultados muestran que el mutante RGD3 tiene una unión relativa sustancialmente mayor a $\alpha\beta 8$ en comparación con C6D4 de tipo silvestre, mutante RGD1 o mutante RDG2.

5 La FIG. 40 muestra experimentos de tinción de la superficie celular de C6Vh expresado con D4 Vk o mutantes RGD1, RGD2 o RGD3 (como se describe en el Ejemplo 8) como IgG de conejo. Se muestra la unión a células Cho que expresan $\alpha\beta 8$ humana o células SW480 que expresan $\alpha\beta 6$. La unión relativa se define como la tinción comparada con la tinción de células Cho o SW480 no transfectadas. Los resultados muestran que el mutante C6D4-RGD3 tiene
10 una unión relativa sustancialmente mayor a $\alpha\beta 8$ en comparación con C6D4 de tipo silvestre, mutante RGD1 o mutante RDG2.

Se muestra en la FIG. 41 un experimento de unión de C6Vh expresado con D4 Vk o mutantes RGD1, RGD2 o RGD3 (como se describe en el Ejemplo 8) como IgG de conejo para diversas integrinas av-. Las integrinas $\alpha\beta 1$, $\alpha\beta 3$, $\alpha\beta 5$, $\alpha\beta 8$ y $\alpha\beta 8$ se adquirieron en R&D systems. Todas las integrinas se recubrieron en placas ELISA a 2 mg/ml, e
15 bloquearon con BSA y se permitió que los anticuerpos se unieran. Se detectó la unión de C6D4 y RGD3 con anti-HRP de conejo. Los resultados mostrados son en relación con los pocillos de control recubiertos con anti-av (clon 8B8) donde se detectaron integrinas av con otro anticuerpo av que reconoce un epitopo no superpuesto (L230-biotina), seguido de SA-HRP. Los resultados muestran que el mutante RGD3 tiene una unión sustancialmente mayor a $\alpha\beta 8$,
20 mientras que C6D4 tiene una mayor unión relativa a $\alpha\beta 8$.

También se demostró que C6D4 y C6D4-RGD3 se unen ávidamente a $\alpha\beta 8$. C6D4 o C6D4-RGD3 humanizado (los Marcos y CHI son humanos; la bisagra y CH2-3 son de ratón) se inmovilizaron en placas ELISA en las concentraciones
25 indicadas. Como un control negativo, algunos pocillos se recubrieron con anti-SV5 en las mismas concentraciones. Los sitios de unión no específicos se bloquearon con BSA. Se añadió el ectodominio $\alpha\beta 8$ recombinante (0,5 ug/ml) a cada pocillo y, después de la unión y el lavado en tampón de unión (Ca^{++} y Mg^{++} 1 mM), el $\alpha\beta 8$ unido se detectó con anti- αv biotinilado (8b8) y se detectó con SA-HRP. Los resultados de este experimento se muestran como unión específica (menos el control SV5) (FIG. 47). Los resultados muestran que C6D4 y C6D4-RGD3 superan a los anticuerpos murinos C6D4 y C6D4-RGD3 al unirse ávidamente a $\alpha\beta 8$.

30 **Ejemplo 11. Caracterización de la estructura de unión humanizada de C6D4-RGD3**

Como se establece en el Ejemplo 3, pueden usarse modelados y mapas de CrioEM para proporcionar información estructural con respecto a la unión de anticuerpos. La FIG. 48 presenta un mapa de la unión de RGD3 al bolsillo del
35 ligando de $\alpha\beta 8$. El mapa deriva de C6D4 en complejo con $\alpha\beta 8$ y se compara con C6D4-RGD3 en complejo con $\alpha\beta 8$. El mapa de densidad comparado con la cabeza de $\alpha\beta 8$ en complejo con LTGF β 1 muestra la similitud de la posición de los restos RGD de LTGF β 1 con los restos RGD de C6D4-RGD3. El cable magenta representa el mapa de densidad RGD3+ $\alpha\beta 8$, El negro representa el mapa de densidad C6D4+ $\alpha\beta 8$; El oro representa C6D4 Fab; El verde representa la subunidad αv ; El azul representa la subunidad $\beta 8$.

40 La FIG. 49 es un mapa crioEM que muestra que el bucle CDR Vk1 de C6D4-RGD3 ocupa el bolsillo de unión del ligando de $\alpha\beta 8$. En este caso, los modelos de Fab- $\alpha\beta 8$ de C6D4 (FIG. 49A) se comparan con el mapa RGD3- $\alpha\beta 8$ (FIG. 49B), o en superposición (FIG. 49C), basándose en mapas de densidad derivados de crioEM. Se usó el Fab anti- αv 11D12V2 para aumentar la masa molecular del complejo y ayudar en la orientación de las partículas. Los
45 resultados muestran que los complejos C6D4 y C6D4-RGD3 poseen un posicionamiento muy similar.

Ejemplo 12. Caracterización de mutantes D4-RGD3 con diferentes longitudes de bucle de RGD y secuencia flanqueante de Pro-TGF-beta 3

50 Hay una hélice alfa anfipática que sigue la secuencia R-G-D de Latente-TGF-beta1 y Latente-TGF-beta3. De las 3 versiones modificadas por ingeniería genética (RGD1, RGD2, RGD3) de D4 solo RGD3 contenía la hélice anfipática. Por lo tanto, los presentes inventores modificaron por ingeniería genética diversos bucles que contenían porciones de RGD y secuencias flanqueantes de Pro-TGF-beta 3 para determinar si la longitud del bucle alteraba la afinidad, la especificidad o la producción de cada clon. Debido a que el Vh no se alteró, los presentes inventores clonaron todas
55 las nuevas construcciones en la región CDRL1 del vector de expresión de IgG murino C6D4 y transfectaron los diversos nuevos mutantes D4-RGD3 en células 293. Después de 10 días, la expresión de proteínas se comparó usando un ELISA de IgG murina (que se muestra como niveles de expresión relativos en la Tabla que se proporciona a continuación). Las integrinas $\alpha\beta 1$, $\alpha\beta 3$, $\alpha\beta 5$, $\alpha\beta 8$ o $\alpha\beta 8$ (R&D systems) se recubrieron sobre placas ELISA Immulon 4HBX (Thermo Scientific) durante 1 hora a temperatura ambiente seguido de un bloqueo con una solución de seroalbúmina bovina al 5 % (Sigma-Aldrich) durante toda la noche a 4 °C. Se aplicaron sobrenadantes con diversos anticuerpos mutantes RGD3 a diluciones 1/10 en los pocillos durante 1 hora a temperatura ambiente. Los anticuerpos unidos a las integrinas se detectaron con un anticuerpo anti-IgG-HRP de ratón (GE Healthcare) y se revelaron con el sustrato TMB (Pierce). La unión se cuantificó por intensidad como 0-4 (representando 0 ninguna unión aparente; representando 4 unión robusta) y los resultados se normalizaron a la expresión. Como puede verse en los datos
60 proporcionados en la tabla a continuación, los diferentes intercambios de CDR_{L1} en Vk D4 muestran especificidades de unión distintas. Como resultado, los presentes inventores identificaron varios mutantes con especificidades de unión

bi-específicas (por ejemplo, RGD3-2 y RGD3-3) o triespecíficas (por ejemplo, RGD3-7 y RGD3-8).

Intercambio de dominio CDR _{L1} Vk insertado en D4	Vector de IgG H+L murino		ELISA de IgG Nivel de expresión	Unión a integrinas humanas recombinantes				
	Vh	Vk		αvβ1	αvβ3	αvβ5	αvβ6	αvβ8
KSSQSLNRSRKNYLA (SEQ ID NO: 572)	C6	D4	4	0	0	0	0	4
KSSQSLNLSRGRDLGNALA (SEQ ID NO: 574)	C6	RGD2	4	0	0	0	0	2
KSSQSLGRGDLGRLKKQKDHNA (SEQ ID NO: 576)	C6	RGD3-1	3	0	0	0	4	1
KSSQSLGRGDLGRLKKQKDNALA (SEQ ID NO: 577)	C6	RGD3-2	3	0	0	0	4	4
KSSQSLGRGDLGRLKKQKNALA (SEQ ID NO: 578)	C6	RGD3-3	3	0	0	0	4	4
KSSQSLGRGDLGRLKKQNALA (SEQ ID NO: 579)	C6	RGD3-4	3	0	0	0	4	4
KSSQSLGRGDLGRLKKNALA (SEQ ID NO: 575)	C6	RGD3	3	0	0	0	4	4
KSSQSLGRGDLGRLKNALA (SEQ ID NO: 580)	C6	RGD3-6	3	0	0	0	4	4
KSSQSLGRGDLGRLNALA (SEQ ID NO: 581)	C6	RGD3-7	3	0	4	0	2	2
KSSQSLGRGDLGRNALA (SEQ ID NO: 582)	C6	RGD3-8	3	0	3	0	3	3
KSSQSLGRGDLGNALA (SEQ ID NO: 573)	C6	RGD1	2	0	0	0	0	1
KSSQSLGRGDLGRLKKQKDDH (SEQ ID NO: 583)	C6	RGD3-9	1	0	0	0	3	0
KSSQSLGRGDLGRLKKQKDH (SEQ ID NO: 584)	C6	RGD3-10	2	0	0	0	1	0
KSSQSLGRGDLGRLKKQKD (SEQ ID NO: 585)	C6	RGD3-11	2	0	0	0	2	1
KSSQSLGRGDLGRLKKQK (SEQ ID NO: 586)	C6	RGD3-12	2	0	1	0	2	0
KSSQSLGRGDLGRLKKQ (SEQ ID NO: 587)	C6	RGD3-13	2	0	0	0	2	0
KSSQSLGRGDLGRLKK (SEQ ID NO: 588)	C6	RGD3-14	3	0	0	0	1	1
KSSQSLGRGDLGRLK (SEQ ID NO: 589)	C6	RGD3-15	3	0	0	0	0	0
KSSQSLGRGDLGRL (SEQ ID NO: 590)	C6	RGD3-16	3	0	0	0	0	0

Ejemplo 13. C6D4 induce sesgo Th1 y aumenta las células productoras de CD8 IFN-γ

5 Se inyectaron diecisiete ratones C57B/7 con 10⁶ células tumorales de carcinoma de pulmón de Lewis (LLC) a 8 ratones por vía intraperitoneal con anti-SV5 (control de isotipo) o a 9 ratones con C6D4 (ambos grupos a 7 mg/kg). Las inyecciones de Mab se repitieron el día 7 y los tumores se recogieron el día 11. Las células linfoides infiltrantes de tumores se aislaron de los tumores mediante digestión enzimática y centrifugación en gradiente de Percoll y se tiñeron para CD45, TCRb, CD4, CD8 y ensayo de captura de superficie para IFNγ. Las células CD45+ vivas se seleccionaron y las células negativas para B220, Ly6g, CD11c, CD11b, positivas para TCRb se segregaron en subconjuntos positivos para CD4, CD8, IFN-γ. Los resultados de este experimento se muestran en la FIG. 54A-54D. Se muestran porcentajes. * p<0,05, **p<0,01.

15 Listado informal de secuencias

SEQ ID NO:1 B1304 15-8 EVQLQQSGPELKKPGETVKISCKASGY TPTDYSMH WVKQAPGKGLKRMG WIKTETGGEPTVADDFKG
RFAPSELETSATTAYLQIINNLKNEPTATYFCAI YYYGRDS WGGSTPLTVSS

SEQ ID NO:2 Marco 1 de VH EVQLQQSGPELRRPGETVKISCKASGY

SEQ ID NO:3 CDR1 de VH TPTDYSMH

SEQ ID NO:4 Marco 2 de VH WVKQAPGKGLKRMG

SEQ ID NO:5 CDR2 de VH WIKTETGGEPTVADDFKG

SEQ ID NO:6 Marco 3 de VH RFAPSELETSATTAYLQIINNLKNEPTATYFCAI

SEQ ID NO:7 CDR3 de VH YYYGRDS

SEQ ID NO:8 Marco 4 de VH WGGSTPLTVSS

SEQ ID NO:9 B1304 15-10 QIQLLQSGPELKKPGETVKISCKASGY TPTDYSMH WVKQAPGKGLKRMG WIKTETGGEPTVADDFKG
RFAPSELETSATTAYLQIINNLKNEPTATYFCAI YYYGRDS WGGSTPLTVSS

SEQ ID NO:10 Marco 1 de VH QIQLLQSGPELKKPGETVKISCKASGY

SEQ ID NO:11 CDR1 de VH TPTDYSMH

SEQ ID NO:12 Marco 2 de VH WVKQAPGKGLKRMG

SEQ ID NO:13 CDR2 de VH WIKTETGGEPTVADDFKG

SEQ ID NO:14 Marco 3 de VH RFAPSELETSATTAYLQIINNLKNEPTATYFCAI

SEQ ID NO:15 CDR3 de VH YYYGRDS

SEQ ID NO:16 Marco 4 de VH WGGSTPLTVSS

SEQ ID NO:17

B1303.2 QIQLLQSGPELKKPGETVKISCKASGY TPTDYSMH WVKQAPGKGLKRMG WIKTETGGEPTVADDFKE
RFAPSELETSASTANLQIINNLKNEPTATYFCAI YYYGRDS WGGSTPLTVSSSEQ

SEQ ID NO:18 Marco 1 de VH QIQLLQSGPELKKPGETVKISCKASGY

SEQ ID NO:19 CDR1 de VH TPTDYSMH

SEQ ID NO:20 Marco 2 de VH WVKQAPGKGLKRMG

SEQ ID NO:21 CDR2 de VH WIKTETGGEPTVADDFKE

SEQ ID NO:22 Marco 3 de VH RFAPSELETSASTANLQIINNLKNEPTATYFCAI

SEQ ID NO:23 CDR3 de VH YYYGRDS

SEQ ID NO:24 Marco 4 de VH WGGSTPLTVSSSEQ

SEQ ID NO:25

B1301231015 QIQLLQSGPELKKPGETVKISCKASGY TPTDYSEH WVKQAPGKGLKRMG WIKTETGGEPTVADDFNG
RFAPSELETSASTAYLQIINNLKNEPTATYFCAI YYYGRDS WGGSTPLTVSS

SEQ ID NO:26 Marco 1 de VH QIQLLQSGPELKKPGETVKISCKASGY

SEQ ID NO:27 CDR1 de VH TPTDYSEH

SEQ ID NO:28 Marco 2 de VH WVKQAPGKGLKRMG

SEQ ID NO:29 CDR2 de VH WIKTETGGEPTVADDFNG

SEQ ID NO:30 Marco 3 de VH RFAPSELETSASTAYLQIINNLKNEPTATYFCAI

SEQ ID NO:31 CDR3 de VH YYYGRDS

SEQ ID NO:32 Marco 4 de VH WGGSTPLTVSS

SEQ ID NO:33

B15B11VH QIQLLQSGPELKNPGEPTVKISCKASGY TPTDYSMH WVRQAPGKGLKWA RINTEGSEPTFADDFRG
RFAVSLRSTASTAYLQINHLKNEDEATYFCAL YYYGRDS WQQGTTLVSS

SEQ ID NO:34 Marco 1 de VH QIQLLQSGPELKNPGEPTVKISCKASGY

SEQ ID NO:35 CDR1 de VH TPTDYSMH

SEQ ID NO:36 Marco 2 de VH WVRQAPGKGLKWA

SEQ ID NO:37 CDR2 de VH RINTEGSEPTFADDFRG

SEQ ID NO:38 Marco 3 de VH RFAVSLRSTASTAYLQINHLKNEDEATYFCAL

SEQ ID NO:39 CDR3 de VH YYYGRDS

SEQ ID NO:40 Marco 4 de VH WQQGTTLVSS

SEQ ID NO:41

B2E2 15-9 QIQLLQSGPELKNPGEPTVKISCLASGY TPTDYSMH WVRQAPGKGLKWA RINTEGSEPTFADDFRG
RFAVSLRSTASTAYLQINHLKNEDEATYFCAL YYYGRDS WQQGTTLVSS

SEQ ID NO:42 Marco 1 de VH QIQLLQSGPELKNPGEPTVKISCLASGY

SEQ ID NO:43 CDR1 de VH TPTDYSMH

SEQ ID NO:44 Marco 2 de VH WVRQAPGKGLKWA

SEQ ID NO:45 CDR2 de VH RINTEGSEPTFADDFRG

SEQ ID NO:46 Marco 3 de VH RFAVSLRSTASTAYLQINHLKNEDEATYFCAL

SEQ ID NO:47 CDR3 de VH YYYGRDS

SEQ ID NO:48 Marco 4 de VH WQQGTTLVSS

SEQ ID NO:49

R11B12715.3 EVQLVDSGGGLVQPGGSLKLSCAASGF TFSSTPMS WVRQTPDRRLRLVA TINSGGSGTYYPDNMKG
RFTISRLNARNTLYLQMSLKSSEDEAMYYCAS ACYRYGAFPDY WQQGTTLVSS

SEQ ID NO:50 Marco 1 de VH EVQLVDSGGGLVQPGGSLKLSCAASGF

SEQ ID NO:51 CDR1 de VH TFSSTPMS

SEQ ID NO:52 Marco 2 de VH WVRQTPDRRLRLVA

SEQ ID NO:53 CDR2 de VH TINSGGSGTYYPDNMKG

SEQ ID NO:54 Marco 3 de VH RFTISRLNARNTLYLQMSLKSSEDEAMYYCAS

SEQ ID NO:55 CDR3 de VH ACYRYGAFPDY

SEQ ID NO:56 Marco 4 de VH WQQGTTLVSS

SEQ ID NO:57

R5E1VH-1 EVQLLESQPELKNPGEPTVKISCKASGY TPTDYSIH WVRQAPGKGLKWWG WIKTETGSEPTYADDFKG
RFAVSLRSTASTAYLQINHLKNEDEATYFCAL YYYGRDS WQQGTTVTVSS

SEQ ID NO:58 Marco 1 de VH EVQLLESQPELKNPGEPTVKISCKASGY

SEQ ID NO:59 CDR1 de VH TPTDYSIH

SEQ ID NO:60 Marco 2 de VH WVRQAPGKGLKWWG

SEQ ID NO:61 CDR2 de VH WIKTETGSEPTYADDFKG

SEQ ID NO:62 Marco 3 de VH RFAVSLRSTASTAYLQINHLKNEDEATYFCAL

SEQ ID NO:63 CDR3 de VH YYYGRDS

SEQ ID NO:64 Marco 4 de VH WQQGTTVTVSS

SEQ ID NO:65

R5E1VH-1 EVQLLESQPELKNPGEPTVKISCKASGY TPTDYSIH WVRQAPGKGLKWWG WIKTETGSEPTYADDFKG
RFAVSLRSTASTAYLQINHLKNEDEATYFCAL YYYGRDS WQQGTTVTVSS

SEQ ID NO:66 Marco 1 de VH EVQLLESQPELKKPGETVVKISCKASGY

SEQ ID NO:67 CDR1 de VH TPTDYSIH

SEQ ID NO:68 Marco 2 de VH WVKQAPGKGLKWMG

SEQ ID NO:69 CDR2 de VH WIKTETGEPYADDYKQ

SEQ ID NO:70 Marco 3 de VH RFAFSLETSASTAYLQINNLKNEEDATYFCAI

SEQ ID NO:71 CDR3 de VH YYGRDS

SEQ ID NO:72 Marco 4 de VH WGQGTTLTVSS

SEQ ID NO:73

RSDLVH-3 QVQLMQSGPELKKPGETVVKISCRASGY TPTDYSIH WVKQAPGKGLKWMG WIKTETGEPYADDYKQ
RFAFSLETSASTAYLQINNLKNEEDATYFCAI YYGRDS WGQGTTLTVSS

SEQ ID NO:74 Marco 1 de VH QVQLMQSGPELKKPGETVVKISCKASGY

SEQ ID NO:75 CDR1 de VH TPTDYSIH

SEQ ID NO:76 Marco 2 de VH WVKQAPGKGLKWMG

SEQ ID NO:77 CDR2 de VH WIKTETGEPYADDYKQ

SEQ ID NO:78 Marco 3 de VH RFAFSLETSASTAYLQINNLKNEEDATYFCAI

SEQ ID NO:79 CDR3 de VH YYGRDS

SEQ ID NO:80 Marco 4 de VH WGQGTTLTVSS

SEQ ID NO:81

RSDLVH-16 QIQLLQSGPELKKPGETVVKISCRASGY TPTDYSMH WVKQAPGKGLRWVA RINTETGEPYADDYKQ
RFAFSLETSASTAYLQINNLKNEEDATYFCAI YYGRDS WGQGTTLTVSS

SEQ ID NO:82 Marco 1 de VH QIQLLQSGPELKKPGETVVKISCKASGY

SEQ ID NO:83 CDR1 de VH TPTDYSMH

SEQ ID NO:84 Marco 2 de VH WVKQAPGKGLRWVA

SEQ ID NO:85 CDR2 de VH RINTETGEPYADDYKQ

SEQ ID NO:86 Marco 3 de VH RFAFSLETSASTAYLQINNLKNEEDATYFCAI

SEQ ID NO:87 CDR3 de VH YYGRDS

SEQ ID NO:88 Marco 4 de VH WGQGTTLTVSS

SEQ ID NO:89

Z9 and 44 QIQLLQSGPELKKPGETVVKISCRASGY TPTDYSMH WVKQAPGKGLRWVA RINTETGEPYADDYKQ
RFAFSLETSASTAYLQINNLKNEEDATYFCAI YYGRDS WGQGTTLTVSS

SEQ ID NO:90 Marco 1 de VH QIQLLQSGPELKKPGETVVKISCKASGY

SEQ ID NO:91 CDR1 de VH TPTDYSMH

SEQ ID NO:92 Marco 2 de VH WVKQAPGKGLRWVA

SEQ ID NO:93 CDR2 de VH RINTETGEPYADDYKQ

SEQ ID NO:94 Marco 3 de VH RFAFSLETSASTAYLQINNLKNEEDATYFCAI

SEQ ID NO:95 CDR3 de VH YYGRDS

SEQ ID NO:96 Marco 4 de VH WGQGTTLTVSS

SEQ ID NO:97

A1-B4-F9 QIQLLQSGPELKKPGETVVKISCRASGY TPTDYSMH WVKQAPGKGLRWVA RINTETGEPYADDYKQ
RFAFSLETSASTAYLQINNLKNEEDATYFCAI YYGRDS WGQGTTLTVSS

SEQ ID NO:98 Marco 1 de VH QIQLLQSGPELKKPGETVVKISCKASGY

SEQ ID NO:99 CDR1 de VH TPTDYSMH

SEQ ID NO:100 Marco 2 de VH WVKQAPGKGLRWVA

SEQ ID NO:101 CDR2 de VH RINTETGEPYADDYKQ

SEQ ID NO:102 Marco 3 de VH RFAFSLETSASTAYLQINNLKNEEDATYFCAI

SEQ ID NO:103 CDR3 de VH **YYYGRDT**
SEQ ID NO:104 Marco 4 de VH **WGQGTTLTVSS**

SEQ ID NO:105
 A5=CG QIQLLQSGPELKKPGETVKISCKASGY TPTDYSMH WVKQAPGKGLRWVA RINTETGEPTEADDFRG
 RFAVSLETSASTAYLQINNLKKNEDTATYFCAL FYYGRDS WGQGTTLTVSS

SEQ ID NO:106 Marco 1 de VH **QIQLLQSGPELKKPGETVKISCKASGY**
SEQ ID NO:107 CDR1 de VH **TPTDYSMH**
SEQ ID NO:108 Marco 2 de VH **WVKQAPGKGLRWVA**
SEQ ID NO:109 CDR2 de VH **RINTETGEPTEADDFRG**
SEQ ID NO:110 Marco 3 de VH **RFAVSLETSASTAYLQINNLKKNEDTATYFCAL**
SEQ ID NO:111 CDR3 de VH **FYYGRDS**
SEQ ID NO:112 Marco 4 de VH **WGQGTTLTVSS**

SEQ ID NO:113
 D4=EG QIQLLQSGPELKKPGETVKISCKASGY TPTDYSMH WVKQAPGKGLRWVA RINTETGEPTEADDFRG
 RFAVSLETSASTAYLQINNLKKNEDTATYFCAL FYYGRDS WGQGTTLTVSS

SEQ ID NO:114 Marco 1 de VH **QIQLLQSGPELKKPGETVKISCKASGY**
SEQ ID NO:115 CDR1 de VH **TPTDYSMH**
SEQ ID NO:116 Marco 2 de VH **WVKQAPGKGLRWVA**
SEQ ID NO:117 CDR2 de VH **RINTETGEPTEADDFRG**
SEQ ID NO:118 Marco 3 de VH **RFAVSLETSASTAYLQINNLKKNEDTATYFCAL**
SEQ ID NO:119 CDR3 de VH **FYYGRDS**
SEQ ID NO:120 Marco 4 de VH **WGQGTTLTVSS**

SEQ ID NO:121
 C6D4 QIQLLQSGPELKKPGETVKISCKASGY TPTDYSMH WVKQAPGKGLRWVA RINTETGEPTEADDFRG
 RFAVSLETSASTAYLQINNLKKNEDTATYFCAL FYYGRDS WGQGTTLTVSS

SEQ ID NO:122 Marco 1 de VH **QIQLLQSGPELKKPGETVKISCKASGY**
SEQ ID NO:123 CDR1 de VH **TPTDYSMH**
SEQ ID NO:124 Marco 2 de VH **WVKQAPGKGLRWVA**
SEQ ID NO:125 CDR2 de VH **RINTETGEPTEADDFRG**
SEQ ID NO:126 Marco 3 de VH **RFAVSLETSASTAYLQINNLKKNEDTATYFCAL**
SEQ ID NO:127 CDR3 de VH **FYYGRDS**
SEQ ID NO:128 Marco 4 de VH **WGQGTTLTVSS**

SEQ ID NO:129
 B2B2 35-20 DIVMSQSPSSMYASLGERVTITC KASQDINSYLS WFOQKPKSPTLLY RANRLVD
 GVPSPSPSGSGGQDYSLTISSEYEDMGIYYC LQYDEFPPLT FGAGTKLELKA

SEQ ID NO:130 Marco 1 de VL **DIVMSQSPSSMYASLGERVTITC**
SEQ ID NO:131 CDR1 de VL **KASQDINSYLS**
SEQ ID NO:132 Marco 2 de VL **WFOQKPKSPTLLY**
SEQ ID NO:133 CDR2 de VL **RANRLVD**
SEQ ID NO:134 Marco 3 de VL **GVPSPSPSGSGGQDYSLTISSEYEDMGIYYC**
SEQ ID NO:135 CDR3 de VL **LQYDEFPPLT**
SEQ ID NO:136 Marco 4 de VL **FGAGTKLELKA**

SEQ ID NO:137
 B2B2 35-26 QIVLTQSPSSMYASLGERVTITC KASQDINSYLS WFOQKPKSPTLLY RANRLVD
 GVPSPSPSGSGGQDYSLTISSEYEDMGIYYC LQYDEFPPLT FGAGTKLELKA

SEQ ID NO:138 Marco 1 de VL QIVLTQSPSSMYASLGERVTEIC

SEQ ID NO:139 CDR1 de VL KASQDENSYLS

SEQ ID NO:140 Marco 2 de VL WFQQKPGKSPKPLIY

SEQ ID NO:141 CDR2 de VL RANRIND

SEQ ID NO:142 Marco 3 de VL GVPARFSGSGSGTYSISLTISMEAEADAATYYC

SEQ ID NO:143 CDR3 de VL LQYDEFFPLT

SEQ ID NO:144 Marco 4 de VL FGAGTRLELKA

SEQ ID NO:145

B15B11V834-26 QIVLTQSPAIMASASPGEKVTMTC SASSSVSYMH WYQQKPGTSPKLIWY DTSNLAS
GVPARFSGSGSGTYSISLTISMEAEADAATYYC QQWSSNPLT FGGGTKLELKA

SEQ ID NO:146 Marco 1 de VL QIVLTQSPAIMASASPGEKVTMTC

SEQ ID NO:147 CDR1 de VL SASSSVSYMH

SEQ ID NO:148 Marco 2 de VL WYQQKPGTSPKLIWY

SEQ ID NO:149 CDR2 de VL DTSNLAS

SEQ ID NO:150 Marco 3 de VL GVPARFSGSGSGTYSISLTISMEAEADAATYYC

SEQ ID NO:151 CDR3 de VL QQWSSNPLT

SEQ ID NO:152 Marco 4 de VL FGGGTKLELKA

SEQ ID NO:153

B15B11V835-24 EIVLTQSPAIMASASPGEKVTMTC SASSSVSYMH WYQQKPGSSPKLIWY DTSNLAS
GVPARFSGSGSGTYSISLTISMEAEADAATYYC QQWSSNPLT FGDGTRLELKA

SEQ ID NO:154 Marco 1 de VL EIVLTQSPAIMASASPGEKVTMTC

SEQ ID NO:155 CDR1 de VL SASSSVSYMH

SEQ ID NO:156 Marco 2 de VL WYQQKPGSSPKLIWY

SEQ ID NO:157 CDR2 de VL DTSNLAS

SEQ ID NO:158 Marco 3 de VL GVPARFSGSGSGTYSISLTISMEAEADAATYYC

SEQ ID NO:159 CDR3 de VL QQWSSNPLT

SEQ ID NO:160 Marco 4 de VL FGDGTRLELKA

SEQ ID NO:161

B15B11V835-26 QIVLTQSPAIMASASPGEKVTMTC SASSSVSYMH WYQQKSGTSPKLIWY DTSNLAS
GVPARFSGSGSGTYSISLTISMEAEADAATYYC QQWSSNPEF FGGGTKLELKA

SEQ ID NO:162 Marco 1 de VL QIVLTQSPAIMASASPGEKVTMTC

SEQ ID NO:163 CDR1 de VL SASSSVSYMH

SEQ ID NO:164 Marco 2 de VL WYQQKSGTSPKLIWY

SEQ ID NO:165 CDR2 de VL DTSNLAS

SEQ ID NO:166 Marco 3 de VL GVPARFSGSGSGTYSISLTISMEAEADAATYYC

SEQ ID NO:167 CDR3 de VL QQWSSNPEF

SEQ ID NO:168 Marco 4 de VL FGGGTKLELKA

SEQ ID NO:169

B13C12134-25 DIKMTQSPAIMASAPGERVTMTC SASSSVSYMH WYQQKSGTSPKRIWY DTSNLAS
GVPARFSGSGSGTYSISLTISMEAEADAATYYC QQWSSNPEF FGGGTKLELKA

SEQ ID NO:170 Marco 1 de VL DIKMTQSPAIMASAPGERVTMTC

SEQ ID NO:171 CDR1 de VL SASSSVSYMH

SEQ ID NO:172 Marco 2 de VL WYQQKSGTSPKRIWY

SEQ ID NO:173 CDR2 de VL DTSNLAS

SEQ ID NO:174 Marco 3 de VL GVPARFSGSGSGTYSISLTISMEAEADAATYYC

SEQ ID NO:175 CDR3 de VL QQWSSNPPT
 SEQ ID NO:176 Marco 4 de VL FGSGTKLEIKA

SEQ ID NO:177
 B13C12133-26 QMVLTHSPAIMSASPGKRVTMTC SASSSVSYMH WYQQKPGSSPKRWIY GTSNLAS
 GVPAREFSGSGGTFSTLTISRMERAEADAATYYC QQWSSNPPT FGDGTRLEIKA
 SEQ ID NO:178 Marco 1 de VL QMVLTHSPAIMSASPGKRVTMTC
 SEQ ID NO:179 CDR1 de VL SASSSVSYMH
 SEQ ID NO:180 Marco 2 de VL WYQQKPGSSPKRWIY
 SEQ ID NO:181 CDR2 de VL GTSNLAS
 SEQ ID NO:182 Marco 3 de VL GVPAREFSGSGGTFSTLTISRMERAEADAATYYC
 SEQ ID NO:183 CDR3 de VL QQWSSNPPT
 SEQ ID NO:184 Marco 4 de VL FGDGTRLEIKA

SEQ ID NO:185
 B13C4 35-20 DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMSC KSSQSLLSRTRKKNYLA WYQQKPGQSPRLLIY WASTRES
 GVPDRFTGSGSGTDFLTISVQAEIDLAVYYC KQSYNLLT FGAGTKLELKA
 SEQ ID NO:186 Marco 1 de VL DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMSC
 SEQ ID NO:187 CDR1 de VL KSSQSLLSRTRKKNYLA
 SEQ ID NO:188 Marco 2 de VL WYQQKPGQSPRLLIY
 SEQ ID NO:189 CDR2 de VL WASTRES
 SEQ ID NO:190 Marco 3 de VL GVPDRFTGSGSGTDFLTISVQAEIDLAVYYC
 SEQ ID NO:191 CDR3 de VL KQSYNLLT
 SEQ ID NO:192 Marco 4 de VL FGAGTKLELKA

SEQ ID NO:193
 B15E11V35-20 DIVMSQSPSSLAVSAGENVTVSC KSSQSLLSRTRKKNYLA WYQQKPGQSPKLLIY WASTRES
 GVEPRFTGSGSGTDFLTISVQAEIDLAVYYC KQSYNLLT FGAGTKLELKA
 SEQ ID NO:194 Marco 1 de VL DIVMSQSPSSLAVSAGENVTVSC
 SEQ ID NO:195 CDR1 de VL DIVMSQSPSSLAVSAGENVTVSC
 SEQ ID NO:196 Marco 2 de VL WYQQKPGQSPKLLIY
 SEQ ID NO:197 CDR2 de VL WASTRES
 SEQ ID NO:198 Marco 3 de VL GVEPRFTGSGSGTDFLTISVQAEIDLAVYYC
 SEQ ID NO:199 CDR3 de VL KQSYNLLT
 SEQ ID NO:200 Marco 4 de VL FGAGTKLELKA

SEQ ID NO:201
 B13C12335-25 DIRMTQSPSSLAVSPGKVTMSC KSSQSLLSRTRKKNYLA WYQQKPGQSPRLLIY WASTRES
 GVPDRFTGSGSGTDFLTISVQAEIDLAVYYC KQSYNLLT FGAGTKLELKA
 SEQ ID NO:202 Marco 1 de VL DIRMTQSPSSLAVSPGKVTMSC
 SEQ ID NO:203 CDR1 de VL KSSQSLLSRTRKKNYLA
 SEQ ID NO:204 Marco 2 de VL WYQQKPGQSPRLLIY
 SEQ ID NO:205 CDR2 de VL WASTRES
 SEQ ID NO:206 Marco 3 de VL GVPDRFTGSGSGTDFLTISVQAEIDLAVYYC
 SEQ ID NO:207 CDR3 de VL KQSYNLLT
 SEQ ID NO:208 Marco 4 de VL FGAGTKLELKA

SEQ ID NO:209
 B13C1233520 DIVMSQSPSSLAVSPGKVTMSC KSSQSLLSRTRKKNYLA WYQQKPGQSPKLLIY WASTRES
 GVPDRFTGSGSGTDFLTISVQAEIDLAVYYC KQSYNLLT FGAGTKLELKA

SEQ ID NO:210 **Marco 1 de VL** DIVMSQSPSSLAVSPGKVTMSC
 SEQ ID NO:211 **CDR1 de VL** KSSQSLNSRTRKNYLA
 SEQ ID NO:212 **Marco 2 de VL** WYQQRPGQSPKLLIY
 SEQ ID NO:213 **CDR2 de VL** WASTPES
 SEQ ID NO:214 **Marco 3 de VL** GVPDRFTGSGSGTDFLTITISSVQAEDLAVIYC
 SEQ ID NO:215 **CDR3 de VL** KQSYNLLT
 SEQ ID NO:216 **Marco 4 de VL** FGAGTRLELKA

SEQ ID NO:217
 RSDLVK-1 DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMSC KSSQSLNSRTRKNYLA WYQQRPGQSPKLLIY WASTRES
 GVPDRFTGSGSGTDFLTITISSVQAEDLAVIYC KQSYNLLT FGAGTRLELKA

SEQ ID NO:218 **Marco 1 de VL** DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMSC
 SEQ ID NO:219 **CDR1 de VL** KSSQSLNSRTRPKNYLA
 SEQ ID NO:220 **Marco 2 de VL** WYQQRPGQSPKLLIY
 SEQ ID NO:221 **CDR2 de VL** WASTRES
 SEQ ID NO:222 **Marco 3 de VL** GVPDRFTGSGSGTDFLTITISSVQAEDLAVIYC
 SEQ ID NO:223 **CDR3 de VL** KQSYNLLT
 SEQ ID NO:224 **Marco 4 de VL** FGAGTRLELKA

SEQ ID NO:225
 RSDLVK-6 DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMSC KSSQSLNSRTRKNYLA WYQQRPGQSPKLLIY WASTRES
 GVPDRFTGSGSGTDFLTITISSVQAEDLAVIYC KQSYNLLT FGAGTRLEIKR

SEQ ID NO:226 **Marco 1 de VL** DIVMSQSPSSLAVSAGEKVTMSC
 SEQ ID NO:227 **CDR1 de VL** KSSQSLNSRTRPKNYLA
 SEQ ID NO:228 **Marco 2 de VL** WYQQRPGQSPKLLIY
 SEQ ID NO:229 **CDR2 de VL** WASTRES
 SEQ ID NO:230 **Marco 3 de VL** GVPDRFTGSGSGTDFLTITISSVQAEDLAVIYC
 SEQ ID NO:231 **CDR3 de VL** KQSYNLLT
 SEQ ID NO:232 **Marco 4 de VL** FGAGTRLEIKR

SEQ ID NO:233
 RSDLVK-10 DIVMSQSPSSLAVSAGENVTVSC KSSQSLNSRTRKNYLA WYQQRPGQSPKLLIY WASTRES
 GVPDRFTGSGSGTDFLTITISSVQAEDLAVIYC KQSYNLLT FGAGTRLEIKR

SEQ ID NO:234 **Marco 1 de VL** DIVMSQSPSSLAVSAGENVTVSC
 SEQ ID NO:235 **CDR1 de VL** KSSQSLNSRTRPKNYLA
 SEQ ID NO:236 **Marco 2 de VL** WYQQRPGQSPKLLIY
 SEQ ID NO:237 **CDR2 de VL** WASTRES
 SEQ ID NO:238 **Marco 3 de VL** GVPDRFTGSGSGTDFLTITISSVQAEDLAVIYC
 SEQ ID NO:239 **CDR3 de VL** KQSYNLLT
 SEQ ID NO:240 **Marco 4 de VL** FGAGTRLEIKR

SEQ ID NO:241
 RSDLVK-13 DIVMSQSPSSLAVSPGKVTMSC KSSQSLNSRTRPKNYLA WYQQRPGQSPKLLIY WASTPES
 GVPDRFTGSGSGTDFLTITISSVQAEDLAVIYC KQSYNLLT FGAGTRLELKA

SEQ ID NO:242 **Marco 1 de VL** DIVMSQSPSSLAVSPGKVTMSC
 SEQ ID NO:243 **CDR1 de VL** KSSQSLNSRTRPKNYLA
 SEQ ID NO:244 **Marco 2 de VL** WYQQRPGQSPKLLIY
 SEQ ID NO:245 **CDR2 de VL** WASTRES
 SEQ ID NO:246 **Marco 3 de VL** GVPDRFTGSGSGTDFLTITISSVQAEDLAVIYC

SEQ ID NO:247 CDR3 de VL KQSYNLLF
SEQ ID NO:248 Marco 4 de VL FGAGTKLELKR

SEQ ID NO:249
 29 DIVMSQSPSSLAVSAGERVTMSC KSSQSLNLSRTRKNYLA WYQQKPGQSPRLLIY WASTRES
 GVPDRFTGSGSGTDFTLTISVVQAEIDLAVYYC KQSYNLLF FGAGTKLELKA
SEQ ID NO:250 Marco 1 de VL DIVMSQSPSSLAVSAGERVTMSC
SEQ ID NO:251 CDR1 de VL KSSQSLNLSRTRKNYLA
SEQ ID NO:252 Marco 2 de VL WYQQKPGQSPRLLIY
SEQ ID NO:253 CDR2 de VL WASTRES
SEQ ID NO:254 Marco 3 de VL GVPDRFTGSGSGTDFTLTISVVQAEIDLAVYYC
SEQ ID NO:255 CDR3 de VL KQSYNLLF
SEQ ID NO:256 Marco 4 de VL FGAGTKLELKA

SEQ ID NO:257
 44 DIVMSQSPSSLAVSAGERVTMSC KSSQSLNLSRTRKNYLA WYQQKPGQSPRLLIY WASTRES
 GVPDRFTGSGSGTDFTLTISVVQAEIDLAVYYC KQSYNLLF FGAGTKLELKA
SEQ ID NO:258 Marco 1 de VL DIVMSQSPSSLAVSAGERVTMSC
SEQ ID NO:259 CDR1 de VL KSSQSLNLSRTRKNYLA
SEQ ID NO:260 Marco 2 de VL WYQQKPGQSPRLLIY
SEQ ID NO:261 CDR2 de VL WASTRES
SEQ ID NO:262 Marco 3 de VL GVPDRFTGSGSGTDFTLTISVVQAEIDLAVYYC
SEQ ID NO:263 CDR3 de VL KQSYNLLF
SEQ ID NO:264 Marco 4 de VL FGAGTKLELKA

SEQ ID NO:265
 A1=B4=F9 DIVMSQSPSSLAVSAGERVTMSC KSSQSLNLSRTRKNYLA WYQQKPGQSPRLLIY WASTRES
 GVPDRFTGSGSGTDFTLTISVVQAEIDLAVYYC KQSYNLLF FGAGTKLELKA
SEQ ID NO:266 Marco 1 de VL DIVMSQSPSSLAVSAGERVTMSC
SEQ ID NO:267 CDR1 de VL KSSQSLNLSRTRKNYLA
SEQ ID NO:268 Marco 2 de VL WYQQKPGQSPRLLIY
SEQ ID NO:269 CDR2 de VL WASTRES
SEQ ID NO:270 Marco 3 de VL GVPDRFTGSGSGTDFTLTISVVQAEIDLAVYYC
SEQ ID NO:271 CDR3 de VL KQSYNLLF
SEQ ID NO:272 Marco 4 de VL FGAGTKLELKA

SEQ ID NO:273
 A5=C6 DIVMSQSPSSLAVSAGERVTMSC KSSQSLNLSRTRKNYLA WYQQKPGQSPRLLIY WASTRES
 GVPDRFTGSGSGTDFTLTISVVQAEIDLAVYYC KQSYNLLF FGAGTKLELKA
SEQ ID NO:274 Marco 1 de VL DIVMSQSPSSLAVSAGERVTMSC
SEQ ID NO:275 CDR1 de VL KSSQSLNLSRTRKNYLA
SEQ ID NO:276 Marco 2 de VL WYQQKPGQSPRLLIY
SEQ ID NO:277 CDR2 de VL WASTRES
SEQ ID NO:278 Marco 3 de VL GVPDRFTGSGSGTDFTLTISVVQAEIDLAVYYC
SEQ ID NO:279 CDR3 de VL KQSYNLLF
SEQ ID NO:280 Marco 4 de VL FGAGTKLELKA

SEQ ID NO:281
 D4=E6 DIVMSQSPSSLAVSAGERVTMSC KSSQSLNLSRTRKNYLA WYQQKPGQSPRLLIY WASTRES
 GVPDRFTGSGSGTDFTLTISVVQAEIDLAVYYC KQSYNLLS FGAGTKLELKA

SEQ ID NO:282 **Marco 1 de VL** DIVMTQSPFSSSLAVSAGEKVTMSC
 SEQ ID NO:283 **CDR1 de VL** KSSQSLLSRTRKNYLA
 SEQ ID NO:284 **Marco 2 de VL** WYQQKPGQSPRLLIY
 SEQ ID NO:285 **CDR2 de VL** WASTRES
 SEQ ID NO:286 **Marco 3 de VL** GVPDRFTGSGSGTDFLTITISVQDEDLAVYYC
 SEQ ID NO:287 **CDR3 de VL** KQSYNLLS
 SEQ ID NO:288 **Marco 4 de VL** FGAGTKLELKA

SEQ ID NO:289
 CSD4 DIVMTQSPFSSSLAVSAGERVTMSC KSSQSLLSRTRKNYLA WYQQKPGQSPRLLIY WASTRES
 GVPDRFTGSGSGTDFLTITISVQDEDLAVYYC KQSYNLLS FGAGTKLELKA

SEQ ID NO:290 **Marco 1 de VL** DIVMTQSPFSSSLAVSAGEKVTMSC
 SEQ ID NO:291 **CDR1 de VL** KSSQSLLSRTRKNYLA
 SEQ ID NO:292 **Marco 2 de VL** WYQQKPGQSPRLLIY
 SEQ ID NO:293 **CDR2 de VL** WASTRES
 SEQ ID NO:294 **Marco 3 de VL** GVPDRFTGSGSGTDFLTITISVQDEDLAVYYC
 SEQ ID NO:295 **CDR3 de VL** KQSYNLLS
 SEQ ID NO:296 **Marco 4 de VL** FGAGTKLELKA

SEQ ID NO:297
 F9 VH QVQLQQSGAELVRPQTSVIVSCKASGY APTDYLIIQ WVRQRPGQGLEWIG VINPDTGGGTNYNAKPRG
 KATLTADKSSSSAYMQLSSITSGDSAVYFCAR EAGNYIYAMDY WQQGTSVTVSS

SEQ ID NO:298 **Marco 1 de VH** QVQLQQSGAELVRPQTSVIVSCKASGY
 SEQ ID NO:299 **CDR1 de VH** APTDYLIIQ
 SEQ ID NO:300 **Marco 2 de VH** WVRQRPGQGLEWIG
 SEQ ID NO:301 **CDR2 de VH** VINPDTGGGTNYNAKPRG
 SEQ ID NO:302 **Marco 3 de VH** KATLTADKSSSSAYMQLSSITSGDSAVYFCAR
 SEQ ID NO:303 **CDR3 de VH** EAGNYIYAMDY
 SEQ ID NO:304 **Marco 4 de VH** WQQGTSVTVSS

SEQ ID NO:305
 F9 VL DIVMTQSPAFLSASVGETVPLTC RASVNIYSXLV WYQQKQKSPQLLVH NAKTLAE
 GVPDRFTGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYIC QHHHGTPTT FGSGTKLELKA

SEQ ID NO:306 **Marco 1 de VL** DIVMTQSPAFLSASVGETVPLTC
 SEQ ID NO:307 **CDR1 de VL** RASVNIYSXLV
 SEQ ID NO:308 **Marco 2 de VL** WYQQKQKSPQLLVH
 SEQ ID NO:309 **CDR2 de VL** NAKTLAE
 SEQ ID NO:310 **Marco 3 de VL** GVPDRFTGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYIC
 SEQ ID NO:311 **CDR3 de VL** QHHHGTPTT
 SEQ ID NO:312 **Marco 4 de VL** FGSGTKLELKA

SEQ ID NO:313 **B2B2 CDR1 de VH** TPTDYSMI
 SEQ ID NO:314 **B2B2 CDR2 de VH** RINTETGEPTTADDFGG
 SEQ ID NO:315 **B2B2 CDR3 de VH** YYVGRSS

SEQ ID NO:316 **B13C4 CDR1 de VH** TPTDYSMI
 SEQ ID NO:317 **B13C4 CDR2 de VH** RINTETGEPTTADDFGG
 SEQ ID NO:318 **B13C4 CDR3 de VH** YYVGRSS

ES 3 023 938 T3

SEQ ID NO:319
SEQ ID NO:320
SEQ ID NO:321

B13B3 CDR1 de VH TFFTDYSMH
B13B3 CDR2 de VH WIKTETDEPTFADDFKE
B13B3 CDR3 de VH YYYGRDS

SEQ ID NO:322
SEQ ID NO:323
SEQ ID NO:324

B15B11 CDR1 de VH TFFTDYSMH
B15B11 CDR2 de VH RINTETGEPTFADDFRG
B15B11 CDR3 de VH YYYGRDS

SEQ ID NO:325
SEQ ID NO:326
SEQ ID NO:327

B13C12 CDR1 de VH TFFTDYSEH
B13C12 CDR2 de VH WIKTETGEPTFADDFNG
B13C12 CDR3 de VH YYYGRDS

SEQ ID NO:328
SEQ ID NO:329
SEQ ID NO:330

A1 CDR1 de VH TFFTDYSMH
A1 CDR2 de VH RINTETGEPTFADDFRG
A1 CDR3 de VH YYYGRDF

SEQ ID NO:331
SEQ ID NO:332
SEQ ID NO:333

C6 CDR1 de VH TFFTDYSMH
C6 CDR2 de VH RINTETGEPTFADDFRG
C6 CDR3 de VH FYYGRDS

SEQ ID NO:334
SEQ ID NO:335
SEQ ID NO:336

B2B2 CDR1 de Vk KASQDINSYLS
B2B2CDR2 de Vk RARLVLD
B2B2CDR3 de Vk LQYDEEPELIF

SEQ ID NO:337
SEQ ID NO:338
SEQ ID NO:339

B13C4 CDR1 de Vk KSSQSLNLSRTRKNYLA
B13C4 CDR2 de Vk WASTRES
B13C4 CDR3 de Vk KQSYNLLT

SEQ ID NO:340
SEQ ID NO:341
SEQ ID NO:342

B13B3 CDR1 de Vk KSSQSLNLSRTRKNYLA
B13B3 CDR2 de Vk WASTRES
B13B3 CDR3 de Vk KQSYNLLT

SEQ ID NO:343
SEQ ID NO:344
SEQ ID NO:345

B15B11.1 CDR1 de Vk SASSSVSYMH
B15B11.1 CDR2 de Vk DTSMLAS
B15B11.1 CDR3 de Vk QQWSSNPLF

SEQ ID NO:346
SEQ ID NO:347
SEQ ID NO:348

B15B11.2 CDR1 de Vk SASSSVSYMH
B15B11.2 CDR2 de Vk DTSMLAS
B15B11.2 CDR3 de Vk QQWSSNPPF

SEQ ID NO:349
SEQ ID NO:350
SEQ ID NO:351

B15B11.3 CDR1 de Vk KSSQSLNLSRTRKNYLA
B15B11.3 CDR2 de Vk WASTRES
B15B11.3 CDR3 de Vk KQSYNLLT

SEQ ID NO:352
SEQ ID NO:353

B13C12.1 CDR1 de Vk SASSSVSYMH
B13C12.1 CDR2 de Vk DTSMLAS

SEQ ID NO:354	B13C12.1 CDR3 de Vk QQWSSNPPT
SEQ ID NO:355	B13C12.2 CDR1 de Vk SASSGVSYMH
SEQ ID NO:356	B13C12.2 CDR2 de Vk GTSNLAAS
SEQ ID NO:357	B13C12.2 CDR3 de Vk QQWSSNPPT
SEQ ID NO:358	B13C12.3 CDR1 de Vk KSSQSLLSRTRRNYLA
SEQ ID NO:359	B13C12.3 CDR2 de Vk WASTRES
SEQ ID NO:360	B13C12.3 CDR3 de Vk KQSYNLLT
SEQ ID NO:361	D4 CDR1 de Vk KSSQSLLSRTRRNYLA
SEQ ID NO:362	D4 CDR2 de Vk WASTRES
SEQ ID NO:363	D4 CDR3 de Vk KQSYNLLS
SEQ ID NO:364	RSBLVH-1 CDR1 de VH TPTDYSIR
SEQ ID NO:365	RSBLVH-1 CDR2 de VH WIKTETGERTYADDFRG
SEQ ID NO:366	RSBLVH-1 CDR3 de VH YYGRGS
SEQ ID NO:367	RSBLVH-3 CDR1 de VH TPTDYSIR
SEQ ID NO:368	RSBLVH-3 CDR2 de VH WIKTETGERTYADDFRG
SEQ ID NO:369	RSBLVH-3 CDR3 de VH YYGRDS
SEQ ID NO:370	RSBLVH-16 CDR1 de VH TPTDYSMH
SEQ ID NO:371	RSBLVH-16 CDR2 de VH RINTETGERTYADDFRG
SEQ ID NO:372	RSBLVH-16 CDR3 de VH YYGRGS
SEQ ID NO:373	RSBLVK-10 CDR1 de Vk KSSQSLLSRTRRNYLA
SEQ ID NO:374	RSBLVK-10 CDR2 de Vk WASTRES
SEQ ID NO:375	RSBLVK-10 CDR3 de Vk KQSYNLLT
SEQ ID NO:376	RSBLVK-13 CDR1 de Vk KSSQSLLSRTRRNYLA
SEQ ID NO:377	RSBLVK-13 CDR2 de Vk WASTRES
SEQ ID NO:378	RSBLVK-13 CDR3 de Vk KQSYNLLT
SEQ ID NO:379	D4H CDR1 de VH TPTDYSMH
SEQ ID NO:380	D4H CDR2 de VH RINTETGERTYADDFRG
SEQ ID NO:381	D4H CDR3 de VH YYGRDS
SEQ ID NO:382	C6K CDR1 de Vk KSSQSLLSRTRRNYLA
SEQ ID NO:383	C6K CDR2 de Vk WASTRES
SEQ ID NO:384	C6K CDR3 de Vk KQSYNLLT
SEQ ID NO:385	FR1 de cadena pesada (Q/E) EQL (L/M) (Q/E) SGPELNKPGGETVKISOKASGY
SEQ ID NO:386	FR2 de cadena pesada WVKQAPGRGLKX (V/M) A
SEQ ID NO:387	FR3 de cadena pesada PFA (V/P) SEFTSASTAYLQENNLNNEETATYFCAL
SEQ ID NO:388	FR4 de cadena pesada WYQQKPGQSP (K/R) LLLY

SEQ ID NO:389 **FR1 de cadena ligera** (D/E)EVM(T/S)QSPSSLAV(/FS)AGE(R/N)VT(M/V)SC
SEQ ID NO:390 **FR2 de cadena ligera** WYQQRFGQSP(R/R)LLLY
SEQ ID NO:391 **FR3 de cadena ligera** GVPSPFTGSGSGEDPFLFESSVQAEGLAVY(Y/F)C
SEQ ID NO:392 **FR4 de cadena ligera** FGAGT(R/K)LE(L/L)K

SEQ ID NO:393 α humana

1 FNLDVDSPAEYSGPEGSYFGFAVDFFVPSASSRMFLLVGAPKANTTQPGI 50
 51 VEGGQVLKCDWSSTRRCQPIEFDATGNRDYAKDDPLEFKSHQWFGASVRS 100
 101 KQDKILACAPLYHWRTMKQEREPVGT CFLQDGTKTVEYAPCRSQDIDAD 150
 151 GQGFCQGGFSIDFTKADRVLLEGGPGSFWQGGQLISDQVAEIVSKYDPNVY 200
 201 SIKYNNQLATRTAQALFDDSYLGYSVAVGDENGDDGIDDFVSGVPRAAPTL 250
 251 GMVYIYDGNMSSLYNFTGEQMAAYFGFSVAATDINGDDYADVFIGAPLF 300
 301 MDRGSDGKLQEVGQVSVSLQRASGDFQTTKLNQFEVFAFGSAIAPLGLD 350
 351 DQDGFNDIALAAPYGGEDRKKGIVYIFNGRSTGLNAVPSQILEGQWAARSM 400
 401 PPSFGYSMKGATDIDKNGYPDLIVGAFGVDRAILYRARPVITVNAGLEVY 450
 451 PSILNQDNKTCSLPGTALKVSCFNVRFCCLKADGKGVLPKLNQVVELLLD 500
 501 KLKQKGAI RRALFLYSRSPSHSKNMTISRGGIMQCEELIAYLPDESEFRD 550
 551 KLTPITIFMEYRLDYPTAADFTGLQPIILNQFTPANISRQAHILLDCGEDN 600
 601 VCKPKLEVSVDSDQKTIYIGDDNPLTLIVKAQNQGEGAYEAEIIVSIPLQ 650
 651 ADFIGVVRNNEALARLSCAFKTENQTRQVVC DLGNPMKAGTQLLAGLRFS 700
 701 VHQQSEMPTSVKFDLQIQSSNLFDRKVS PVS SHKVDLAVLAAVEIRGVSSP 750
 751 DHVFLPIPNWEHKENPETEEDVGPVVQHIYELRNNGPSSFSKAMLHLQWF 800
 801 YKYNMNTLLYLHYDIDGPMNCTSDMEINPLRIKISSLQTTEKNDTVAGQ 850
 851 GERDHLITKRDALALSEGDIHTLGGGVAQCLKIVCQVGR LDRGKSAILYVK 900
 901 SLLWTETFMNKENQNHSYS LKSSASFNVIEFPYKNLPIEDITNSTLVTTN 950
 951 VTWGIQPAPMPVPVWVII LAVLAGLLLLAVLVFVMYRMGFFKRV RFPQEE 1000
 1001 QEREQLQPHENGE GNSET 1018

SEQ ID NO:394 β 8 humana

1 EDNRCASSNAASCARCLALGPECGWCVQEDFISGGSRSERCDIVSNLISK 50
 51 GCSVDSIEYPSVHVLIPTENEINTQVTPGEVSIQLRPGA EANFMLKVHPL 100
 101 KRYPVDLYLVDSASMBHNNIEKLN SVGN DLSRKMAFFSRDFRLGFGSYV 150
 151 DKTVSPYISIHPERIHNQCS DYNLD C MPFHGYIHVLSLTENITEFEKAVH 200
 201 RQKISGNIDTPEGGF DAMLQAAVCESHIGWRKEAKRLLLVMTDQTSHLAL 250
 251 DSKLAGIVVPNDGNCHLKNVYVKSTTMEHPSLGQLSEKLI DNNINVI FA 300
 301 VQGKQFHWYKDLLPLLPGTIAGEIESKAANLNNLVVEAYQKLI SEVKVQV 350

351 ENQVQGIYFNITALCPDGSRKPGMEGCRNVTSNDEVLEFNVTVTMKKCDVT 400
 401 GGKNYALIKPIGFINETAKIHNIHRNCSCQCEDNRGPKGKCVDBETFLDSKCF 450
 451 QCDEKCHFDDEDQFSSSESCKSHKLDQPVCSGRGVCVCGKCSCHKIKLGKVY 500
 501 GKYCEKDDFSQPHYHGNLCAHGGECEAGRCQCFSGWEGDRQCQPSAAAQH 550
 551 CVNSKGQVCSGRGTCVCGRCECTDPRSIGRFCEHCPTCYTACKENWNMQ 600
 601 CLHFNLSQAILLDQCKTSCALMEQQHYVDQTSECFSSPSYLRIFFIIFIV 650
 651 TFLIGLLKVLIIHQVILQWNSNKIKSSSDYRVSASKKDKLIIQSVCTRAV 700
 701 TYRREKPEETKMDISKLNHETERCNF 727

SEQ ID NO:395

Hu06D4V1 QIQLVQSGAEVVKKPGASVKISCKASGYTFY DYSMH WVRQAPGQGLEWVA RINTETGEPYFADDFRG
 RFTVTLDTSTSTAYLEIRSLRSDDTAVYFCAL FYYGRDS WGQGTFLVSS

SEQ ID NO:396 Marco 1 de VH QIQLVQSGAEVVKKPGASVKISCKASGYTFY

SEQ ID NO:397 CDR1 de VH DYSMH

SEQ ID NO:398 Marco 2 de VH WVRQAPGQGLEWVA

SEQ ID NO:399 CDR2 de VH RINTETGEPYFADDFRG

SEQ ID NO:400 Marco 3 de VH RFTVTLDTSTSTAYLEIRSLRSDDTAVYFCAL

SEQ ID NO:401 CDR3 de VH FYYGRDS

SEQ ID NO:402 Marco 4 de VH WGQGTFLVSS

SEQ ID NO:403

Hu06D4A3 QIQLVQSGAEVVKKPGASVKISCKASGYTFY DYSMH WVRQAPGQGLEWVA RINTETGEPYFADDFRG
 RFTVTLDTSTSTAYLEIRSLRSDDTAVYFCAL FYYGRDS WGQGTFLVSS

SEQ ID NO:404 Marco 1 de VH QIQLVQSGAEVVKKPGASVKISCKASGYTFY

SEQ ID NO:405 CDR1 de VH DYSMH

SEQ ID NO:406 Marco 2 de VH WVRQAPGQGLEWVA

SEQ ID NO:407 CDR2 de VH RINTETGEPYFADDFRG

SEQ ID NO:408 Marco 3 de VH RFTVTLDTSTSTAYLEIRSLRSDDTAVYFCAL

SEQ ID NO:409 CDR3 de VH FYYGRDS

SEQ ID NO:410 Marco 4 de VH WGQGTFLVSS

SEQ ID NO:411

Hu06D4B7 QIQLVQSGAEVVKKPGASVKISCKASGYTFY DYSMH WVRQAPGQGLEWVA RINTETGEPYFADDFRG
 RFTVTLDTSTSTAYLEIRSLRSDDTAVYFCAL FYYGRDT WGQGTALVSS

SEQ ID NO:412 Marco 1 de VH QIQLVQSGAEVVKKPGASVKISCKASGYTFY

SEQ ID NO:413 CDR1 de VH DYSMH

SEQ ID NO:414 Marco 2 de VH WVRQAPGQGLEWVA

SEQ ID NO:415 CDR2 de VH RINTETGEPYFADDFRG

SEQ ID NO:416 Marco 3 de VH RFTVTLDTSTSTAYLEIRSLRSDDTAVYFCAL

SEQ ID NO:417 CDR3 de VH FYYGRDT

SEQ ID NO:418 Marco 4 de VH WGQGTALVSS

SEQ ID NO:419

Hu06D4E5 QIQLVQSGAEVVKKPGASVKISCKASGYTFY DYSMH WVRQAPGQGLEWVA RINTETGEPYFADDFRG
 RFTVTLDTSTSTAYLEIRSLRSDDTAVYFCAL FYYGRDT WGQGTFLVSS

SEQ ID NO:420 Marco 1 de VH QIQLVQSGAEVVKKPGASVKISCKASGYTFY

SEQ ID NO:421 CDR1 de VH DYSMH

SEQ ID NO:422 Marco 2 de VH WVRQAPGQGLEWVA
 SEQ ID NO:423 CDR2 de VH RINTETGSEPTFADDERG
 SEQ ID NO:424 Marco 3 de VH RFTVFLDTSTSTAYLEIRSLRSDDTAVYFCAI
 SEQ ID NO:425 CDR3 de VH FYYGRDT
 SEQ ID NO:426 Marco 4 de VH WGQGTTLTVSS

SEQ ID NO:427
 HuC6D4 QIQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFT DYSMH WVRQAPGQGLEWVA RINTETGSEPTFADDERG
 RFTVFLDTSTSTAYLEIRSLRSDDTAVYFCAI FYYGRDT WGQGTTLTVSS

SEQ ID NO:428 Marco 1 de VH QIQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFT
 SEQ ID NO:429 CDR1 de VH DYSMH
 SEQ ID NO:430 Marco 2 de VH WVRQAPGQGLEWVA
 SEQ ID NO:431 CDR2 de VH RINTETGSEPTFADDERG
 SEQ ID NO:432 Marco 3 de VH RFTVFLDTSTSTAYLEIRSLRSDDTAVYFCAI
 SEQ ID NO:433 CDR3 de VH FYYGRDT
 SEQ ID NO:434 Marco 4 de VH WGQGTTLTVSS

SEQ ID NO:435
 C6D4-RGD3 QIQLLQSGPELNKPFGETVKISCKASGYTFT DYSMH WVRQAPGKGLRWVA RINTETGSEPTFADDERG
 RFAVGLSETSASTAYLQIINLNKEDTATYFCAI FYYGRDS WGQGTTLTVSS

SEQ ID NO:436 Marco 1 de VH QIQLLQSGPELNKPFGETVKISCKASGYTFT
 SEQ ID NO:437 CDR1 de VH DYSMH
 SEQ ID NO:438 Marco 2 de VH WVRQAPGKGLEWVA
 SEQ ID NO:439 CDR2 de VH RINTETGSEPTFADDERG
 SEQ ID NO:440 Marco 3 de VH RFAVGLSETSASTAYLQIINLNKEDTATYFCAI
 SEQ ID NO:441 CDR3 de VH FYYGRDS
 SEQ ID NO:442 Marco 4 de VH WGQGTTLTVSS

SEQ ID NO:443
 HuC6D4-RGD3 QIQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFT DYSMH WVRQAPGQGLEWVA RINTETGSEPTFADDERG
 RFTVFLDTSTSTAYLEIRSLRSDDTAVYFCAI FYYGRDT WGQGTTLTVSS

SEQ ID NO:444 Marco 1 de VH QIQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFT
 SEQ ID NO:445 CDR1 de VH DYSMH
 SEQ ID NO:446 Marco 2 de VH WVRQAPGQGLEWVA
 SEQ ID NO:447 CDR2 de VH RINTETGSEPTFADDERG
 SEQ ID NO:448 Marco 3 de VH RFTVFLDTSTSTAYLEIRSLRSDDTAVYFCAI
 SEQ ID NO:449 CDR3 de VH FYYGRDT
 SEQ ID NO:450 Marco 4 de VH WGQGTTLTVSS

SEQ ID NO:451
 HuC6D4V1 EIVMTQSPATLSVSPGERVTMSC KSSQSLINSPPKNYLA WYQKPKQAPRLLIY WASTRES
 GVEARFSGSGSGTEFTLTISVQSSEDFAVYYC KQSYNLLS FGQGTVLEIKR

SEQ ID NO:452 Marco 1 de Vk EIVMTQSPATLSVSPGERVTMSC
 SEQ ID NO:453 CDR1 de Vk KSSQSLINSPPKNYLA
 SEQ ID NO:454 Marco 2 de Vk WYQKPKQAPRLLIY
 SEQ ID NO:455 CDR2 de Vk WASTRES
 SEQ ID NO:456 Marco 3 de Vk GVEARFSGSGSGTEFTLTISVQSSEDFAVYYC
 SEQ ID NO:457 CDR3 de Vk KQSYNLLS
 SEQ ID NO:458 Marco 4 de Vk FGQGTVLEIKR

SEQ ID NO:459

HuCD4A3 EIVMTQSPATLSVSPGELVITMSC KSSQSLNRSRKNYLA WYQQKPGQAPRLLEY WASTRES
 GVPARFSGSGSGTEFTLTISVQSEDFAVYYC KQSYNLLS FGQGTVLEIKR

SEQ ID NO:460 Marco 1 de Vk EIVMTQSPATLSVSPGELVITMSC

SEQ ID NO:461 CDR1 de Vk KSSQSLNRSRKNYLA

SEQ ID NO:462 Marco 2 de Vk WYQQKPGQAPRLLEY

SEQ ID NO:463 CDR2 de Vk WASTRES

SEQ ID NO:464 Marco 3 de Vk GVPARFSGSGSGTEFTLTISVQSEDFAVYYC

SEQ ID NO:465 CDR3 de Vk KQSYNLLS

SEQ ID NO:466 Marco 4 de Vk FGQGTVLEIKR

SEQ ID NO:467

HuCD4B7 EIVMTQTPVTLVSPGERVTMSC KSSQSLNRSRFRKNYLA WYQQKPGQAPRLLEY WASTRES
 DVPARFSGSGSGTEFTLTISVQSEDFAVYYC KQSSNLLS FGQGTVLEIKR

SEQ ID NO:468 Marco 1 de Vk EIVMTQTPVTLVSPGERVTMSC

SEQ ID NO:469 CDR1 de Vk KSSQSLNRSRFRKNYLA

SEQ ID NO:470 Marco 2 de Vk WYQQKPGQAPRLLEY

SEQ ID NO:471 CDR2 de Vk WASTRES

SEQ ID NO:472 Marco 3 de Vk DVPARFSGSGSGTEFTLTISVQSEDFAVYYC

SEQ ID NO:473 CDR3 de Vk KQSSNLLS

SEQ ID NO:474 Marco 4 de Vk FGQGTVLEIKR

SEQ ID NO:475

HuCD4E5 EIVMTQSPATLSVSPGERVTMSC KSSQSLNRSRKNYLA WYQQKPGQAPRLLEY WASTRES
 GVPARFSGSGSGTEFTLTISVQSEDFAVYYC KQSYNLLS FGQGTVLEIKR

SEQ ID NO:476 Marco 1 de Vk EIVMTQSPATLSVSPGERVTMSC

SEQ ID NO:478 CDR1 de Vk KSSQSLNRSRKNYLA

SEQ ID NO:479 Marco 2 de Vk WYQQKPGQAPRLLEY

SEQ ID NO:480 CDR2 de Vk WASTRES

SEQ ID NO:481 Marco 3 de Vk GVPARFSGSGSGTEFTLTISVQSEDFAVYYC

SEQ ID NO:482 CDR3 de Vk KQSYNLLS

SEQ ID NO:483 Marco 4 de Vk FGQGTVLEIKR

SEQ ID NO:484

HuCD4 EIVMTQSPATLSVSPGERVTMSC KSSQSLNRSRKNYLA WYQQKPGQAPRLLEY WASTRES
 GVPARFSGSGSGTEFTLTISVQSEDFAVYYC KQSYNLLS FGQGTVLEIKR

SEQ ID NO:485 Marco 1 de Vk EIVMTQSPATLSVSPGERVTMSC

SEQ ID NO:486 CDR1 de Vk KSSQSLNRSRKNYLA

SEQ ID NO:487 Marco 2 de Vk WYQQKPGQAPRLLEY

SEQ ID NO:488 CDR2 de Vk WASTRES

SEQ ID NO:489 Marco 3 de Vk GVPARFSGSGSGTEFTLTISVQSEDFAVYYC

SEQ ID NO:490 CDR3 de Vk KQSYNLLS

SEQ ID NO:491 Marco 4 de Vk FGQGTVLEIKR

SEQ ID NO:492

CD4-RGD3 EIVMTQSPFSSLAVSAGEKVTMSC KSSQSLLGPGDLGRLEKKNALA WYQQKPGQSPRLLEY WASTRES
 GVDPRFSGSGSGTEFTLTISVQASDLAVYYC KQSYNLLS FGAGTKLELKR

SEQ ID NO:493 Marco 1 de Vk EIVMTQSPFSSLAVSAGEKVTMSC

SEQ ID NO:494 CDR1 de Vk KSSQSLLGPGDLGRLEKKNALA

SEQ ID NO:495 Marco 2 de Vk WYQQKPGQSPRLLEY

SEQ ID NO:496 CDR2 de Vk WASTRES

SEQ ID NO:497 Marco 3 de Vk GVPDRPFGSGSGTFTTLTSSVQARGLAVVYC

SEQ ID NO:498 CDR3 de Vk KQSYNLLS

SEQ ID NO:499 Marco 4 de Vk FGAGTKLELKP

SEQ ID NO:500

HuC6D4-RGD3 EIVMTQSPATLSVSPGERVTMSC KSSQSLLRGDDLGRLLKKNALA WYQQKPGQAPRLLEY WASTRES
 GVPARFSGSGSGTFTTLTSSVQSEDAVYVC KQSYNLLS FGQGTVLEIKR

SEQ ID NO:501 Marco 1 de Vk EIVMTQSPATLSVSPGERVTMSC

SEQ ID NO:502 CDR1 de Vk KSSQSLLRGDDLGRLLKKNALA

SEQ ID NO:503 Marco 2 de Vk WYQQKPGQAPRLLEY

SEQ ID NO:504 CDR2 de Vk WASTRES

SEQ ID NO:505 Marco 3 de Vk GVPARFSGSGSGTFTTLTSSVQSEDAVZYC

SEQ ID NO:506 CDR3 de Vk KQSYNLLS

SEQ ID NO:507 Marco 4 de Vk FGQGTVLEIKR

SEQ ID NO:508 HuC6D4V1 CDR1 de VH DYSMH

SEQ ID NO:509 HuC6D4V1 CDR2 de VH RINTETGGEPTFADDFRG

SEQ ID NO:510 HuC6D4V1 CDR3 de VH FYYGRDS

SEQ ID NO:511 HuC6D4A3 CDR1 de VH DYSMH

SEQ ID NO:512 HuC6D4A3 CDR2 de VH RINTETGGEPTFADDFRG

SEQ ID NO:513 HuC6D4A3 CDR3 de VH FYYGRDS

SEQ ID NO:514 HuC6D4B7 CDR1 de VH DYSMH

SEQ ID NO:515 HuC6D4B7 CDR2 de VH RINTETGGEPTFADDFRG

SEQ ID NO:516 HuC6D4B7 CDR3 de VH FYYGRDT

SEQ ID NO:517 HuC6D4E5 CDR1 de VH DYSMH

SEQ ID NO:518 HuC6D4E5 CDR2 de VH RINTETGGEPTFADDFRG

SEQ ID NO:519 HuC6D4E5 CDR3 de VH FYYGRDT

SEQ ID NO:520 HuC6D4 CDR1 de VH DYSMH

SEQ ID NO:521 HuC6D4 CDR2 de VH RINTETGGEPTFADDFRG

SEQ ID NO:522 HuC6D4 CDR3 de VH FYYGRDT

SEQ ID NO:523 C6D4-RGD3 CDR1 de VH DYSMH

SEQ ID NO:524 C6D4-RGD3 CDR2 de VH RINTETGGEPTFADDFRG

SEQ ID NO:525 C6D4-RGD3 CDR3 de VH FYYGRDS

SEQ ID NO:526 HuC6D4-RGD3 CDR1 de VH DYSMH

SEQ ID NO:527 HuC6D4-RGD3 CDR2 de VH RINTETGGEPTFADDFRG

SEQ ID NO:528 HuC6D4-RGD3 CDR3 de VH FYYGRDT

SEQ ID NO:529 HuC6D4V1 CDR1 de Vk KSSQSLLNSTTRKNYLA

SEQ ID NO:530 HuC6D4V1 CDR2 de Vk WASTRES

SEQ ID NO:531 HuC6D4V1 CDR3 de Vk KQSYNLLS

SEQ ID NO:532 HUC6D4A3 CDR1 de Vk KSSQSLLNSRSRKNYLA
SEQ ID NO:533 HUC6D4A3 CDR2 de Vk WASTRES
SEQ ID NO:534 HUC6D4A3 CDR3 de Vk KQSYNLLS

SEQ ID NO:535 HUC6D4B7 CDR1 de Vk KSSQSLLNSRTRKNYLA
SEQ ID NO:536 HUC6D4B7 CDR2 de Vk WASTRES
SEQ ID NO:537 HUC6D4B7 CDR3 de Vk KQSSNLLS

SEQ ID NO:538 HUC6D4E5 CDR1 de Vk KSSQSLLNSRSRKNYLA
SEQ ID NO:539 HUC6D4E5 CDR2 de Vk WASTRES
SEQ ID NO:540 HUC6D4E5 CDR3 de Vk KQSYNLLS

SEQ ID NO:541 HUC6D4 CDR1 de Vk KSSQSLLNSRSRKNYLA
SEQ ID NO:542 HUC6D4 CDR2 de Vk WASTRES
SEQ ID NO:543 HUC6D4 CDR3 de Vk KQSYNLLS

SEQ ID NO:544 C6D4-RGD3 CDR1 de Vk KSSQSLLGSGDLGRLKKNALA
SEQ ID NO:545 C6D4-RGD3 CDR2 de Vk WASTRES
SEQ ID NO:546 C6D4-RGD3 CDR3 de Vk KQSYNLLS

SEQ ID NO:547 HUC6D4-RGD3 CDR1 de Vk KSSQSLLGSGDLGRLKKNALA
SEQ ID NO:548 HUC6D4-RGD3 CDR2 de Vk WASTRES
SEQ ID NO:549 HUC6D4-RGD3 CDR3 de Vk KQSYNLLS

SEQ ID NO:550 **FR1 de cadena pesada** QIQLVQSG (P/A) (E/K) (L/V) KKPG (E/A) (T/S) VKISCKASGYTFT
SEQ ID NO:551 **FR2 de cadena pesada** WV (R/R) QAPG (K/Q) GL (R/E) WVA
SEQ ID NO:552 **FR3 de cadena pesada** RF (A/T/S) V (S/T) L (E/D) TS (A/T) STAYL (Q/E) I (N/R/T)
(N/S) L (K/S) (R/S) (E/D) DTA (W/V) YFCAL
SEQ ID NO:553 **FR4 de cadena pesada** WGQGT (R/A) LTVSS

SEQ ID NO:554 **FR1 de cadena ligera** (D/E) IVMTQ (S/T) P (S/A/V) (S/T) L (A/S) VS (A/P) GE (K/R/E) VTMSG
SEQ ID NO:555 **FR2 de cadena ligera** W⁷Q⁶K⁶PGQ (S/A) PRLLEY
SEQ ID NO:556 **FR3 de cadena ligera** (G/D) VP (D/A) RF (T/S) GSGSGT (D/E) STYTI⁵SBVQ (A/S) EG (L/F) AVYYC
SEQ ID NO:557 **FR4 de cadena ligera** PG (A/Q) GT (E/V) LE (L/I) KP

SEQ ID NO:558 **FR1 de cadena pesada** QIQLx1QSGx2x3x34KKPGx4x5VKISCKASGYTFT
SEQ ID NO:559 **FR2 de cadena pesada** WVx6QAPGx7GLx8Wx9x10
SEQ ID NO:560 **FR3 de cadena pesada**
RFx17x18x19Lx20TSx21x22TAX23Lx24Ix25x26Lx27x28x29DTAx30YFCAL
SEQ ID NO:561 **FR4 de cadena pesada** WGQGTx33LTVSS
SEQ ID NO:562 **CDR1 de cadena pesada** DYSMH
SEQ ID NO:563 **CDR2 de cadena pesada** x11Ix12TETx13EPTx14ADDFx15x16
SEQ ID NO:564 **CDR3 de cadena pesada** x31YYGRDx32

donde x1 = V o L, x2 = A o P, x3 = E o K, x4 = A o E, x5 = S o T, x6 = R o K, x7 = Q o K
 x8 = E o K, x9 = V o M, x10 = A o G, x11 = R o W, x12 = N o K, x13 = G o D, x14 = F o
 Y, x15 = R, N, K o G, x16 = G o E, x17 = T, A, o S, x18 = V o F, x19 = T o S, x20 = D o E

x21 = T o A, x22 = S o T, x23 = Y o N, x24 = E o Q, x25 = R, N, I o T, x26 = S o N, x27 = R o K, x28 = S o N, x29 = D o E, x30 = V, T, o K, x31 = F o Y, x32 = T o S, x33 = T o A, x34 = V o L.

SEQ ID NO:565 FR1 de cadena ligera x40IVMx41Qx42Px43x44Lx45VSx46GEx47VTMSC
SEQ ID NO:566 FR2 de cadena ligera WYQQKPGQx49PRLLIY
SEQ ID NO:567 FR3 de cadena ligera
x50VPx51RFx52GSGSGTx53FTLTISVQx54EDx55AVYYC
SEQ ID NO:568 FR4 de cadena ligera FGx56GTx57LEx58KR

SEQ ID NO:569 CDR1 de cadena ligera KSSQSLLNSRx48RKNYLA
SEQ ID NO:570 CDR2 de cadena ligera WASTRES
SEQ ID NO:571 CDR3 de cadena ligera KQSYNLLS

donde x40 = E o D, x41 = T o S, x42 = S o T, x43 = A, S o V, x44 = T, S, x45 = S o A, x46 = P o A, x47 = R, K o I, x48 = S o T, x49 = A o S, x50 = G o D, x51 = A o D, x52 = S o T, x53 = E o D, x54 = S, D o A, x55 = F o L, x56 = Q o A, x57 = V o K, x58 = I o L.

SEQ ID NO:572 (C6D4) KSSQSLLNSRSRKNYLA
SEQ ID NO:573 (RGD1) KSSQSLLGRGDLGNALA
SEQ ID NO:574 (RGD2) KSSQSLLNSGRGDLGNALA
SEQ ID NO:575 (RGD3) KSSQSLLGRGDLGRLKKNALA
SEQ ID NO:576 (RGD3-1) KSSQSLLGRGDLGRLKKQKDNALA
SEQ ID NO:577 (RGD3-2) KSSQSLLGRGDLGRLKKQKDNALA
SEQ ID NO:578 (RGD3-3) KSSQSLLGRGDLGRLKKQKNALA
SEQ ID NO:579 (RGD3-4) KSSQSLLGRGDLGRLKKQNALA
SEQ ID NO:580 (RGD3-6) KSSQSLLGRGDLGRLKNALA
SEQ ID NO:581 (RGD3-7) KSSQSLLGRGDLGRLNALA
SEQ ID NO:582 (RGD3-8) KSSQSLLGRGDLGRNALA
SEQ ID NO:583 (RGD3-9) KSSQSLLGRGDLGRLKKQKDDH
SEQ ID NO:584 (RGD3-10) KSSQSLLGRGDLGRLKKQKDH
SEQ ID NO:585 (RGD3-11) KSSQSLLGRGDLGRLKKQKD
SEQ ID NO:586 (RGD3-12) KSSQSLLGRGDLGRLKKQK
SEQ ID NO:587 (RGD3-13) KSSQSLLGRGDLGRLKKQ
SEQ ID NO:588 (RGD3-14) KSSQSLLGRGDLGRLKK
SEQ ID NO:589 (RGD3-15) KSSQSLLGRGDLGRLK
SEQ ID NO:590 (RGD3-16) KSSQSLLGRGDLGRL

SEQ ID NO:591 av humana FLQDGTKTVEYAPCRSQDIDADGQGFCQGGFSIDFTKADRV
LLGGPGSFYWQGGQ
SEQ ID NO:592 av de chimpancé FLQDGTKTVEYAPCRSQDIDADGQGFCQGGFSIDFTKADRV
LLGGPGSFYWQGGQ
SEQ ID NO:593 av de macaco de la India FLQDGTKTVEYAPCRSQDIDADGQGFCQGGFSIDFTKADRV
LLGGPGSFYWQGGQ
SEQ ID NO:594 av de macaco cangrejero FLQDGTKTVEYAPCRSQDIDADGQGFCQGGFSIDFTKADRV
LLGGPGSFYWQGGQ

SEQ ID NO:595 α v de vaca FLQDGTKTVEYAPCRSKNIDADGQGFCQGGFSIDFTKADRV
LLGGPGSFYWQGQ

SEQ ID NO:596 α v de cerdo FLQDGTKTVEYAPCRSKNIDADGQGFCQGGFSIDFTKADRV
LLGGPGSFYWQGQ

SEQ ID NO:597 α v de caballo FLQDGAKTVEYAPCRSKNIDADGQGFCQGGFSIDFTKADRV
LLGGPGSFYWQGQ

SEQ ID NO:598 α v de ratón FLQDGTKTVEYAPCRSKNIDADGQGFCQGGFSIDFTKADRV
LLGGPGSFYWQGQ

SEQ ID NO:599 α v de rata FLQDGTKTVEYAPCRSKNIDADGQGFCQGGFSIDFTKADRV
LLGGPGSFYWQGQ

SEQ ID NO:600 α v de armadillo FLQDGTKTVEYAPCRSKNIDADGQGFCQGGFSIDFTKADRV
LLGGPGSFYWQGQ

SEQ ID NO:601 α v de ornitorrinco FLQDGTKTVEYAPCRSRSIDADGQGFCQGGFSIDFTKADRVL
LGGPGSFYWQGQ

SEQ ID NO:602 β 8 humana SASMHNNIEKLNSVGNDLSRKMAFFSRDFRLGFGSYVDKTV
SPYISIHPERIHNQCSDYNLDCMPPHGYIHVLSLTENITEFEKA
VHRQKIS

SEQ ID NO:603 β 8 de chimpancé SASMHNNIEKLNSVGNDLSRKMAFFSRDFRLGFGSYVDKTV
SPYISIHPERIHNQCSDYNLDCMPPHGYIHVLSLTENITEFERA
VHRQKIS

SEQ ID NO:604 β 8 de macaco de la India SASMHNNIEKLNSVGNDLSRKMAFFSRDFRLGFGSYVDKTV
SPYISIHPERIHNQCSDYNLDCMPPHGYIHVLSLTENITEFEKA
VHRQKIS

SEQ ID NO:605 β 8 de macaco cangrejero SASMHNNIEKLNSVGNDLSRKMAFFSRDFRLGFGSYVDKTV
SPYISIHPERIHNQCSDYNLDCMPPHGYIHVLSLTENITEFEKA
VHRQKIS

SEQ ID NO:606 β 8 de vaca SASMHNNIEKLNSVGNDLSRKMAFFSRDFRLGFGSYVDKTV
SPYISIHPERIHNQCSDYNLDCMPPHGYIHVLSLTENITEFEKA
VHRQKIS

SEQ ID NO:607 β 8 de cerdo SASMHNNIEKLNTVGNDLSRKMAFFSRDFRLGFGSYVDKTV
SPYISIHPERIHNQCSDYNLDCMPPHGYIHVLSLTENITEFEKA
VHRQKIS

SEQ ID NO:608 β 8 de caballo SASMHNNIEKLNSVGNDLSRKMAFFSRDFRLGFGSYVDKTV
SPYISIHPERIHNQCSDYNLDCMPPHGYIHVLSLTENITEFEKA
VHRQKIS

SEQ ID NO:609 β 8 de ratón SASMHNNIEKLNSVGNDLSKKMALYSRDFRLGFGSYVDKTV
VSPYISIHPERIHNQCSDYNLDCMPPHGYIHVLSLTENITEFEK
AVHRQKIS

SEQ ID NO:610 β 8 de rata SASMHNNIEKLNSVGNDLSKKMALFSDHDFRLGFGSYVDKTV
VSPYISIHPERIHNQCSDYNLDCMPPHGYIHVLSLTENITEFEK
AVHRQKIS

SEQ ID NO:611 β 8 de armadillo SASMHNNIEKLNSVGNDLSRKMAFFSLDFRLGFGSYVDKTV
SPYISIHPERIHNQCSDYNLDCMPPHGYIHVLSLTENITEFAK
AVHRQKIS

SEQ ID NO:612 β 8 de ornitorrinco SASMHNNIEKLNSVGNDLSQKMADFTRDFRLGFGSYVDKTV
VSPYISIHGRIRNQCSQYDLDCMPPHGYIHVLPNTENVTEFE
KAVNKQKIS

SEQ ID NO:613	C6D4 CDR1 de Vh	YIFTDYSMH
SEQ ID NO:614	C6D4 CDR2 de Vh	RINTETGEPYFADDFRG

SEQ ID NO:615	C6D4 CDR3 de Vh	FYYGRDS
SEQ ID NO:616	C6D4 CDR1 de Vk	KSSQSLNSTRKKNYLA
SEQ ID NO:617	C6D4 CDR2 de Vk	YWASTRES
SEQ ID NO:618	C6D4 CDR3 de Vk	KQSYNLLS
SEQ ID NO:619	β 8, hélice α 1	SASMHNNIEKLNSVGNLDRKMAFFS
SEQ ID NO:620	β 8, SDL	TVSPYISIHPERIHNQCSDYNLDCMPPH
SEQ ID NO:621	β 8, hélice α 2	NITEFEKAVHR
SEQ ID NO:622	hoja W3 del dominio propulsor α V, β	KQDKILACAPLYHWRTMKQEREPVGTGFLQD GKTVEYAPCRSQDIDADGQGFQGGFSIDFT KADRVLGGPGSFYWQQLISDQ VAEIVSKYDPNVYSIKYNNQLATRTAQAFD

SEQ ID NO:623: secuencia de cabeza de integrina α v

FNLDVDSPAEYSGPEGSYFGFAVDFFVPSASSRMFLLVGAPKANTTQPGIVEGGQVLKC
DWSSTRRCQPIEFDATGNRDYAKDDPLEFKSHQWFGASVRSKQDKILACAPLYHWRT
MKQEREPVGTGFLQDGTVEYAPCRSQDIDADGQGFQGGFSIDFTKADRVLGGPGS
FYWQQLISDQVAEIVSKYDPNVYSIKYNNQLATRTAQAFDSDSYLGYSVAVGDFNGD
GIDDFVSGVPRAARTLGMVYIYDGKNMSSLYNFTGEQMAAYFGFSVAATDINGDDYAD
VFIGAPLFMDRGSQGLKQEVGQVSVSLQRASGDFQTTKLNQFEVFAVFGSAIAPLGDLD
QDGFNDIAIAAPYGGEDKKGIVYIFNGRSTGLNAVPSQILEGQWAARSMPPSFGYSMKG
ATDIDKNGYPDLIVGAFGVDRILYRARP

SEQ ID NO:624

4F1 VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSKASGY AFTNYLIE WVKQRPQGQLEWIG VINPPTGGTNYNKKPKV
KATLTADKSSSTAYMQLGGLTFDDSAVYFCAR EGNARTYYAMDY WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:625 Marco 1 de VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSKASGY

SEQ ID NO:628 CDR1 de VHAFTNYLIE

SEQ ID NO:632 Marco 2 de VH WVKQRPQGQLEWIG

SEQ ID NO:634 CDR2 de VH VINPPTGGTNYNKKPKV

SEQ ID NO:637 Marco 3 de VH KATLTADKSSSTAYMQLGGLTFDDSAVYFCAR

SEQ ID NO:651 CDR3 de VHEGNARTYYAMDY

SEQ ID NO:655 Marco 4 de VH WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:656

6B9 VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSKASGY AFTDYLIE WVKQRPQGQLEWIG VINPETGGTNYNAKFKG
KATLTADKSSSSAYMQLSSLTSGDSAVYFCAR EAGNYIYAMDY WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:625 Marco 1 de VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSKASGY

SEQ ID NO:629 CDR1 de VH AFTDYLIE

SEQ ID NO:632 Marco 2 de VH WVKQRPQGQLEWIG

SEQ ID NO:635 CDR2 de VH VINPETGGTNYNAKFKG

SEQ ID NO:638 Marco 3 de VH KATLTADKSSSSAYMQLSSLTSGDSAVYFCAR

SEQ ID NO:652 CDR3 de VHEAGNYIYAMDY

SEQ ID NO:655 Marco 4 de VH WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:657

6B9.1 VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSKASGY AFTDYLIE WVKQRPQGQLEWIG
VINPETGGTNYNAKFKG KATLTADKSSSSAYMQLSSLTSGDSAVYFCAR EAGNYIYAMDY
WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:625 Marco 1 de VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCASGY
 SEQ ID NO:629 CDR1 de VH AFTDYLLIE
 SEQ ID NO:632 Marco 2 de VH WVKQRPGQGLEWIG
 SEQ ID NO:636 CDR2 de VH VINPETGGTNYNAKFRG
 SEQ ID NO:638 Marco 3 de VH KATLTADKSSSSAYMQLSSLTSGDSAVYFCAR
 SEQ ID NO:653 CDR3 de VH EAGNYIYAMDY
 SEQ ID NO:655 Marco 4 de VH WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:658

A1 VH QVQLQQSGAELVRPGASVKVSCASGY AFTDYLLIE WVRQRPGQGLEWIG VINPETGGTNYNAKFRG
 KATLTADKSSSSVYMQLSSLTSGDSAVYFCAR EAGNYIYAMDY WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:626 Marco 1 de VH QVQLQQSGAELVRPGASVKVSCASGY
 SEQ ID NO:629 CDR1 de VH AFTDYLLIE
 SEQ ID NO:633 Marco 2 de VH WVRQRPGQGLEWIG
 SEQ ID NO:636 CDR2 de VH VINPETGGTNYNAKFRG
 SEQ ID NO:639 Marco 3 de VH KATLTADKSSSSVYMQLSSLTSGDSAVYFCAR
 SEQ ID NO:654 CDR3 de VH EAGNYIYAMDY
 SEQ ID NO:655 Marco 4 de VH WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:659

A2 VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCASGY AFTDYLLIE WVRQRPGQGLEWIG VINPETGGTNYNAKFRG
 KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSGDSAVYFCAR EAGNYIYAMDY WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:625 Marco 1 de VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCASGY
 SEQ ID NO:629 CDR1 de VH AFTDYLLIE
 SEQ ID NO:633 Marco 2 de VH WVRQRPGQGLEWIG
 SEQ ID NO:636 CDR2 de VH VINPETGGTNYNAKFRG
 SEQ ID NO:640 Marco 3 de VH KATLTADKSSSTAYMQLSSLTSGDSAVYFCAR
 SEQ ID NO:654 CDR3 de VH EAGNYIYAMDY
 SEQ ID NO:655 Marco 4 de VH WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:660

A3 VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCASGY AFTDYLLIE WVRQRPGQGLEWIG
 VINPETGGTNYNAKFRG KATLTADKSSSSAYMQLSGLTSGDSAVYFCAR EAGNYIYAMDY WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:625 Marco 1 de VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCASGY
 SEQ ID NO:629 CDR1 de VH AFTDYLLIE
 SEQ ID NO:633 Marco 2 de VH WVRQRPGQGLEWIG
 SEQ ID NO:636 CDR2 de VH VINPETGGTNYNAKFRG
 SEQ ID NO:641 Marco 3 de VH KATLTADKSSSSAYMQLSGLTSGDSAVYFCAR
 SEQ ID NO:654 CDR3 de VH EAGNYIYAMDY
 SEQ ID NO:655 Marco 4 de VH WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:661

A11 VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCASGY AFTDYLLIE WVRQRPGQGLEWIG
 VINPETGGTNYNAKFRG KATLTADKSSSSAYMQLSSLTSGDSAVYFCAR EAGNYIYAMDY WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:625 Marco 1 de VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCASGY
 SEQ ID NO:630 CDR1 de VH AFTDNLIE
 SEQ ID NO:633 Marco 2 de VH WVRQRPGQGLEWIG
 SEQ ID NO:636 CDR2 de VH VINPETGGTNYNAKFRG
 SEQ ID NO:638 Marco 3 de VH KATLTADKSSSSAYMQLSSLTSGDSAVYFCAR

SEQ ID NO:654 CDR3 de VH EAGNYIYAMDY
 SEQ ID NO:655 Marco 4 de VH WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:662

E1 VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGY AFTDYLLIE WVKQRPGQGLEWIG VINPETGGTNYNAKFRG
 KATLTADKSSSSAYMQLSSLSSGDSAVYFCAR EAGNYIYAMDY WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:625 Marco 1 de VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGY
 SEQ ID NO:629 CDR1 de VH AFTDYLLIE
 SEQ ID NO:632 Marco 2 de VH WVKQRPGQGLEWIG
 SEQ ID NO:636 CDR2 de VH VINPETGGTNYNAKFRG
 SEQ ID NO:642 Marco 3 de VH KATLTADKSSSSAYMQLSSLSSGDSAVYFCAR
 SEQ ID NO:654 CDR3 de VH EAGNYIYAMDY
 SEQ ID NO:655 Marco 4 de VH WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:663

E3 VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGY AFTDYLLIE WVRQRPGQGLEWIG VINPETGGTNYNAKFRG
 KATLTADKSSSSAYMQLSGLTSGDSAVYFCAR EAGNYIYAMDY WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:625 Marco 1 de VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGY
 SEQ ID NO:629 CDR1 de VH AFTDYLLIE
 SEQ ID NO:633 Marco 2 de VH WVRQRPGQGLEWIG
 SEQ ID NO:636 CDR2 de VH VINPETGGTNYNAKFRG
 SEQ ID NO:643 Marco 3 de VH KATLTADKSSSSAYMQLSGLTSGDSAVYFCAR
 SEQ ID NO:654 CDR3 de VH EAGNYIYAMDY
 SEQ ID NO:655 Marco 4 de VH WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:664

C4=F10 VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGY AFTDYLLIE WVRQRPGQGLEWIG VINPETGGTNYNAKFRG
 RATLTADKSSSSAYMQLSSLTSGDSAVYFCAR EAGNYIYAMDY WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:625 Marco 1 de VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGY
 SEQ ID NO:629 CDR1 de VH AFTDYLLIE
 SEQ ID NO:633 Marco 2 de VH WVRQRPGQGLEWIG
 SEQ ID NO:636 CDR2 de VH VINPETGGTNYNAKFRG
 SEQ ID NO:644 Marco 3 de VH RATLTADKSSSSAYMQLSSLTSGDSAVYFCAR
 SEQ ID NO:654 CDR3 de VH EAGNYIYAMDY
 SEQ ID NO:655 Marco 4 de VH WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:665

C7=D1 VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGY AFTDYLLIE WVRQRPGQGLEWIG VINPETGGTNYNAKFRG
 KATLTADKSSSSAYMQLSSLTSGDSAVYFCAR EAGNYIYAMDY WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:625 Marco 1 de VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGY
 SEQ ID NO:629 CDR1 de VH AFTDYLLIE
 SEQ ID NO:633 Marco 2 de VH WVRQRPGQGLEWIG
 SEQ ID NO:636 CDR2 de VH VINPETGGTNYNAKFRG
 SEQ ID NO:644 Marco 3 de VH RATLTADKSSSSAYMQLSSLTSGDSAVYFCAR
 SEQ ID NO:654 CDR3 de VH EAGNYIYAMDY
 SEQ ID NO:655 Marco 4 de VH WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:666

D3=F1 VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGY AFTDYLLIE WVRQRPGQGLEWIG VINPETGGTNYNAKFRG
 KATLTADKSSSSAYMQLSSLTSDDSAVYFCAR EAGNYIYAMDY WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:625 Marco 1 de VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGY
 SEQ ID NO:629 CDR1 de VH AFTDYLLIE
 SEQ ID NO:633 Marco 2 de VH WVRQRPGQGLEWIG
 SEQ ID NO:636 CDR2 de VH VINPETGGTNYNAKFRG
 SEQ ID NO:645 Marco 3 de VH KATLTADKSSSSAYMQLSSLTSDDSAVYFCAR
 SEQ ID NO:654 CDR3 de VH EAGNYIYAMDY
 SEQ ID NO:655 Marco 4 de VH WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:667

D10-E5 VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGY AFTDYLLIE WVRQRPGQGLEWIG VINPETGGTNYNAKFRG
 RVTLTADKTSSSAYMQLSSLTSGDSAVYFCAR EAGNYIYAMDY WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:625 Marco 1 de VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGY
 SEQ ID NO:629 CDR1 de VH AFTDYLLIE
 SEQ ID NO:633 Marco 2 de VH WVRQRPGQGLEWIG
 SEQ ID NO:636 CDR2 de VH VINPETGGTNYNAKFRG
 SEQ ID NO:646 Marco 3 de VH KVTLTADKTSSSAYMQLSSLTSGDSAVYFCAR
 SEQ ID NO:654 CDR3 de VH EAGNYIYAMDY
 SEQ ID NO:655 Marco 4 de VH WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:668

G4 VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGY AFTDYLLIE WVRQRPGQGLEWIG VINPETGGTNYNAKFRG
 RVTLTADKSSSAYMQLNSLTSGDSAVYFCAR EAGNYIYAMDY WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:625 Marco 1 de VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGY
 SEQ ID NO:629 CDR1 de VH AFTDYLLIE
 SEQ ID NO:633 Marco 2 de VH WVRQRPGQGLEWIG
 SEQ ID NO:636 CDR2 de VH VINPETGGTNYNAKFRG
 SEQ ID NO:647 Marco 3 de VH KVTLTADKSSSSAYMQLNSLTSGDSAVYFCAR
 SEQ ID NO:654 CDR3 de VH EAGNYIYAMDY
 SEQ ID NO:655 Marco 4 de VH WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:669

C4 VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGY AFTDYLLIE WVRQRPGQGLEWIG VINPETGGTNYNAKFRG
 RATLTADKSSSAYMQLSSLTSGDSAVYFCAR EAGNYIYAMDY WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:625 Marco 1 de VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGY
 SEQ ID NO:629 CDR1 de VH AFTDYLLIE
 SEQ ID NO:633 Marco 2 de VH WVRQRPGQGLEWIG
 SEQ ID NO:636 CDR2 de VH VINPETGGTNYNAKFRG
 SEQ ID NO:650 Marco 3 de VH RATLTADKSSSSAYMQLSSLTSGDSAVYFCAR
 SEQ ID NO:654 CDR3 de VH EAGNYIYAMDY
 SEQ ID NO:655 Marco 4 de VH WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:670

D10 VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGY AFTDYLLIE WVRQRPGQGLEWIG VINPETGGTNYNAKFRG
 RVTLTADKTSSSAYMQLSSLTSGDSAVYFCAR EAGNYIYAMDY WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:625 Marco 1 de VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGY
 SEQ ID NO:629 CDR1 de VH AFTDYLLIE
 SEQ ID NO:633 Marco 2 de VH WVRQRPGQGLEWIG
 SEQ ID NO:636 CDR2 de VH VINPETGGTNYNAKFRG
 SEQ ID NO:646 Marco 3 de VH KVTLTADKTSSSAYMQLSSLTSGDSAVYFCAR

SEQ ID NO:654 CDR3 de VH EAGNYIYAMDY
 SEQ ID NO:655 Marco 4 de VH WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:671

4F1A11 VH QVQLQQSGAELVRPPTSVKVSCKASGY AFTDYLIIE WVKQRPGQGLEWIG
 VINPETGGTNYNAKFRG RATLTADKSSSSAYMQLSSLTSGDSAVYFCAR EAGNYIYAMDY WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:625 Marco 1 de VH QVQLQQSGAELVRPPTSVKVSCKASGY
 SEQ ID NO:629 CDR1 de VH AFTDYLIIE
 SEQ ID NO:632 Marco 2 de VH WVKQRPGQGLEWIG
 SEQ ID NO:636 CDR2 de VH VINPETGGTNYNAKFRG
 SEQ ID NO:650 Marco 3 de VH RATLTADKSSSSAYMQLSSLTSGDSAVYFCAR
 SEQ ID NO:654 CDR3 de VH EAGNYIYAMDY
 SEQ ID NO:655 Marco 4 de VH WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:672

4F1E1 VH QVQLQQSGAELVRPPTSVKVSCKASGY AFTDYLIQ WVKQRPGQGLEWIG
 VINPETGGTNYNAKFRG KATLTADKSSSSAYMQLSSLTSGDSAVYFCAR EAGNYIYAMDY WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:625 Marco 1 de VH QVQLQQSGAELVRPPTSVKVSCKASGY
 SEQ ID NO:631 CDR1 de VH AFTDYLIQ
 SEQ ID NO:632 Marco 2 de VH WVKQRPGQGLEWIG
 SEQ ID NO:636 CDR2 de VH VINPETGGTNYNAKFRG
 SEQ ID NO:638 Marco 3 de VH KATLTADKSSSSAYMQLSSLTSGDSAVYFCAR
 SEQ ID NO:654 CDR3 de VH EAGNYIYAMDY
 SEQ ID NO:655 Marco 4 de VH WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:673

4F1G3 VH QVQLQQSGAELVPPPTSVRVSKASGY AFTDYLIQ WVKQRPGQGLEWIG
 VINPETGGTNYNAKFRG KATLTANKSSSSAYMQLSSLTSGDSAVYFCAR EAGNYIYAMDY WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:625 Marco 1 de VH QVQLQQSGAELVPPPTSVRVSKASGY
 SEQ ID NO:631 CDR1 de VH AFTDYLIQ
 SEQ ID NO:632 Marco 2 de VH WVKQRPGQGLEWIG
 SEQ ID NO:636 CDR2 de VH VINPETGGTNYNAKFRG
 SEQ ID NO:648 Marco 3 de VH KATLTANKSSSSAYMQLSSLTSGDSAVYFCAR
 SEQ ID NO:654 CDR3 de VH EAGNYIYAMDY
 SEQ ID NO:655 Marco 4 de VH WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:674

4F1R10 VH QVQLQQSGAELVRPPTSVKVPCKASGY AFTDYLIQ WVKQRPGQGLEWIG
 VINPETGGTNYNAKFRG KATLTADKSSSSAYMQLSSLTSGDSAVYFCAR EAGNYIYAMDY WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:627 Marco 1 de VH QVQLQQSGAELVRPPTSVKVPCKASGY
 SEQ ID NO:631 CDR1 de VH AFTDYLIQ
 SEQ ID NO:632 Marco 2 de VH WVKQRPGQGLEWIG
 SEQ ID NO:636 CDR2 de VH VINPETGGTNYNAKFRG
 SEQ ID NO:638 Marco 3 de VH KATLTADKSSSSAYMQLSSLTSGDSAVYFCAR
 SEQ ID NO:654 CDR3 de VH EAGNYIYAMDY
 SEQ ID NO:655 Marco 4 de VH WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:675

4F1E9 VH QVQLQQSGAELVRPPTSVKVSCKASGY AFTDYLIIE WVKQRPGQGLEWIG
 VINPETGGTNYNAKFRG RATLTADKSSSSAYMQLSSLTSGDSAVYFCAR EAGNYIYAMDY WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:625 Marco 1 de VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSKASGY
 SEQ ID NO:629 CDR1 de VH AFTDYLIQ
 SEQ ID NO:632 Marco 2 de VH WVKQRPGQGLEWIG
 SEQ ID NO:636 CDR2 de VH VINPETGGTNYNAKFRG
 SEQ ID NO:638 Marco 3 de VH KATLTADKSSSSAYMQLSSLTSGDSAVYFCAR
 SEQ ID NO:654 CDR3 de VH EAGNYIYAMDY
 SEQ ID NO:655 Marco 4 de VH WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:676

471H12 VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSKASGY AFTDYLIQ WVKQRPGQGLEWIG
 VINPETGGTNYNAKFRG KATLTADKSSSSAYLQLSSLTSGDSAVYFCAR EAGNYIYAMDY WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:625 Marco 1 de VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSKASGY
 SEQ ID NO:631 CDR1 de VH AFTDYLIQ
 SEQ ID NO:632 Marco 2 de VH WVKQRPGQGLEWIG
 SEQ ID NO:636 CDR2 de VH VINPETGGTNYNAKFRG
 SEQ ID NO:649 Marco 3 de VH KATLTADKSSSSAYLQLSSLTSGDSAVYFCAR
 SEQ ID NO:654 CDR3 de VH EAGNYIYAMDY
 SEQ ID NO:655 Marco 4 de VH WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:677

F9 VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSKASGY AFTDYLIQ WVKQRPGQGLEWIG VINPETGGTNYNAKFRG
 KATLTADKSSSSAYMQLSSLTSGDSAVYFCAR EAGNYIYAMDY WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:625 Marco 1 de VH QVQLQQSGAELVRPGTSVKVSKASGY
 SEQ ID NO:631 CDR1 de VH AFTDYLIQ
 SEQ ID NO:632 Marco 2 de VH WVKQRPGQGLEWIG
 SEQ ID NO:636 CDR2 de VH VINPETGGTNYNAKFRG
 SEQ ID NO:638 Marco 3 de VH KATLTADKSSSSAYMQLSSLTSGDSAVYFCAR
 SEQ ID NO:654 CDR3 de VH EAGNYIYAMDY
 SEQ ID NO:655 Marco 4 de VH WGQGTSVTVSS

SEQ ID NO:678

471 VL DIQMTQSPASLSASVGETVTITC RASVNIYSYLV WYQQKQKGKSPQLLVH NAKTLAE
 GVPSRFRSGSGSGTQFSLKINSLOPEDFGSYIC QHHHGTPYT FGGGTKLEIKRA

SEQ ID NO:692 Marco 1 de VL DIQMTQSPASLSASVGETVTITC
 SEQ ID NO:693 CDR1 de VL RASVNIYSYLV
 SEQ ID NO:694 Marco 2 de VL WYQQKQKGKSPQLLVH
 SEQ ID NO:695 CDR2 de VL NAKTLAE
 SEQ ID NO:696 Marco 3 de VL GVPSRFRSGSGSGTQFSLKINSLOPEDFGSYIC
 SEQ ID NO:697 CDR3 de VL OHHHGTPYT
 SEQ ID NO:698 Marco 4 de VL FGGGTKLEIKA

SEQ ID NO:679

6B9 VL DIEMTQTPASLSASVGETVTITC RASENIYSYLV WYQQKQKGKSPQVLVY NAKTLAE
 GVPSRFRSGSGSGTQFSLKINSLOPEDFGSYIC QHHHGTPYT FGGGTKLEIKRA

SEQ ID NO:699 Marco 1 de VL DIEMTQTPASLSASVGETVTITC
 SEQ ID NO:700 CDR1 de VL RASENIYSYLV
 SEQ ID NO:701 Marco 2 de VL WYQQKQKGKSPQVLVY
 SEQ ID NO:695 CDR2 de VL NAKTLAE
 SEQ ID NO:696 Marco 3 de VL GVPSRFRSGSGSGTQFSLKINSLOPEDFGSYIC

SEQ ID NO:702 CDR3 de VL OHHNGTPYT
 SEQ ID NO:698 Marco 4 de VL FGGGTKLEIKA

SEQ ID NO:680

689.1 VL DIVMTQSPASLSASVGETVTITC RASVNIYSYLV WYQQKQGRSPQLLVH NAKTLAE
 GVPSRFSGSGSGTQFSLKINSIQPEDFGSYIC QHHHGTPYT FGGGTKLEIKA
 SEQ ID NO:703 Marco 1 de VL DIVMTQSPASLSASVGETVTITC
 SEQ ID NO:693 CDR1 de VL RASVNIYSYLV
 SEQ ID NO:694 Marco 2 de VL WYQQKQGRSPQLLVH
 SEQ ID NO:695 CDR2 de VL NAKTLAE
 SEQ ID NO:696 Marco 3 de VL GVPSRFSGSGSGTQFSLKINSIQPEDFGSYIC
 SEQ ID NO:697 CDR3 de VL OHHHGTPYT
 SEQ ID NO:698 Marco 4 de VL FGGGTKLEIKA

SEQ ID NO:681

A1 = A2 = C4 = C7 = D1 = D10 = E5 = F1 = F10 = G4 VL DIVMTQSPASLSASVGETVTITC
 RASVNIYSYLV WYQQKQGRSPQLLVH NAKTLAE GVPSRFSGSGSGTQFSLKINSIQPEDFGSYIC
 QHHHGTPYT FGGGTKLEIKA
 SEQ ID NO:703 Marco 1 de VL DIVMTQSPASLSASVGETVTITC
 SEQ ID NO:693 CDR1 de VL RASVNIYSYLV
 SEQ ID NO:694 Marco 2 de VL WYQQKQGRSPQLLVH
 SEQ ID NO:695 CDR2 de VL NAKTLAE
 SEQ ID NO:696 Marco 3 de VL GVPSRFSGSGSGTQFSLKINSIQPEDFGSYIC
 SEQ ID NO:697 CDR3 de VL OHHHGTPYT
 SEQ ID NO:698 Marco 4 de VL FGGGTKLEIKA

SEQ ID NO:682

A8 VL DIVMTQSPASLSASVGETVTITC RASVNIYSYLV WYQQKQGRSPQLLVH NAKTLAE
 GVPSRFSGSGSGTQFSLKINSIQPEDFGSYIC QHHHGTPYT FGGGTKLEIKA
 SEQ ID NO:703 Marco 1 de VL DIVMTQSPASLSASVGETVTITC
 SEQ ID NO:693 CDR1 de VL RASVNIYSYLV
 SEQ ID NO:694 Marco 2 de VL WYQQKQGRSPQLLVH
 SEQ ID NO:695 CDR2 de VL NAKTLAE
 SEQ ID NO:696 Marco 3 de VL GVPSRFSGSGSGTQFSLKINSIQPEDFGSYIC
 SEQ ID NO:697 CDR3 de VL OHHHGTPYT
 SEQ ID NO:698 Marco 4 de VL FGGGTKLEIKA

SEQ ID NO:683

A11 VL HIVMTQSPASLSASVGETVTITC RASVNIYSYLV WYQQKQGRSPQLLVH NAKTLAE
 GVPSRFSGSGSGTQFSLKINSIQPEDFGSYIC QHHHGTPYT FGGGTKLEIKA
 SEQ ID NO:704 Marco 1 de VL HIVMTQSPASLSASVGETVTITC
 SEQ ID NO:693 CDR1 de VL RASVNIYSYLV
 SEQ ID NO:694 Marco 2 de VL WYQQKQGRSPQLLVH
 SEQ ID NO:695 CDR2 de VL NAKTLAE
 SEQ ID NO:696 Marco 3 de VL GVPSRFSGSGSGTQFSLKINSIQPEDFGSYIC
 SEQ ID NO:697 CDR3 de VL OHHHGTPYT
 SEQ ID NO:698 Marco 4 de VL FGGGTKLEIKA

SEQ ID NO:684

B1 VL DIVMTQSPASLSASVGETVTITC RASVNIYSYLV WYQQKQGRSPQLLVH NAKTLAE
 GVPSRFSGSGSGTQFSLKINSIQPEDFGSYIC QHHHGTPYT FGGGTKLEIKA

SEQ ID NO:703 Marco 1 de VL DIVMTQSPASLSASVGETVTITC
SEQ ID NO:693 CDR1 de VL RASVNIYSYLV
SEQ ID NO:694 Marco 2 de VL WYQQKQGRSPQLLVH
SEQ ID NO:695 CDR2 de VL NAKTLAE
SEQ ID NO:696 Marco 3 de VL GVPSRFSGSGSGTQFSLKINSIQPEDFGSYIC
SEQ ID NO:697 CDR3 de VL QHHHGTPYT
SEQ ID NO:698 Marco 4 de VL FGGGTKLEIKA

SEQ ID NO:685

B3 VL DIVMTQSPASLSASVGETVTITC RASVNIYSYLV WYQQKQGRSPQLLVH NAKTLAE
 GVPSRFSGSGSGTQFSLKINSIQPEDFGSYIC QHHHGTPYT FGGGTKLEIKA

SEQ ID NO:703 Marco 1 de VL DIVMTQSPASLSASVGETVTITC
SEQ ID NO:693 CDR1 de VL RASVNIYSYLV
SEQ ID NO:694 Marco 2 de VL WYQQKQGRSPQLLVH
SEQ ID NO:695 CDR2 de VL NAKTLAE
SEQ ID NO:696 Marco 3 de VL GVPSRFSGSGSGTQFSLKINSIQPEDFGSYIC
SEQ ID NO:697 CDR3 de VL QHHHGTPYT
SEQ ID NO:698 Marco 4 de VL FGGGTKLEIKA

SEQ ID NO:686

D10=E5 VL DIVMTQSPASLSASVGETVTITC RASVNIYSYLV WYQQKQGRSPQLLVH NAKTLAE
 GVPSRFSGSGSGTQFSLKINSIQPEDFGSYIC QHHHGTPYT FGGGTKLEIKA

SEQ ID NO:703 Marco 1 de VL DIVMTQSPASLSASVGETVTITC
SEQ ID NO:693 CDR1 de VL RASVNIYSYLV
SEQ ID NO:694 Marco 2 de VL WYQQKQGRSPQLLVH
SEQ ID NO:695 CDR2 de VL NAKTLAE
SEQ ID NO:696 Marco 3 de VL GVPSRFSGSGSGTQFSLKINSIQPEDFGSYIC
SEQ ID NO:697 CDR3 de VL QHHHGTPYT
SEQ ID NO:698 Marco 4 de VL FGGGTKLEIKA

SEQ ID NO:687

C4 VL DIVMTQSPASLSASVGETVTITC RASVNIYSYLV WYQQKQGRSPQLLVH NAKTLAE
 GVPSRFSGSGSGTQFSLKINSIQPEDFGSYIC QHHHGTPYT FGGGTKLEIKR

SEQ ID NO:703 Marco 1 de VL DIVMTQSPASLSASVGETVTITC
SEQ ID NO:693 CDR1 de VL RASVNIYSYLV
SEQ ID NO:694 Marco 2 de VL WYQQKQGRSPQLLVH
SEQ ID NO:695 CDR2 de VL NAKTLAE
SEQ ID NO:696 Marco 3 de VL GVPSRFSGSGSGTQFSLKINSIQPEDFGSYIC
SEQ ID NO:697 CDR3 de VL QHHHGTPYT
SEQ ID NO:706 Marco 4 de VL FGGGTKLEIKR

SEQ ID NO:688

D10 VL DIEMTQTPASLSASVGETVTITC RASVNIYSYLV WYQQKQGRSPQLLVH NAKTLAE
 GVPSRFSGSGSGTQFSLKINSIQPEDFGSYIC QHHHGTPYT FGGGTKLEIKR

SEQ ID NO:699 Marco 1 de VL DIEMTQTPASLSASVGETVTITC
SEQ ID NO:693 CDR1 de VL RASVNIYSYLV
SEQ ID NO:694 Marco 2 de VL WYQQKQGRSPQLLVH
SEQ ID NO:695 CDR2 de VL NAKTLAE

SEQ ID NO:696 Marco 3 de VL GVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYIC
 SEQ ID NO:697 CDR3 de VL OHHHGTPYT
 SEQ ID NO:706 Marco 4 de VL FGGGTKLEIKR

SEQ ID NO:689

4F1E1 = 1F1G3 = 4F1B5 = 4F1G11 = 4F1A9 = 4F1B5 = 4F1R9 = 4F1D10 = 4F1E9 = 4F1F10 = 4F1H11 =
 4F1H12 VL DIVMTQSPASLSASVGETVTITC RASVNIYSYLW WYQQKQKSPQLLVH NAKTLAE
 GVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYIC QHHHGTPYT FGGGTKLEIKR

SEQ ID NO:703 Marco 1 de VL DIVMTQSPASLSASVGETVTITC
 SEQ ID NO:693 CDR1 de VL RASVNIYSYLW
 SEQ ID NO:694 Marco 2 de VL WYQQKQKSPQLLVH
 SEQ ID NO:695 CDR2 de VL NAKTLAE
 SEQ ID NO:696 Marco 3 de VL GVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYIC
 SEQ ID NO:697 CDR3 de VL OHHHGTPYT
 SEQ ID NO:698 Marco 4 de VL FGGGTKLEIKA

SEQ ID NO:690

4FAL1 VL DIVVTQSPASLSASVGETVTITC RASVNIYSYLW WYQQKQKSPQLLVH NAKTLAE
 GVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYIC QHHHGTPYT FGGGTKLEIKA

SEQ ID NO:705 Marco 1 de VL DIVVTQSPASLSASVGETVTITC
 SEQ ID NO:693 CDR1 de VL RASVNIYSYLW
 SEQ ID NO:694 Marco 2 de VL WYQQKQKSPQLLVH
 SEQ ID NO:695 CDR2 de VL NAKTLAE
 SEQ ID NO:696 Marco 3 de VL GVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYIC
 SEQ ID NO:697 CDR3 de VL OHHHGTPYT
 SEQ ID NO:698 Marco 4 de VL FGGGTKLEIKA

SEQ ID NO:691

F9 VL DIVMTQSPAFLSASVGETVTITC RASVNIYSYLW WYQQKQKSPQLLVH NAKTLAE
 GVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYIC QHHHGTPYT FGGGTKLEIKR

SEQ ID NO:703 Marco 1 de VL DIVMTQSPASLSASVGETVTITC
 SEQ ID NO:693 CDR1 de VL RASVNIYSYLW
 SEQ ID NO:694 Marco 2 de VL WYQQKQKSPQLLVH
 SEQ ID NO:695 CDR2 de VL NAKTLAE
 SEQ ID NO:696 Marco 3 de VL GVPSRFSGSGSGTQFSLKINSLQPEDFGSYIC
 SEQ ID NO:697 CDR3 de VL OHHHGTPYT
 SEQ ID NO:706 Marco 4 de VL FGGGTKLEIKR

SEQ ID NO:707	C6D4 CDR1 de Vh	DYSMH
SEQ ID NO:615	C6D4 CDR3 de Vh	FYYGRDS
SEQ ID NO:620	β8, SDL	TVSPYISIHPERIHNQCSYDYNLDCMPPH
SEQ ID NO:616	C6D4 CDR1 de Vk	KSSQSLLSRTRKNYLA
SEQ ID NO:708	C6D4 CDR2 de Vk	WASTRES
SEQ ID NO:618	C6D4 CDR3 de Vk	KQSYNLLS

SEQ ID NO:709 αVβ6: GRGDLGRLKK
 SEQ ID NO:710 αIIbβ3: GRGDSP
 SEQ ID NO:711 αIIbβ3: AKQRGDV

SEQ ID NO:712: RGDLGRLKK - bucle de L-TGFβ

SEQ ID NO:713: DDHGRGDLGRLK (secuencia de TGFB3)

SEQ ID NO: 714 TGBF1

MPPSGLRLLLLLLPLLWLLVLTTPGRPAAGLSTCKTIDMELVKRKRIEAIKQILSKLRLASPPSQGE
VPPGPLPEAVLALYNSTRDRVAGESAEPEPEPEADYYAKEVTRVLMVETHNEIYDKFKQSTHSIY
MFFNTSELREAVPEPVLLSRAELRLLRLKLVQHVELYQKYSNNSWRYLSNRLLAPSDSPEWL
SFDVTGVVRQWLSRGGIEGFRLSAHCSDSRDNTLQVDINGFTTGRRGDLATHGMNRPFLLL
MATPLERAQHLQSSRHRRALDTNYCFSSTEKNCCVRQLYIDFRKDLGWKWIHEPKGYHANFCL
GPCPYIWSLDTQYSKVLALYNQHNPASAAAPCCVPALEPLPIVYYVGRKPKVEQLSNMIVRSC
KCS

SEQ ID NO: 715 TGFB2

MHYCVLSAFLILHLVTVALSLSTCSTLDMQFMKRKRIEAIKQILSKLKLTSPPEDYPEPEEVPPEV
ISIYNSTRDLLQEKASRAAACERERSDEEYYAKEVYKIDMPPFFPSENAIPPTFYRPFYFRIVRFDV
SAMEKNASNLVKAEFRVFRQLQPKARVPEQRIELYQILKSKDLTSPTRQYIDSKVVKTRAEGEWL
SFDVTDVHEWLPYSYRLESQQTNRKRRALDAAYCFRVQDNCCLRPLYIDFKRDLGWKWIHEP
KGYNANFCAGACPYLWSSDTQHSRVLSTYNTINPEASASPCCVSQDLEPLTILYYIGKTPKIEQLS
NMIVKSKCS

SEQ ID NO: 716 TGFB3

MKMHQLRALVVLALLNFATVSLSLSTCTTLDFGHIKKRVEAIRGQILSKLRLTSPPEPTVTHVPY
QVLALYNSTRELLEEMHGEREEGCTQENTESEYYAKEIHKFDMIQGLAEHNELAVCPKGITSKVF
RFNVSSVEKNRTNLFRAEFRVLRVNPSSKRNEQRIELFQILRPDEHIAKQRYIGGKNLPTRGTAE
WLSFDVTDVREWLLRRESNLGLEISIHCPCHTFQPNGDILENIHEVMEIKFKGVDNEDDHGRGD
LGRLLKQKQHHPHLILMMIPPHRLDNPQGQQRKRALDTNYCFRNLEENCCVRPLYIDFRQD
LGWKWVHEPKGYANFCGSPCYLRSADTTHTSTVLGLYNTLNPEASASPCCVQDLEPLTILYY
VGRTPKVEQLSNMIVKSKCS

SEQ ID NO: 717 C6D4 vk

DIVMTQSPSSLAVSAGEKVTMSCKSSQSLLNSRTRKINYLAWYQQKPGQSPRLLIYWASTRESGVPRFTGSGSSTDFLTISVQ
AEDLAVYYCKQSYNLLSPGAGTKLELKAADAAPTFSIFPPSSEQLTSGGASVVCFLANNFYPKDINVKWKIDGSEPRQNGVLNSWTFD
QDSKSTYSMSSTLTITKDEYERHNSYTCETHKTSFSPIVKSFNRNEC

SEQ ID NO:718 C6D4-RDG1 KSSQSLGRGDLGNALA

SEQ ID NO:719 C6D4-RDG2 KSSQSLNSGRGDLGNALA

SEQ ID NO:720 C6D4-RDG3 KSSQSLGRGDLGRLKKNALA

SEQ ID NO:721 – GRGDLGRLK

SEQ ID NO:722

CD84 VH QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFT DYSMH WVKQAPGKGLKWVA RINTETGEPTFADDFRG
RFAVSLETSASTAYLQINMLKNEDTATYFCAI FYYGRDS WQGSTTLVSS

SEQ ID NO:732 Marco 1 de VH QIQLVQSGPELKKPGETVKISCKASGYTFT

SEQ ID NO:733 CDR1 de VH DYSMH

SEQ ID NO:734 Marco 2 de VH WVKQAPGKGLKWVA

SEQ ID NO:735 CDR2 de VH RINTETGEPTFADDFRG

SEQ ID NO:736 Marco 3 de VH RFAVSLETSASTAYLQINMLKNEDTATYFCAI

SEQ ID NO:737 CDR3 de VH FYYGRDS
 SEQ ID NO:738 Marco 4 de VH WGQGTTTLTVSS

SEQ ID NO:723

Hu0604 V1 VH
 RINTETGEPTFADDFRG

QIQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFT DYSMH WVRQAPGQGLEWVA
 RFTVTLDTSTSTAYLEIRSLRSDDTAVYFCAI FYYGRDS WGQGTTTLTVSS

SEQ ID NO:739 Marco 1 de VH QIQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFT

SEQ ID NO:733 CDR1 de VH DYSMH

SEQ ID NO:740 Marco 2 de VH WVRQAPGQGLEWVA

SEQ ID NO:735 CDR2 de VH RINTETGEPTFADDFRG

SEQ ID NO:741 Marco 3 de VH RFTVTLDTSTSTAYLEIRSLRSDDTAVYFCAI

SEQ ID NO:737 CDR3 de VH FYYGRDS

SEQ ID NO:738 Marco 4 de VH WGQGTTTLTVSS

SEQ ID NO:724

Muticlone A3 VH
 RINTETGEPTFADDFRG

QIQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFT DYSMH WVRQAPGQGLEWVA
 RFTVTLDTSTSTAYLEIRSLRSDDTAVYFCAI FYYGRDS WGQGTTTLTVSS

SEQ ID NO:739 Marco 1 de VH QIQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFT

SEQ ID NO:733 CDR1 de VH DYSMH

SEQ ID NO:740 Marco 2 de VH WVRQAPGQGLEWVA

SEQ ID NO:735 CDR2 de VH RINTETGEPTFADDFRG

SEQ ID NO:741 Marco 3 de VH RFTVTLDTSTSTAYLEIRSLRSDDTAVYFCAI

SEQ ID NO:737 CDR3 de VH FYYGRDS

SEQ ID NO:738 Marco 4 de VH WGQGTTTLTVSS

SEQ ID NO:725

Muticlone B7 VH
 RINTETGEPTFADDFRG

QIQLVQSGAKVKKPGASVKISCKASGYTFT DYSMH WVRQAPGQGLEWVA
 RFSVTLDTSTSTAYLEITSLRSDDTAVYFCAI FYYGRDT WGQGTTTLTVSS

SEQ ID NO:742 Marco 1 de VH QIQLVQSGAKVKKPGASVKISCKASGYTFT

SEQ ID NO:733 CDR1 de VH DYSMH

SEQ ID NO:740 Marco 2 de VH WVRQAPGQGLEWVA

SEQ ID NO:735 CDR2 de VH RINTETGEPTFADDFRG

SEQ ID NO:743 Marco 3 de VH RFSVTLDTSTSTAYLEITSLRSDDTAVYFCAI

SEQ ID NO:744 CDR3 de VH FYYGRDT

SEQ ID NO:738 Marco 4 de VH WGQGTTTLTVSS

SEQ ID NO:726

Muticlone B5 VH
 RINTETGEPTFADDFRG

QIQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFT DYSMH WVRQAPGQGLEWVA
 RFTVTLDTSTSTAYLEIRSLRSDDTAVYFCAI FYYGRDT WGQGTTTLTVSS

SEQ ID NO:739 Marco 1 de VH QIQLVQSGAEVKKPGASVKISCKASGYTFT

SEQ ID NO:733 CDR1 de VH DYSMH

SEQ ID NO:740 Marco 2 de VH WVRQAPGQGLEWVA

SEQ ID NO:735 CDR2 de VH RINTETGEPTFADDFRG

SEQ ID NO:741 Marco 3 de VH RFTVTLDTSTSTAYLEIRSLRSDDTAVYFCAI

SEQ ID NO:744 CDR3 de VH FYYGRDT

SEQ ID NO:738 Marco 4 de VH WGQGTTTLTVSS

SEQ ID NO:727

C6D4 VH
 GVPRFTGSGGYDFELTISVQAEIDLAVYVC

DIVNTQSPSSLAVSAGEKVMSC KSSQGLLNSRTRNYLA WYQQKPGQSPRLLLY WASTRES
 KQSYNLLS FGAGTKLELR

SEQ ID NO:745 Marco 1 de VK DIVMTQSPSSLAVSAGEKVTMSC
 SEQ ID NO:746 CDR1 de VK KSSQSLNLSRTRKNYLA
 SEQ ID NO:747 Marco 2 de VK WYQKPGQSPRLLIY
 SEQ ID NO:748 CDR2 de VK WASTRES
 SEQ ID NO:749 Marco 3 de VK GVPDRFTGSGSGTDFTLTISSVQAEDLAVYYC
 SEQ ID NO:750 CDR3 de VK KQSYNLLS
 SEQ ID NO:751 Marco 4 de VK FGAGTKLELKR

SEQ ID NO:728

HuCD4 V1 VK EIVMTQSPATLSVSPGERVTMSC KSSQSLNLSRTRKNYLA WYQKPGQAPRLIY WASTRES
 GVPARFSGSGSGTEFTLTISVQSEDFAVYYC KQSYNLLS FGQGTVLEIKR

SEQ ID NO:752 Marco 1 de VK EIVMTQSPATLSVSPGERVTMSC
 SEQ ID NO:746 CDR1 de VK KSSQSLNLSRTRKNYLA
 SEQ ID NO:747 Marco 2 de VK WYQKPGQSPRLLIY
 SEQ ID NO:748 CDR2 de VK WASTRES
 SEQ ID NO:753 Marco 3 de VK GVPARFSGSGSGTEFTLTISVQSEDFAVYYC
 SEQ ID NO:750 CDR3 de VK KQSYNLLS
 SEQ ID NO:754 Marco 4 de VK FGQGTVLEIKR

SEQ ID NO:729

Mutclone A3 VK EIVMTQSEATLSVSPGEIVTMSC KSSQSLNLSRTRKNYLA WYQKPGQAPRLIY
 WASTRES GVPARFSGSGSGTEFTLTISVQSEDFAVYYC KQSYNLLS FGQGTVLEIKR

SEQ ID NO:755 Marco 1 de VK EIVMTQSPATLSVSPGEIVTMSC
 SEQ ID NO:756 CDR1 de VK KSSQSLNLSRTRKNYLA
 SEQ ID NO:747 Marco 2 de VK WYQKPGQSPRLLIY
 SEQ ID NO:748 CDR2 de VK WASTRES
 SEQ ID NO:753 Marco 3 de VK GVPARFSGSGSGTEFTLTISVQSEDFAVYYC
 SEQ ID NO:750 CDR3 de VK KQSYNLLS
 SEQ ID NO:754 Marco 4 de VK FGQGTVLEIKR

SEQ ID NO:730

Mutclone B7 VK EIVMTQTPVTLVSPGERVTMSC KSSQSLNLSRTRKNYLA WYQKPGQAPRLIY
 WASTRES GVPARFSGSGSGTEFTLTISVQSEDFAVYYC KQSYNLLS FGQGTVLEIKR

SEQ ID NO:757 Marco 1 de VK EIVMTQTPVTLVSPGERVTMSC
 SEQ ID NO:746 CDR1 de VK KSSQSLNLSRTRKNYLA
 SEQ ID NO:747 Marco 2 de VK WYQKPGQSPRLLIY
 SEQ ID NO:748 CDR2 de VK WASTRES
 SEQ ID NO:758 Marco 3 de VK DVPARFSGSGSGTEFTLTISVQSEDFAVYYC
 SEQ ID NO:750 CDR3 de VK KQSYNLLS
 SEQ ID NO:754 Marco 4 de VK FGQGTVLEIKR

SEQ ID NO:731

Mutclone E5 VK EIVMTQSPATLSVSPGERVTMSC KSSQSLNLSRTRKNYLA WYQKPGQAPRLIY
 WASTRES GVPARFSGSGSGTEFTLTISVQSEDFAVYYC KQSYNLLS FGQGTVLEIKR

SEQ ID NO:752 Marco 1 de VK EIVMTQSPATLSVSPGERVTMSC
 SEQ ID NO:756 CDR1 de VK KSSQSLNLSRTRKNYLA
 SEQ ID NO:747 Marco 2 de VK WYQKPGQSPRLLIY
 SEQ ID NO:748 CDR2 de VK WASTRES
 SEQ ID NO:753 Marco 3 de VK GVPARFSGSGSGTEFTLTISVQSEDFAVYYC

SEQ ID NO:750 CDR3 de VK KQSYNLLS
SEQ ID NO:754 Marco 4 de VK FGQGTVLEIKR

SEQ ID NO:755 – E8 - Marco 3 de VL - GVPSRFGSGSGTRFSLKINSLQPEDFGSYYC

SEQ ID NO:756 - RGD L

SEQ ID NO:757 α V DADGQ
SEQ ID NO:758 α V SFYWQ
SEQ ID NO:759 α V FDDSY

SEQ ID NO:760

KQDKILACAPLYHWRTEMKQEREPVGTGTCFLQDGTCTVEYAPCRSQDIDADGQGFCQGG
FSIDFTKADRVLLGGPGSFYWQGLISDQVAEIVSKYDPNVYSIKYNNQLATRTRTAQAIFD

SEQ ID NO:761 β 8 YNLDC
SEQ ID NO:762 β 8 QCSDYNL
SEQ ID NO:763 β 8 SMHNN
SEQ ID NO:764 β 8 AVHRQ

SEQ ID NO:765 - KSSQSLLGRGDLGRLKK

SEQ ID NO:766 – C6H - VH CDR1 – TFTDYSMH
SEQ ID NO:767 – C6H - VH CDR2 – RINTETGEPTFADDFRG
SEQ ID NO:768 – C6H – VH CDR3 - FYYGRDS

SEQ ID NO:877 FR2 de cadena pesada WV(K/R)QAPG(K/Q)GL(K/E)W(V/M)(A/G)

SEQ ID NO:878 FR3 de cadena pesada

RF(A/Q/S)(V/F)(S/T)L(E/D)ES(A/Q)(S/T)TA(Y/N)L(Q/E)I(N/R/E/T)(N/S)L(R/R)(N/S)(E/D)DIA(T/V/K)YPCAI

SEQ ID NO:879 FR4 de cadena pesada WQQG(T/A)LTVSS

SEQ ID NO:880 FR1 de cadena ligera

(D/E)EVM(T/S)Q(S/T)P(S/A/V)(S/T)L(A/S)VS(A/P)GE(K/R/I)VTMSC

SEQ ID NO:881 FR2 de cadena ligera WYQQWEGQ(S/A)PRLLIY

SEQ ID NO:882 FR3 de cadena ligera

(G/D)VP(D/A)RF(T/S)GGSGT(D/E)FTLTSSVQ(A/S/D)ED(L/F)AVIYC

SEQ ID NO:883 FR4 de cadena ligera FG(A/Q)GT(K/V)LE(L/LI)KR

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo que se une específicamente a $\alpha\text{v}\beta 8$ humana y bloquea la unión del péptido TGF β a $\alpha\text{v}\beta 8$, en donde el anticuerpo comprende:

5 CDR1 SEQ ID NO:520, CDR2 SEQ ID NO:521 y CDR3 SEQ ID NO:522 de la cadena pesada; y CDR1 SEQ ID NO:541, CDR2 SEQ ID NO:542 y CDR3 SEQ ID NO:543 de la cadena ligera; o
 10 CDR1 SEQ ID NO:562, CDR2 SEQ ID NO: 563 y CDR3 SEQ ID NO: 564 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:569, CDR2 SEQ ID NO: 570 y CDR3 SEQ ID NO: 571 de la cadena ligera; o
 CDR1 SEQ ID NO:313, CDR2 SEQ ID NO: 314 y CDR3 SEQ ID NO: 315 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:334, CDR2 SEQ ID NO: 335 y CDR3 SEQ ID NO: 336 de la cadena ligera; o
 CDR1 SEQ ID NO:319, CDR2 SEQ ID NO: 320 y CDR3 SEQ ID NO: 321 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:340, CDR2 SEQ ID NO: 341 y CDR3 SEQ ID NO: 342 de la cadena ligera; o
 15 CDR1 SEQ ID NO:316, CDR2 SEQ ID NO: 317 y CDR3 SEQ ID NO: 318 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:337, CDR2 SEQ ID NO: 338 y CDR3 SEQ ID NO: 339 de la cadena ligera; o
 CDR1 SEQ ID NO:322, CDR2 SEQ ID NO: 323 y CDR3 SEQ ID NO: 324 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:343, CDR2 SEQ ID NO: 344 y CDR3 SEQ ID NO: 345 de la cadena ligera; o
 CDR1 SEQ ID NO:322, CDR2 SEQ ID NO: 323 y CDR3 SEQ ID NO: 324 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:346, CDR2 SEQ ID NO: 347 y CDR3 SEQ ID NO: 348 de la cadena ligera; o
 20 CDR1 SEQ ID NO:322, CDR2 SEQ ID NO: 323 y CDR3 SEQ ID NO: 324 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:349, CDR2 SEQ ID NO: 350 y CDR3 SEQ ID NO: 351 de la cadena ligera; o
 CDR1 SEQ ID NO:325, CDR2 SEQ ID NO: 326 y CDR3 SEQ ID NO: 327 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:352, CDR2 SEQ ID NO: 353 y CDR3 SEQ ID NO: 354 de la cadena ligera; o
 CDR1 SEQ ID NO:325, CDR2 SEQ ID NO: 326 y CDR3 SEQ ID NO: 327 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:355, CDR2 SEQ ID NO: 356 y CDR3 SEQ ID NO: 357 de la cadena ligera; o
 25 CDR1 SEQ ID NO:325, CDR2 SEQ ID NO: 326 y CDR3 SEQ ID NO: 327 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:358, CDR2 SEQ ID NO: 359 y CDR3 SEQ ID NO: 360 de la cadena ligera; o
 CDR1 SEQ ID NO:367, CDR2 SEQ ID NO: 368 y CDR3 SEQ ID NO: 369 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:373, CDR2 SEQ ID NO: 374 y CDR3 SEQ ID NO: 375 de la cadena ligera; o
 30 CDR1 SEQ ID NO:364, CDR2 SEQ ID NO: 365 y CDR3 SEQ ID NO: 366 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:373, CDR2 SEQ ID NO: 374 y CDR3 SEQ ID NO: 375 de la cadena ligera; o
 CDR1 SEQ ID NO:331, CDR2 SEQ ID NO: 332 y CDR3 SEQ ID NO: 333 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:382, CDR2 SEQ ID NO: 383 y CDR3 SEQ ID NO: 384 de la cadena ligera; o
 CDR1 SEQ ID NO:379, CDR2 SEQ ID NO: 380 y CDR3 SEQ ID NO: 381 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:361, CDR2 SEQ ID NO: 362 y CDR3 SEQ ID NO: 363 de la cadena ligera; o
 35 CDR1 SEQ ID NO:331, CDR2 SEQ ID NO: 332 y CDR3 SEQ ID NO: 333 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:361, CDR2 SEQ ID NO: 362 y CDR3 SEQ ID NO: 363 de la cadena ligera; o
 CDR1 SEQ ID NO:508, CDR2 SEQ ID NO: 509 y CDR3 SEQ ID NO: 510 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:529, CDR2 SEQ ID NO: 530 y CDR3 SEQ ID NO: 531 de la cadena ligera; o
 40 CDR1 SEQ ID NO:511, CDR2 SEQ ID NO: 512 y CDR3 SEQ ID NO: 513 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:532, CDR2 SEQ ID NO: 533 y CDR3 SEQ ID NO: 534 de la cadena ligera; o
 CDR1 SEQ ID NO:514, CDR2 SEQ ID NO: 515 y CDR3 SEQ ID NO: 516 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:535, CDR2 SEQ ID NO: 536 y CDR3 SEQ ID NO: 537 de la cadena ligera; o
 CDR1 SEQ ID NO:523, CDR2 SEQ ID NO: 524 y CDR3 SEQ ID NO: 525 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:544, CDR2 SEQ ID NO: 545 y CDR3 SEQ ID NO: 546 de la cadena ligera; o
 45 CDR1 SEQ ID NO:526, CDR2 SEQ ID NO: 527 y CDR3 SEQ ID NO: 528 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO:547, CDR2 SEQ ID NO: 548 y CDR3 SEQ ID NO: 549 de la cadena ligera.

2. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo comprende además secuencias marco de la cadena pesada FR1, FR2, FR3 y FR4 como SEQ ID NO: 558, SEQ ID NO: 559, SEQ ID NO: 560 y SEQ ID NO: 561, respectivamente, y las secuencias marco de la cadena ligera FR1, FR2, FR3 y FR4 como SEQ ID NO: 565, SEQ ID NO: 566, SEQ ID NO: 567 y SEQ ID NO: 568, respectivamente.

3. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo comprende además secuencias marco de la cadena pesada FR1, FR2, FR3 y FR4 como SEQ ID NO: 550, SEQ ID NO: 551, SEQ ID NO: 552 y SEQ ID NO: 553, respectivamente, y las secuencias marco de la cadena ligera FR1, FR2, FR3 y FR4 como SEQ ID NO: 554, SEQ ID NO: 555, SEQ ID NO: 556 y SEQ ID NO: 557, respectivamente.

4. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la región variable de la cadena pesada comprende SEQ ID NO: 427.

5. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la región variable de la cadena ligera comprende SEQ ID NO: 484.

6. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde la región variable de la cadena pesada comprende SEQ ID NO: 427 y la región variable de la cadena ligera comprende SEQ ID NO: 484.

7. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo está humanizado.

8. El anticuerpo de la reivindicación 1, en donde el anticuerpo está enlazado a un marcador detectable.
- 5 9. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 10. Un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso en un método para potenciar una respuesta inmunitaria a una infección vírica en un individuo humano, comprendiendo el método administrar una cantidad suficiente de dicho anticuerpo al individuo, potenciando de esta manera la respuesta inmunitaria a la infección vírica.
11. El anticuerpo para su uso de la reivindicación 10, en donde la infección vírica es una infección por hepatitis.
12. El anticuerpo para su uso de la reivindicación 11, en donde la infección vírica es una infección por hepatitis B.
- 15 13. El anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso en un método para potenciar una respuesta inmunitaria a un cáncer en un individuo humano, comprendiendo el método administrar una cantidad suficiente de dicho anticuerpo al individuo, potenciando de esta manera la respuesta inmunitaria al cáncer.
- 20 14. El anticuerpo para su uso de la reivindicación 13, en donde el cáncer es cáncer de pulmón.
15. El anticuerpo para su uso de la reivindicación 13, en donde el cáncer es un cáncer metastásico.
16. El anticuerpo para su uso de la reivindicación 13, en donde el cáncer es un cáncer primario.
- 25 17. Un anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 para su uso en un método para potenciar una respuesta inmunitaria a *H. pylori* en un individuo humano, comprendiendo el método administrar una cantidad suficiente de dicho anticuerpo al individuo, potenciando de esta manera la respuesta inmunitaria a *H. pylori*.
- 30 18. El anticuerpo para su uso de la reivindicación 17, en donde el individuo humano tiene una úlcera péptica, carcinoma gástrico o linfoma MALT.
- 35 19. Un anticuerpo que se une específicamente a $\alpha\text{v}\beta\text{8}$ humana y que comprende CDR1 SEQ ID NO: 299, CDR2 SEQ ID NO: 301, y CDR3 SEQ ID NO: 303 de la cadena pesada y CDR1 SEQ ID NO: 307, CDR2 (SEQ ID NO: 309) y CDR3 (SEQ ID NO: 311) de la cadena ligera humanas.
20. El anticuerpo de la reivindicación 19, en donde el anticuerpo está enlazado a un marcador detectable.
- 40 21. Un método para detectar la presencia, la ausencia o la cantidad de $\alpha\text{v}\beta\text{8}$ humana en una muestra, comprendiendo el método,
poner en contacto el anticuerpo de la reivindicación 19 o 20 con la muestra, y
detectar o cuantificar la unión del anticuerpo a la muestra.
22. El método de la reivindicación 21, en donde la muestra es una muestra fijada con formalina.

VH	Marco 1	CDR1	Marco 2	CDR2	Marco 3	CDR3	Marco 4
(Nombre de híbrido de ratón)							
B13C4 15-6	EVQLVDSPEELKPKGKPTVHISCASGY	TTFDYSH	WVQAPQCGLKWNG	WINTETCEPTVYADDFRG	KFAFSELETSASTAYLQINLNLMNEDEATATFCAI	YYVGRDS	WGQCTILTVSS
B13C4 15-10	QIQLLQSGPELKKPKGKPTVHISCASGY	TTFDYSH	WVQAPQCGLKWNG	WINTETCEPTVYADDFRG	KFAFSELETSASTAYLQINLNLMNEDEATATFCAI	YYVGRDS	WGQCTILTVSS
B13H3.2	QIQLLQSGPELKKPKGKPTVHISCASGY	TTFDYSH	WVQAPQCGLKWNG	WINTETCEPTVYADDFRG	KFAFSELETSASTAYLQINLNLMNEDEATATFCAI	YYVGRDS	WGQCTILTVSS
B13C1231015	QIQLLQSGPELKKPKGKPTVHISCASGY	TTFDYSH	WVQAPQCGLKWNG	WINTETCEPTVYADDFRG	KFAFSELETSASTAYLQINLNLMNEDEATATFCAI	YYVGRDS	WGQCTILTVSS
B15B11VH	QIQLLQSGPELKKPKGKPTVHISCASGY	TTFDYSH	WVQAPQCGLKWNA	RINTEICEPTTRADDFRG	KFAFSELETSASTAYLQINLNLMNEDEATATFCAI	YYVGRDS	WGQCTILTVSS
B2B2 15-9	QIQLLQSGPELKKPKGKPTVHISCASGY	TTFDYSH	WVQAPQCGLKWNA	RINTEICEPTTRADDFRG	KFAFSELETSASTAYLQINLNLMNEDEATATFCAI	YYVGRDS	WGQCTILTVSS
R11D12715.3	EVQLVDSGGLVQGGSHLSCASGF	TTSSPMS	WVRVTPERALELVA	TIKNGCGSTYPENMNG	KFTISDNRANLHLLMSSLSASEBTANFYCAS	ADIRYGAFTDY	WGQCTILTVSS
(Nombre de clon de IgG de conejo producido)							
R5DLVH-1	EVQLLESPELKKPKGKPTVHISCASGY	TTFDYSLH	WVQAPQCGLKWNG	WINTETCEPTVYADDFRG	KFAFSELETSASTAYLQINLNLMNEDEATATFCAI	YYVGRDS	WGQCTILTVSS
R5DLVH-3	QVQLVNGSPELKKPKGKPTVHISCASGY	TTFDYSLH	WVQAPQCGLKWNG	WINTETCEPTVYADDFRG	KFAFSELETSASTAYLQINLNLMNEDEATATFCAI	YYVGRDS	WGQCTILTVSS
R5DLVH-16	QIQVQSGPELKKPKGKPTVHISCASGY	TTFDYSH	WVQAPQCGLKWNA	RINTEICEPTTRADDFRG	KFAFSELETSASTAYLQINLNLMNEDEATATFCAI	YYVGRDS	WGQCTILTVSS
(clon de scFv de biblioteca de visualización de levaduras)							
29	QIQLLQSGPELKKPKGKPTVHISCASGY	TTFDYSH	WVQAPQCGLEHWA	RINTEICEPTTEADDFRG	KFAFSELETSASTAYLQINLNLMNEDEATATFCAI	YYVGRDS	WGQCTILTVSS
44	QIQLLQSGPELKKPKGKPTVHISCASGY	TTFDYSH	WVQAPQCGLEKWA	RINTEICEPTTRADDFRG	KFAFSELETSASTAYLQINLNLMNEDEATATFCAI	YYVGRDS	WGQCTILTVSS
A1-B4-29	QIQLLQSGPELKKPKGKPTVHISCASGY	TTFDYSH	WVQAPQCGLEKWA	RINTEICEPTTRADDFRG	KFAFSELETSASTAYLQINLNLMNEDEATATFCAI	YYVGRDT	WGQCTILTVSS
A5-C6	QIQLLQSGPELKKPKGKPTVHISCASGY	TTFDYSH	WVQAPQCGLEHWA	RINTEICEPTTEADDFRG	KFAFSELETSASTAYLQINLNLMNEDEATATFCAI	YYVGRDS	WGQCTILTVSS
D4-E6	QIQLLQSGPELKKPKGKPTVHISCASGY	TTFDYSH	WVQAPQCGLEHWA	RINTEICEPTTEADDFRG	KFAFSELETSASTAYLQINLNLMNEDEATATFCAI	YYVGRDS	WGQCTILTVSS
Clon final para la prueba funcional <i>in vitro/in vivo</i> en formato IgG							
C6D4	QIQLLQSGPELKKPKGKPTVHISCASGY	TTFDYSH	WVQAPQCGLEKWA	RINTEICEPTTRADDFRG	KFAFSELETSASTAYLQINLNLMNEDEATATFCAI	YYVGRDS	WGQCTILTVSS

FIG. 1

VH	Marco 1	CDR1	Marco 2	CDR2	Marco 3	CDR3	Marco 4
(Nombre de hibridoma de ratón)							
B2E2-35-20	DIWNSQPSKYSLSGERVITNC	KASQDINSYLS	WYQKFGQSRKILLY	RANPLVD	QVPRFTSGSGGSDTDTLTLSIVQAEDEAVIYC	LOYDEPPLIT	FGAGTKLELKA
B2E2-35-26	QIVLWQPSKYSLSGERVITNC	KASQDINSYLS	WYQKFGQSRKILLY	RANPLVD	QVPRFTSGSGGSDTDTLTLSIVQAEDEAVIYC	LOYDEPPLIT	FGAGTKLELKA
B15D11K34-26	QIVLWQPAIKASLPGERVITNC	SASSSPSYNH	WYQKFGQSRKILLY	DTNKLAS	QVPRFTSGSGGSDTDTLTLSIVQAEDEAVIYC	QWSSSNPFT	FGAGTKLELKA
B15D11K33-24	QIVLWQPAIKASLPGERVITNC	SASSSPSYNH	WYQKFGQSRKILLY	DTNKLAS	QVPRFTSGSGGSDTDTLTLSIVQAEDEAVIYC	QWSSSNPFT	FGAGTKLELKA
B15D11K35-26	QIVLWQPAIKASLPGERVITNC	SASSSPSYNH	WYQKFGQSRKILLY	DTNKLAS	QVPRFTSGSGGSDTDTLTLSIVQAEDEAVIYC	QWSSSNPFT	FGAGTKLELKA
B13D12134-25	DIANKSPALIKASLPGERVITNC	SASSSPSYNH	WYQKFGQSRKILLY	DTNKLAS	QVPRFTSGSGGSDTDTLTLSIVQAEDEAVIYC	QWSSSNPFT	FGAGTKLELKA
B13D12133-26	QIVLWQPAIKASLPGERVITNC	SASSSPSYNH	WYQKFGQSRKILLY	DTNKLAS	QVPRFTSGSGGSDTDTLTLSIVQAEDEAVIYC	QWSSSNPFT	FGAGTKLELKA
B13D4-35-20	DIWNSQPSLSLAVSAGEKVTNSC	KSSQSLNSTRANVLA	WYQKFGQSRKILLY	WASTRES	QVPRFTSGSGGSDTDTLTLSIVQAEDEAVIYC	KQSNILIT	FGAGTKLELKA
B15D11K35-20	DIWNSQPSLSLAVSAGEKVTNSC	KSSQSLNSTRANVLA	WYQKFGQSRKILLY	WASTRES	QVPRFTSGSGGSDTDTLTLSIVQAEDEAVIYC	KQSNILIT	FGAGTKLELKA
B13D12135-25	DIANKSPALIKASLPGERVITNSC	KSSQSLNSTRANVLA	WYQKFGQSRKILLY	WASTRES	QVPRFTSGSGGSDTDTLTLSIVQAEDEAVIYC	KQSNILIT	FGAGTKLELKA
B13D1213520	DIWNSQPSLSLAVSAGEKVTNSC	KSSQSLNSTRANVLA	WYQKFGQSRKILLY	WASTRES	QVPRFTSGSGGSDTDTLTLSIVQAEDEAVIYC	KQSNILIT	FGAGTKLELKA
(Nombre de clon de IgG de conejo producido)							
RSDEVK-1	DIWNSQPSLSLAVSAGEKVTNSC	KSSQSLNSTRANVLA	WYQKFGQSRKILLY	WASTRES	QVPRFTSGSGGSDTDTLTLSIVQAEDEAVIYC	KQSNILIT	FGAGTKLELKA
RSDEVK-6	DIWNSQPSLSLAVSAGEKVTNSC	KSSQSLNSTRANVLA	WYQKFGQSRKILLY	WASTRES	QVPRFTSGSGGSDTDTLTLSIVQAEDEAVIYC	KQSNILIT	FGAGTKLELKA
RSDEVK-10	DIWNSQPSLSLAVSAGEKVTNSC	KSSQSLNSTRANVLA	WYQKFGQSRKILLY	WASTRES	QVPRFTSGSGGSDTDTLTLSIVQAEDEAVIYC	KQSNILIT	FGAGTKLELKA
RSDEVK-13	DIWNSQPSLSLAVSAGEKVTNSC	KSSQSLNSTRANVLA	WYQKFGQSRKILLY	WASTRES	QVPRFTSGSGGSDTDTLTLSIVQAEDEAVIYC	KQSNILIT	FGAGTKLELKA
(clon de scFv de biblioteca de visualización de levaduras)							
29	DIWNSQPSLSLAVSAGEKVTNSC	KSSQSLNSTRANVLA	WYQKFGQSRKILLY	WASTRES	QVPRFTSGSGGSDTDTLTLSIVQAEDEAVIYC	KQSNILIT	FGAGTKLELKA
44	DIWNSQPSLSLAVSAGEKVTNSC	KSSQSLNSTRANVLA	WYQKFGQSRKILLY	WASTRES	QVPRFTSGSGGSDTDTLTLSIVQAEDEAVIYC	KQSNILIT	FGAGTKLELKA
A1-84-F9	DIWNSQPSLSLAVSAGEKVTNSC	KSSQSLNSTRANVLA	WYQKFGQSRKILLY	WASTRES	QVPRFTSGSGGSDTDTLTLSIVQAEDEAVIYC	KQSNILIT	FGAGTKLELKA
A5-06	DIWNSQPSLSLAVSAGEKVTNSC	KSSQSLNSTRANVLA	WYQKFGQSRKILLY	WASTRES	QVPRFTSGSGGSDTDTLTLSIVQAEDEAVIYC	KQSNILIT	FGAGTKLELKA
F4-86	DIWNSQPSLSLAVSAGEKVTNSC	KSSQSLNSTRANVLA	WYQKFGQSRKILLY	WASTRES	QVPRFTSGSGGSDTDTLTLSIVQAEDEAVIYC	KQSNILIT	FGAGTKLELKA

Clon final para la prueba funcional *in vitro/in vivo* en formato IgG

C614	DIWNSQPSLSLAVSAGEKVTNSC	KSSQSLNSTRANVLA	WYQKFGQSRKILLY	WASTRES	QVPRFTSGSGGSDTDTLTLSIVQAEDEAVIYC	KQSNILIT	FGAGTKLELKA
------	-------------------------	-----------------	----------------	---------	----------------------------------	----------	-------------

FIG. 2

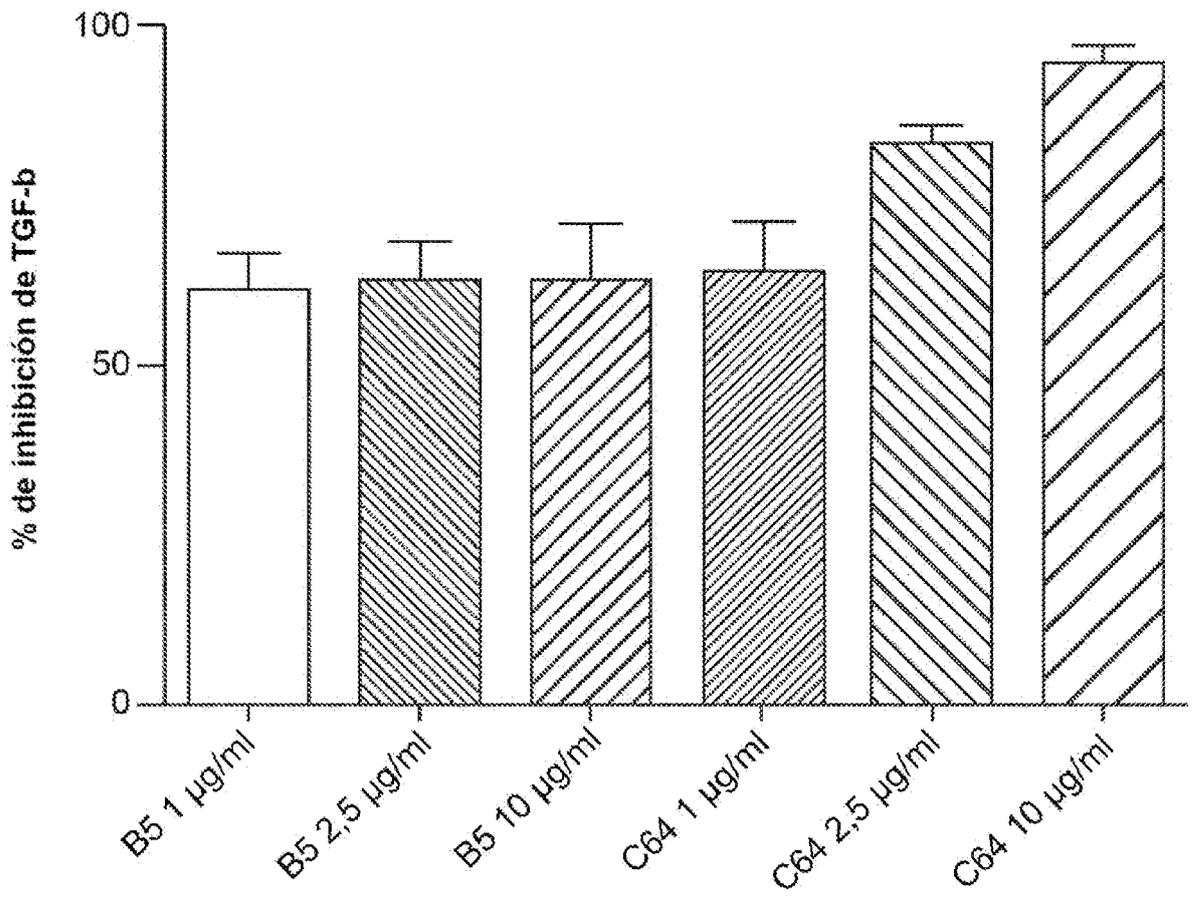


FIG. 3

av humana FLQDGTKTVEYAPCRSQDI DADQQGFCCGGFSIDFTKADRVLLGGPGSF YWQGG
 av de chimpancé FLQDGTKTVEYAPCRSQDI DADQQGFCCGGFSIDFTKADRVLLGGPGSF YWQGG
 av de macaco de la India FLQDGTKTVEYAPCRSQDI DADQQGFCCGGFSIDFTKADRVLLGGPGSF YWQGG
 av de macaco cangrejero FLQDGTKTVEYAPCRSQDI DADQQGFCCGGFSIDFTKADRVLLGGPGSF YWQGG
 av de vaca FLQDGTKTVEYAPCRSKNI DADQQGFCCGGFSIDFTKADRVLLGGPGSF YWQGG
 av de cerdo FLQDGTKTVEYAPCRSKNI DADQQGFCCGGFSIDFTKADRVLLGGPGSF YWQGG
 av de caballo FLQDGTKTVEYAPCRSKNI DADQQGFCCGGFSIDFTKADRVLLGGPGSF YWQGG
 av de ratón FLQDGTKTVEYAPCRSKNI DADQQGFCCGGFSIDFTKADRVLLGGPGSF YWQGG
 av de rata FLQDGTKTVEYAPCRSKNI DADQQGFCCGGFSIDFTKADRVLLGGPGSF YWQGG
 av de armadillo FLQDGTKTVEYAPCRSKNI DADQQGFCCGGFSIDFTKADRVLLGGPGSF YWQGG
 av de ormitorrinco FLQDGTKTVEYAPCRSRSI DADQQGFCCGGFSIDFTKADRVLLGGPGSF YWQGG

Integrina av. Epítipo para C6D4 en Negrita Subrayado Cursiva

β8 humana SASM^HHNI^EKLNSVGN^DLSRKM^AFFSR^DERL^GFGSVYDKTVSPYISIH^PERIH^NQ^CSDYNLDMP^HPGYIH^VLSLTENIT^EFEKAV^HR^KIS
 β8 de chimpancé SASM^HHNI^EKLNSVGN^DLSRKM^AFFSR^DERL^GFGSVYDKTVSPYISIH^PERIH^NQ^CSDYNLDMP^HPGYIH^VLSLTENIT^EFEKAV^HR^KIS
 β8 de macaco de la India SASM^HHNI^EKLNSVGN^DLSRKM^AFFSR^DERL^GFGSVYDKTVSPYISIH^PERIH^NQ^CSDYNLDMP^HPGYIH^VLSLTENIT^EFEKAV^HR^KIS
 β8 de macaco cangrejero SASM^HHNI^EKLNSVGN^DLSRKM^AFFSR^DERL^GFGSVYDKTVSPYISIH^PERIH^NQ^CSDYNLDMP^HPGYIH^VLSLTENIT^EFEKAV^HR^KIS
 β8 de vaca SASM^HHNI^EKLNSVGN^DLSRKM^AFFSR^DERL^GFGSVYDKTVSPYISIH^PERIH^NQ^CSDYNLDMP^HPGYIH^VLSLTENIT^EFEKAV^HR^KIS
 β8 de cerdo SASM^HHNI^EKLNSVGN^DLSRKM^AFFSR^DERL^GFGSVYDKTVSPYISIH^PERIH^NQ^CSDYNLDMP^HPGYIH^VLSLTENIT^EFEKAV^HR^KIS
 β8 de caballo SASM^HHNI^EKLNSVGN^DLSRKM^AFFSR^DERL^GFGSVYDKTVSPYISIH^PERIH^NQ^CSDYNLDMP^HPGYIH^VLSLTENIT^EFEKAV^HR^KIS
 β8 de ratón SASM^HHNI^EKLNSVGN^DLSRKM^AFFSR^DERL^GFGSVYDKTVSPYISIH^PERIH^NQ^CSDYNLDMP^HPGYIH^VLSLTENIT^EFEKAV^HR^KIS
 β8 de rata SASM^HHNI^EKLNSVGN^DLSRKM^AFFSR^DERL^GFGSVYDKTVSPYISIH^PERIH^NQ^CSDYNLDMP^HPGYIH^VLSLTENIT^EFEKAV^HR^KIS
 β8 de armadillo SASM^HHNI^EKLNSVGN^DLSRKM^AFFSR^DERL^GFGSVYDKTVSPYISIH^PERIH^NQ^CSDYNLDMP^HPGYIH^VLSLTENIT^EFEKAV^HR^KIS
 β8 de ormitorrinco SASM^HHNI^EKLNSVGN^DLSQ^MADFT^RDR^FAL^GFGSVYDKTVSPYISIH^PGR^IR^NQ^CSDYNLDMP^HPGYIH^VLSLTENIT^EFEKAV^HR^KIS

FIG. 4

1 FNLDVDSPAEYSGPEGSYFGEFAVDFFVPSASSRMFLLVVGAPKANTTQPGI 50
 51 VEGGQVLKCDWSSTRRCQPIEFDATGNRDYAKDDPLEFKSHQWFGASVRS 100
 101 KQDKILACAPLYHWRTEMKQEREVPGTCFLQDGTKTVEYAPCRSQDI **DAD** 150
 151 **G**QGFCQGGFSIDFTKADRVLGGPGSF **Y**WQGQLISDQVAELVSKYDPNVY 200
 201 SIKYNNQLATRTAQAI FDDSYLGYSVAVGDFENGDDGIDDFVSGVPRAARTL 250
 251 GMVYIYDYGKNMSSLYNFTGEQMAAYFGFSVAATDINGDDYADVFIGAPLF 300
 301 MDRGSDGKQLQEVGQVSVSLQRASGDFQTTKLNGLFEVFARFGSALAPLGD 350
 351 DQDGFNDIALAAPYGGEDKKGIVYIFNGRSTGLNAVPSQILEGQWAARSM 400
 401 PPSFGYSMKGATDIDKNGYPDLIVGAFGVDRAILLYRARPVITVNAGLEVY 450
 451 ESILNQDNKTCSLPGTALKVSCFNVRFCCLKADGKGVLPKLNQVVELLLD 500
 501 KKKQKGAIRRALFLYSRSPSHSKNMTISRGGMLQCEELIAYLRDESEFRD 550
 551 KLTPITIFMEYRLDYRTAADTTGLQPIILNQFTPANISRQAHILLDCGEDN 600
 601 VCKPKLEVSVDSDQKKIYIGDDNPLTLIVKAQNOGEGAYEAEELIVSIPLO 650
 651 ADFICVVRNNEALARLSCAFKTENQTRQVVCDLGNPMKAGTQLLAGLRF 700
 701 VHQQSEMDSVKFDLQIQSSNLFDKVSPVSSHKVDLAVLAAVEIRGVSSP 750
 751 DHVFLPIFNWEHKENPETEEDVGPVVQHIYELRNNGPSSFSKAMHLQWP 800
 801 YKYNNTLLYILHYDIDGPMNCTSDMEINPLRIKISSLQTTTEKNDTVAGQ 850
 851 GERDHLITKRDLALSEGDIHTLGCQVAQCLKIVCQVGRRLDRGKSAILYVK 900
 901 SLLWTETFMNKENQNHSSYLSKSSASENVIEFPYKNLPIEDITNSTLVTN 950
 951 VTWGIQAPMPVPVWVILAVLAGLLLLLAVLVFVMYRMGFFKRVPRPQEE 1000
 1001 QEREQLQPHENGEGNSET 1018

Integrina alfaV: (Humana, sin péptido señal) -
 Epitopo para C6D4 en ***Negrita Subrayado Cursiva***

1 EDNRCASSNAASCARCLALGPECGWCVQEDFISGGSRSERCDIVSNLISK 50
 51 GCSVDSIEYPSVHVLIPTENEINTQVTPGEVSIQLRPGAEANFMLKVHPL 100
 101 KKYPVDLYYLVDSASMHNNIEKLNNSVGNDLRSKMAFFSRDFRLGFGSYV 150
 151 DKTVSPYISIHPERIHNQC **SDYNLD**CMPPHGYIHVLSLTENITEFEKAVH 200
 201 **R**QKISGNIIDTPEGGFDA MLQA AVCE SHIGWRKEAKRLLLVM TDQTS H LAL 250
 251 DSKLAGIVVPNDGNCHLNKNNVYVKSTTMEHPSLGQLSEKLI DN NIN VIFA 300
 301 VQKQFHWYKDLLPLLPGTIAGEIESKAANLNNLVVEAYQKLI SEVKVQV 350
 351 ENQVQGIYENITAI CPD GSRKPGMEGCRNVT SNDEVLFNVTVTMKKCDVT 400
 401 GGKNYAIIRPIGFNETAKIH IHRNCSCQCEDNRGPFKGCVD E TFLDSKCF 450
 451 QCDENKCHFDEDQFSSESCKSHKDQPVCSGRGVCVCGKCSCHKIKLGKVY 500
 501 GKYCEKDDFSCPYHHGNLCAGHGECEAGRCQCFSGWEGDRCCPSAAAQH 550
 551 CVNSKGGQVCSGRGTCVCGRCECTDPRSIGRFCEHCPTCYTACKENWNMQ 600
 601 CLHPHNLSQA I LDQCKTSCALMEQQHYVDQ TSECFSSPSYLRIFFIIFIV 650
 651 TFLIGLLKVLIRQVILQWNSNKIKSSSDYRVSASKKDKLILQSVCTRAV 700
 701 TYBREKPEEIKMDISKLN AHETFR CNF 727

Integrina Beta8: (Humana, sin péptido señal) -
 Epitopo para C6D4 en ***Negrita Subrayado Cursiva***

FIG. 5

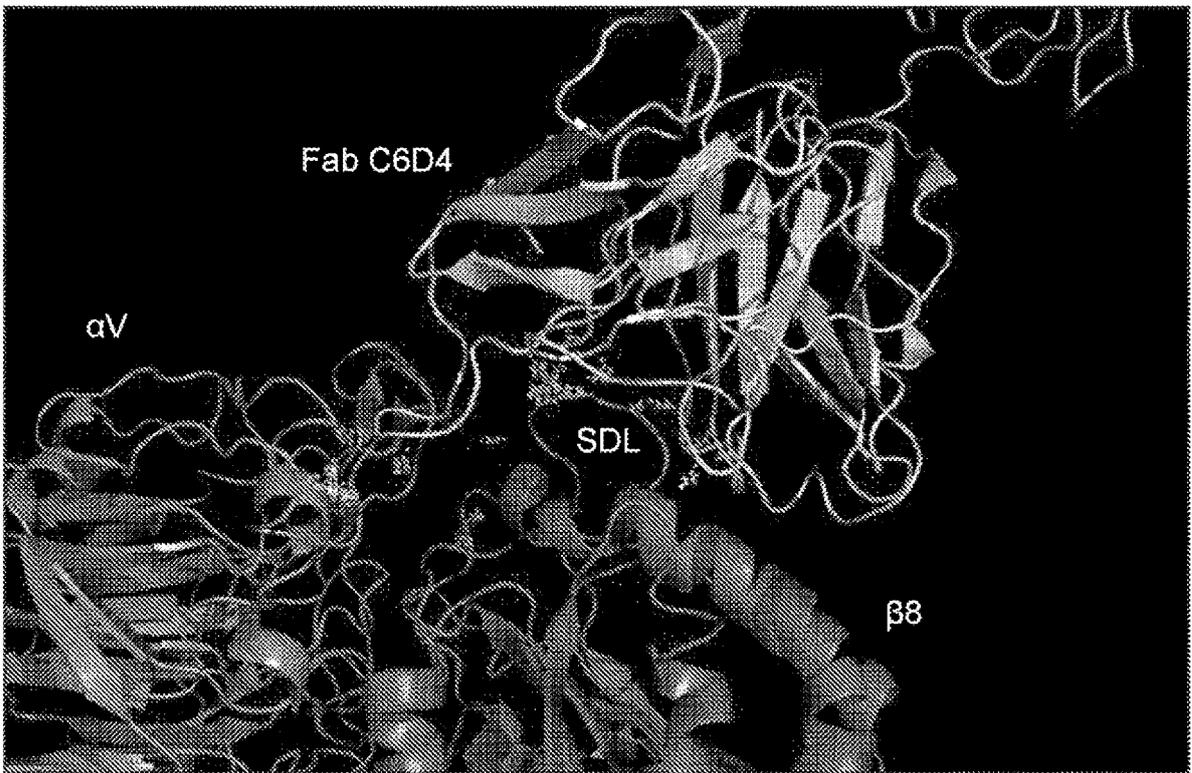
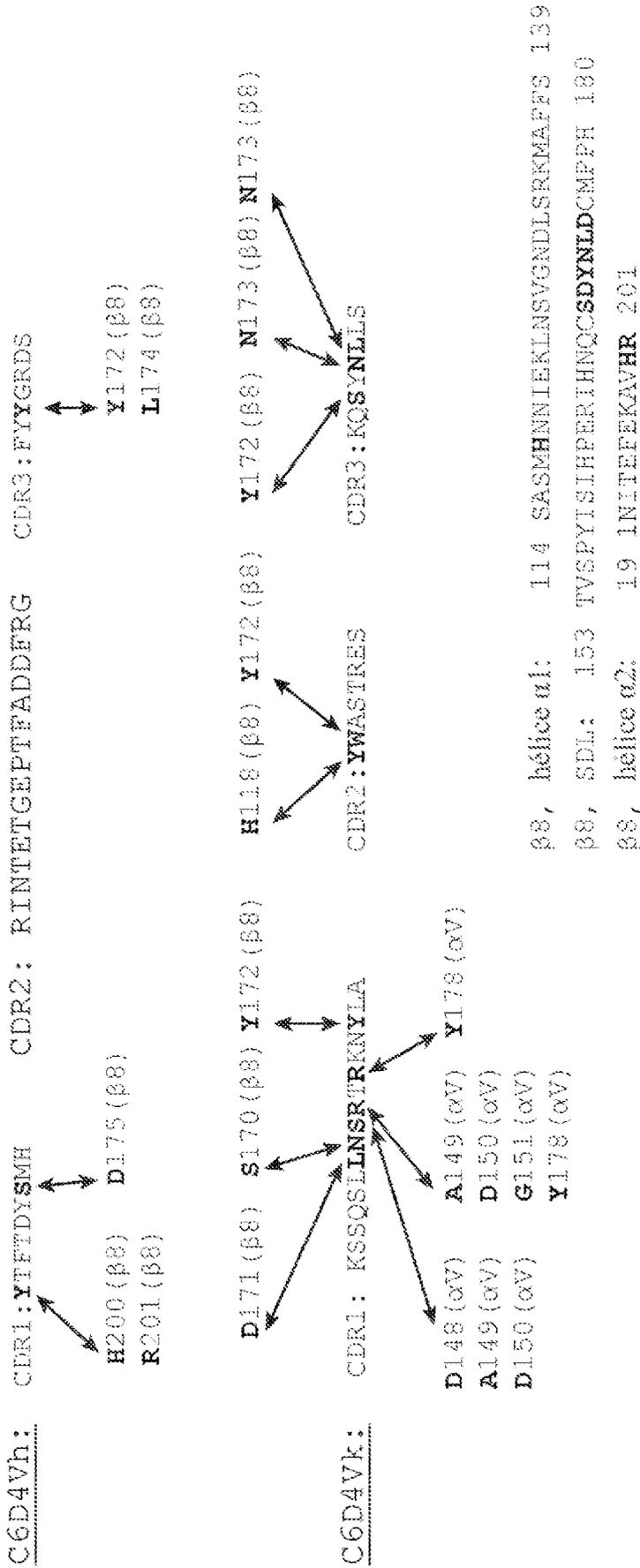


FIG. 6



hoja W3 del dominio propulsor αV, β:

KQDKILACAPLYHWRTFMKQEREFPVGTFCFLQDGTKTVEYAPCRSQDIDADGGQGF
QGGFSIDFTKADRVLLGGPGSEYWQQQLISDQVAEIVSKYDPMVYSIKYNNQLATR
TAQAIFD

Los restos que hacen interacciones están en **negrita**

FIG. 7

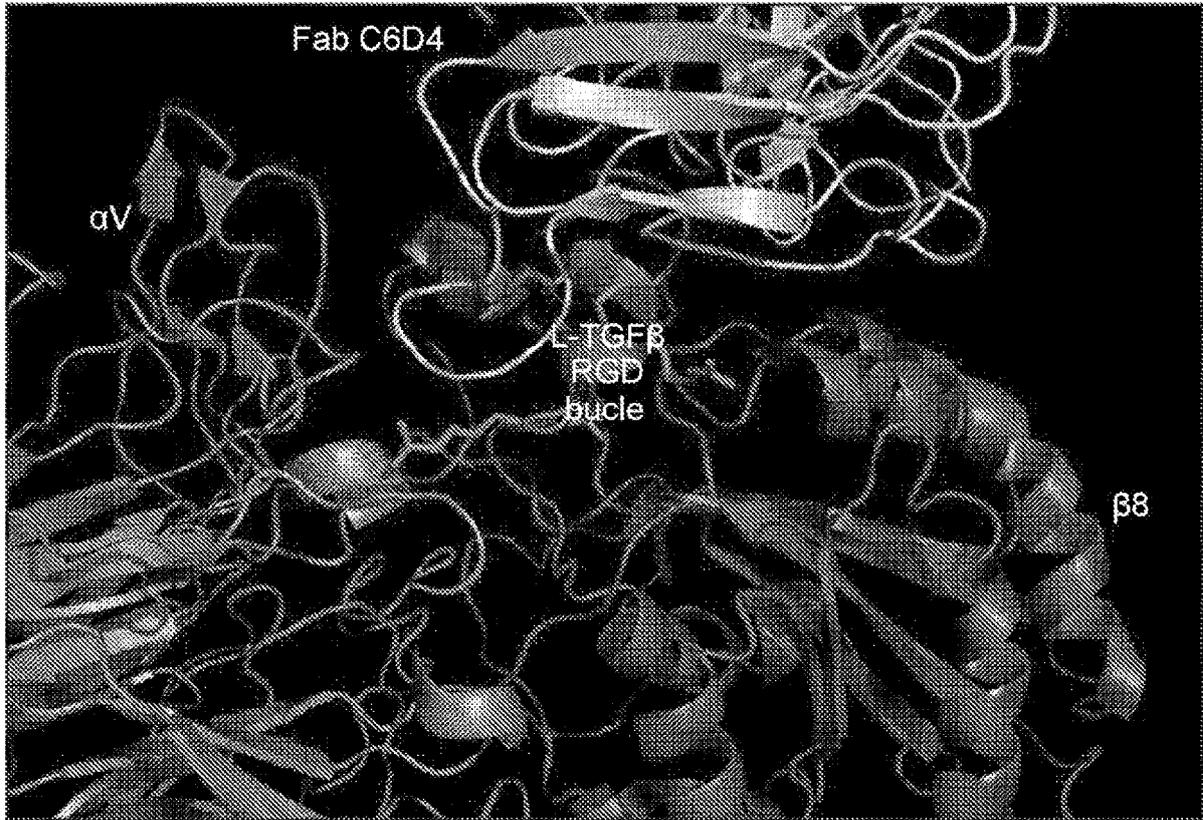
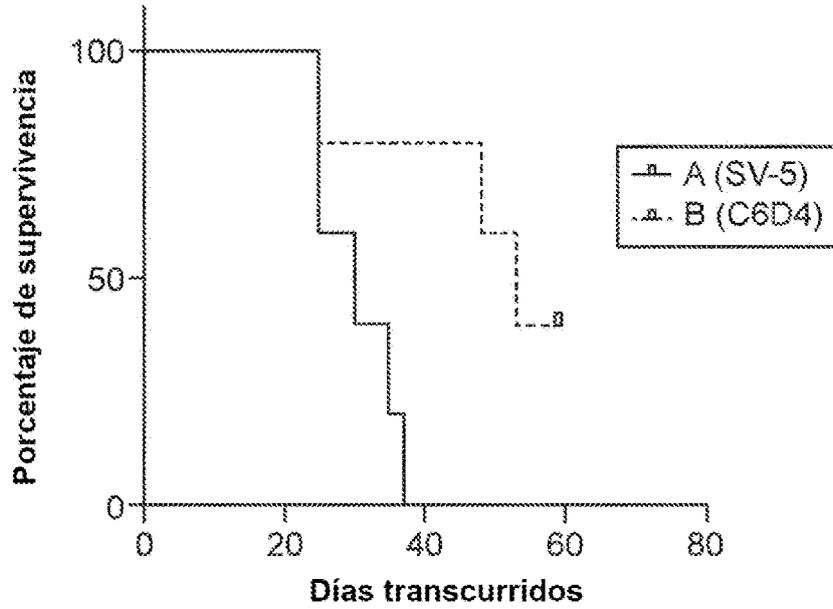


FIG. 8

Proporciones de supervivencia: Supervivencia de 07012016LLC-vol. 3



A (n=5), causa; 1 murió (y tuvo rec. local), 1 rec. local, 3 pérdida de peso
 B (n=5), 1 rec. local. 2 pérdida de peso (1 murió)

Prueba de orden logarítmico (Mantel-Cox)		Prueba de Gehan-Breslow-Wilcoxon	
Chi cuadrado	5,322	Chi cuadrado	3,510
df	1	df	1
valor de P	0,0211	valor de P	0,0610
sumario de valor de P	*	sumario de valor de P	ns

FIG. 9

PBS	ALT Día 0	HBSag ELISA	ALT Día 7	HBSag ELISA	ALT Día 14	HBSag ELISA	
1	71	POS	33	POS	68	POS	
2	77	POS	10	POS	27	POS	
3	20	POS	16	POS	38	POS	
4	33	POS	17	POS	51	POS	
5	28	POS	14	POS	31	POS	
C6D4							
1	38	POS	23	NEG	26	NEG	
2	31	POS	24	NEG	20	NEG	
3	24	POS	59	NEG	31	NEG	
4	28	POS	24	POS	20	POS	

FIG. 10

VH	Marco 1	Marco 2	CDR1	Marco 2	CDR2	Marco 3	CDR3	Marco 4
(Nombre de clon de hibridoma de ratón)								
421	QVLAQSGGELLVREGTSVAVSCASGY	WVQRPGGLEMG	ATDYILE	WVQRPGGLEMG	VINPERGGTINAKTRG	KATLPADKSSSSAVMQLSSLSGDSAVTFCAR	EGNRYIYANDY	RGQGTSTVTS
639	QVLAQSGGELLVREGTSVAVSCASGY	WVQRPGGLEMG	ATDYILE	WVQRPGGLEMG	VINPERGGTINAKTRG	KATLPADKSSSSAVMQLSSLSGDSAVTFCAR	EGNRYIYANDY	RGQGTSTVTS
(Nombre de clon de scfv de biblioteca de visualización de levaduras)								
639.1	QVLAQSGGELLVREGTSVAVSCASGY	WVQRPGGLEMG	ATDYILE	WVQRPGGLEMG	VINPERGGTINAKTRG	KATLPADKSSSSAVMQLSSLSGDSAVTFCAR	EAGNYIYANDY	RGQGTSTVTS
A1	QVLAQSGGELLVREGTSVAVSCASGY	WVQRPGGLEMG	ATDYILE	WVQRPGGLEMG	VINPERGGTINAKTRG	KATLPADKSSSSAVMQLSSLSGDSAVTFCAR	EAGNYIYANDY	RGQGTSTVTS
A2	QVLAQSGGELLVREGTSVAVSCASGY	WVQRPGGLEMG	ATDYIER	WVQRPGGLEMG	VINPERGGTINAKTRG	KATLPADKSSSSAVMQLSSLSGDSAVTFCAR	EAGNYIYANDY	RGQGTSTVTS
A3	QVLAQSGGELLVREGTSVAVSCASGY	WVQRPGGLEMG	ATDYILE	WVQRPGGLEMG	VINPERGGTINAKTRG	KATLPADKSSSSAVMQLSSLSGDSAVTFCAR	EAGNYIYANDY	RGQGTSTVTS
A11	QVLAQSGGELLVREGTSVAVSCASGY	WVQRPGGLEMG	ATDMLE	WVQRPGGLEMG	VINPERGGTINAKTRG	KATLPADKSSSSAVMQLSSLSGDSAVTFCAR	EAGNYIYANDY	RGQGTSTVTS
B1	QVLAQSGGELLVREGTSVAVSCASGY	WVQRPGGLEMG	ATDYILE	WVQRPGGLEMG	VINPERGGTINAKTRG	KATLPADKSSSSAVMQLSSLSGDSAVTFCAR	EAGNYIYANDY	RGQGTSTVTS
B3	QVLAQSGGELLVREGTSVAVSCASGY	WVQRPGGLEMG	ATDYILE	WVQRPGGLEMG	VINPERGGTINAKTRG	KATLPADKSSSSAVMQLSSLSGDSAVTFCAR	EAGNYIYANDY	RGQGTSTVTS
C4-F10	QVLAQSGGELLVREGTSVAVSCASGY	WVQRPGGLEMG	ATDYILE	WVQRPGGLEMG	VINPERGGTINAKTRG	KATLPADKSSSSAVMQLSSLSGDSAVTFCAR	EAGNYIYANDY	RGQGTSTVTS
C7-01	QVLAQSGGELLVREGTSVAVSCASGY	WVQRPGGLEMG	ATDYILE	WVQRPGGLEMG	VINPERGGTINAKTRG	KATLPADKSSSSAVMQLSSLSGDSAVTFCAR	EAGNYIYANDY	RGQGTSTVTS
D9-21	QVLAQSGGELLVREGTSVAVSCASGY	WVQRPGGLEMG	ATDYILE	WVQRPGGLEMG	VINPERGGTINAKTRG	KATLPADKSSSSAVMQLSSLSGDSAVTFCAR	EAGNYIYANDY	RGQGTSTVTS
D10-55	QVLAQSGGELLVREGTSVAVSCASGY	WVQRPGGLEMG	ATDYILE	WVQRPGGLEMG	VINPERGGTINAKTRG	KATLPADKSSSSAVMQLSSLSGDSAVTFCAR	EAGNYIYANDY	RGQGTSTVTS
64	QVLAQSGGELLVREGTSVAVSCASGY	WVQRPGGLEMG	ATDYILE	WVQRPGGLEMG	VINPERGGTINAKTRG	KATLPADKSSSSAVMQLSSLSGDSAVTFCAR	EAGNYIYANDY	RGQGTSTVTS
(Nombre de clon de IgG de conejo producido)								
C4	QVLAQSGGELLVREGTSVAVSCASGY	WVQRPGGLEMG	ATDYILE	WVQRPGGLEMG	VINPERGGTINAKTRG	KATLPADKSSSSAVMQLSSLSGDSAVTFCAR	EAGNYIYANDY	RGQGTSTVTS
D10	QVLAQSGGELLVREGTSVAVSCASGY	WVQRPGGLEMG	ATDYILE	WVQRPGGLEMG	VINPERGGTINAKTRG	KATLPADKSSSSAVMQLSSLSGDSAVTFCAR	EAGNYIYANDY	RGQGTSTVTS
(Nombre de clon de scFv de biblioteca de visualización de fagos)								
421A11	QVLAQSGGELLVREGTSVAVSCASGY	WVQRPGGLEMG	ATDYILE	WVQRPGGLEMG	VINPERGGTINAKTRG	KATLPADKSSSSAVMQLSSLSGDSAVTFCAR	EAGNYIYANDY	RGQGTSTVTS
421E1	QVLAQSGGELLVREGTSVAVSCASGY	WVQRPGGLEMG	ATDYILQ	WVQRPGGLEMG	VINPERGGTINAKTRG	KATLPADKSSSSAVMQLSSLSGDSAVTFCAR	EAGNYIYANDY	RGQGTSTVTS
421G3	QVLAQSGGELLVREGTSVAVSCASGY	WVQRPGGLEMG	ATDYILQ	WVQRPGGLEMG	VINPERGGTINAKTRG	KATLPADKSSSSAVMQLSSLSGDSAVTFCAR	EAGNYIYANDY	RGQGTSTVTS
421H10	QVLAQSGGELLVREGTSVAVSCASGY	WVQRPGGLEMG	ATDYILQ	WVQRPGGLEMG	VINPERGGTINAKTRG	KATLPADKSSSSAVMQLSSLSGDSAVTFCAR	EAGNYIYANDY	RGQGTSTVTS
421E9	QVLAQSGGELLVREGTSVAVSCASGY	WVQRPGGLEMG	ATDYILE	WVQRPGGLEMG	VINPERGGTINAKTRG	KATLPADKSSSSAVMQLSSLSGDSAVTFCAR	EAGNYIYANDY	RGQGTSTVTS
421H12	QVLAQSGGELLVREGTSVAVSCASGY	WVQRPGGLEMG	ATDYILQ	WVQRPGGLEMG	VINPERGGTINAKTRG	KATLPADKSSSSAVMQLSSLSGDSAVTFCAR	EAGNYIYANDY	RGQGTSTVTS
Clon final para la prueba funcional <i>in vitro</i> en formato IgG								
F9	QVLAQSGGELLVREGTSVAVSCASGY	WVQRPGGLEMG	ATDYILQ	WVQRPGGLEMG	VINPERGGTINAKTRG	KATLPADKSSSSAVMQLSSLSGDSAVTFCAR	EAGNYIYANDY	RGQGTSTVTS

FIG. 11A

VL	Marco 1	CDR1	Marco 2	CDR2	Marco 3	CDR3	Marco 4
(Nombre de clon de hibridoma de ratón)							
4F1	DIWTQSPASLSASVGEVTITC	RASVNIYSIV	WYQKQKSPQLLVH	NKNTLAE	GVPSRFSGSGSGTQPSLKINSIQPEDFGSYIC	QHNGSTFT	FGGTKLEIKA
6B9	DIWTQSPASLSASVGEVTITC	RASVNIYSIV	WYQKQKSPQLLVH	NKNTLAE	GVPSRFSGSGSGTQPSLKINSIQPEDFGSYIC	QHNGSTFT	FGGTKLEIKA
(Nombre de clon de scFv de biblioteca de visualización de levaduras)							
6B9.1	DIWTQSPASLSASVGEVTITC	RASVNIYSIV	WYQKQKSPQLLVH	NKNTLAE	GVPSRFSGSGSGTQPSLKINSIQPEDFGSYIC	QHNGSTFT	FGGTKLEIKA
A1 = A2 = C4 = C7 = D1 = D10 = E5 = F1 = F10 = G4 :							
A8	DIWTQSPASLSASVGEVTITC	RASVNIYSIV	WYQKQKSPQLLVH	NKNTLAE	GVPSRFSGSGSGTQPSLKINSIQPEDFGSYIC	QHNGSTFT	FGGTKLEIKA
A11	DIWTQSPASLSASVGEVTITC	RASVNIYSIV	WYQKQKSPQLLVH	NKNTLAE	GVPSRFSGSGSGTQPSLKINSIQPEDFGSYIC	QHNGSTFT	FGGTKLEIKA
E1	DIWTQSPASLSASVGEVTITC	RASVNIYSIV	WYQKQKSPQLLVH	NKNTLAE	GVPSRFSGSGSGTQPSLKINSIQPEDFGSYIC	QHNGSTFT	FGGTKLEIKA
B3	DIWTQSPASLSASVGEVTITC	RASVNIYSIV	WYQKQKSPQLLVH	NKNTLAE	GVPSRFSGSGSGTQPSLKINSIQPEDFGSYIC	QHNGSTFT	FGGTKLEIKA
D10-E5	DIWTQSPASLSASVGEVTITC	RASVNIYSIV	WYQKQKSPQLLVH	NKNTLAE	GVPSRFSGSGSGTQPSLKINSIQPEDFGSYIC	QHNGSTFT	FGGTKLEIKA
(Nombre de clon de IgG de conejo producido)							
C4	DIWTQSPASLSASVGEVTITC	RASVNIYSIV	WYQKQKSPQLLVH	NKNTLAE	GVPSRFSGSGSGTQPSLKINSIQPEDFGSYIC	QHNGSTFT	FGGTKLEIKA
D10	DIWTQSPASLSASVGEVTITC	RASVNIYSIV	WYQKQKSPQLLVH	NKNTLAE	GVPSRFSGSGSGTQPSLKINSIQPEDFGSYIC	QHNGSTFT	FGGTKLEIKA
(Nombre de clon de scFv de biblioteca de visualización de fagos)							
4F1E1 = 4F1E3 = 4F1E5 = 4F1G1 = 4F1H9 = 4F1I9 = 4F1J9 = 4F1L9 = 4F1M9 = 4F1N9 = 4F1O9 :							
4F4H	DIWTQSPASLSASVGEVTITC	RASVNIYSIV	WYQKQKSPQLLVH	NKNTLAE	GVPSRFSGSGSGTQPSLKINSIQPEDFGSYIC	QHNGSTFT	FGGTKLEIKA
Clon final para la prueba funcional <i>in vitro</i> en formato IgG							
F9	DIWTQSPASLSASVGEVTITC	RASVNIYSIV	WYQKQKSPQLLVH	NKNTLAE	GVPSRFSGSGSGTQPSLKINSIQPEDFGSYIC	QHNGSTFT	FGGTKLEIKA

FIG. 11B

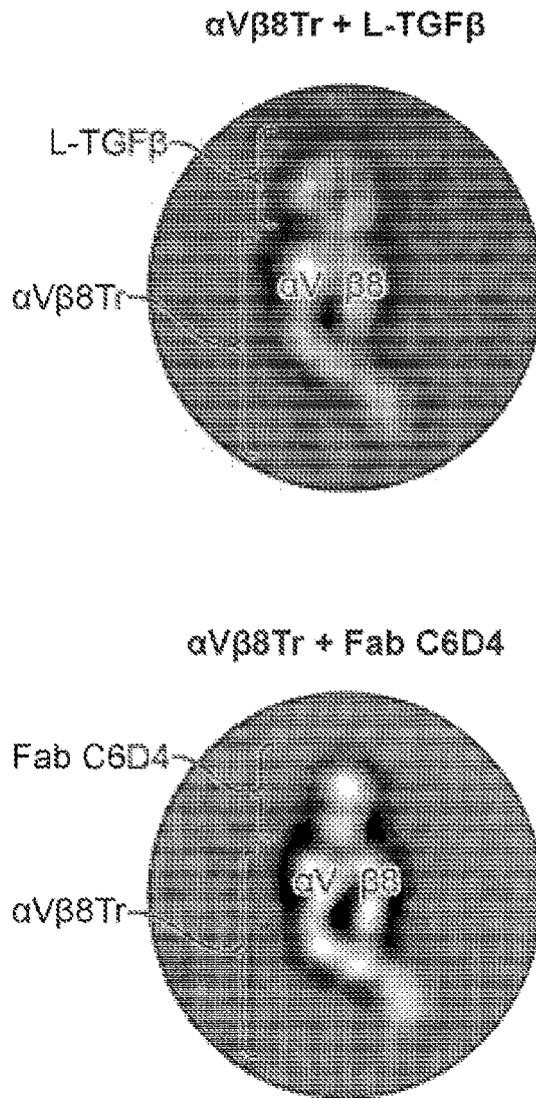
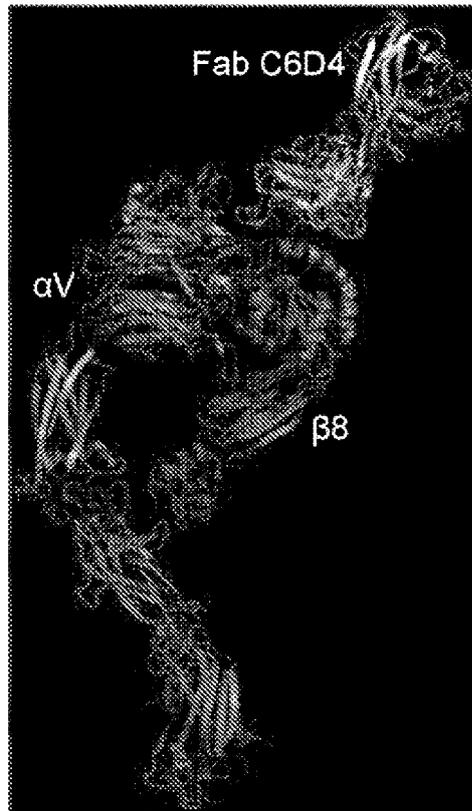
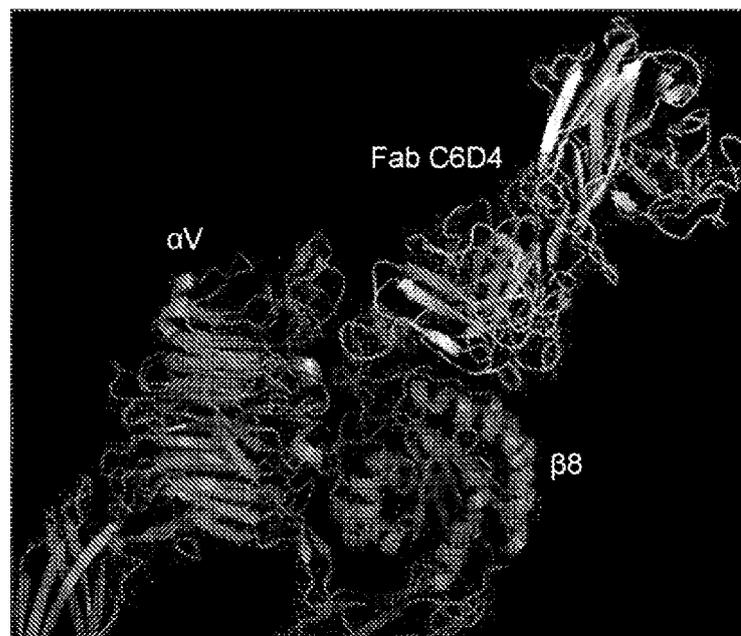


FIG. 12



C6D4 se une a la integrina $\alpha V\beta 8$ en el dominio de cabeza

FIG. 13A



Ampliación sobre los dominios de cabeza de integrina $\alpha V\beta 8$ y Fab C6D4 unido

FIG. 13B

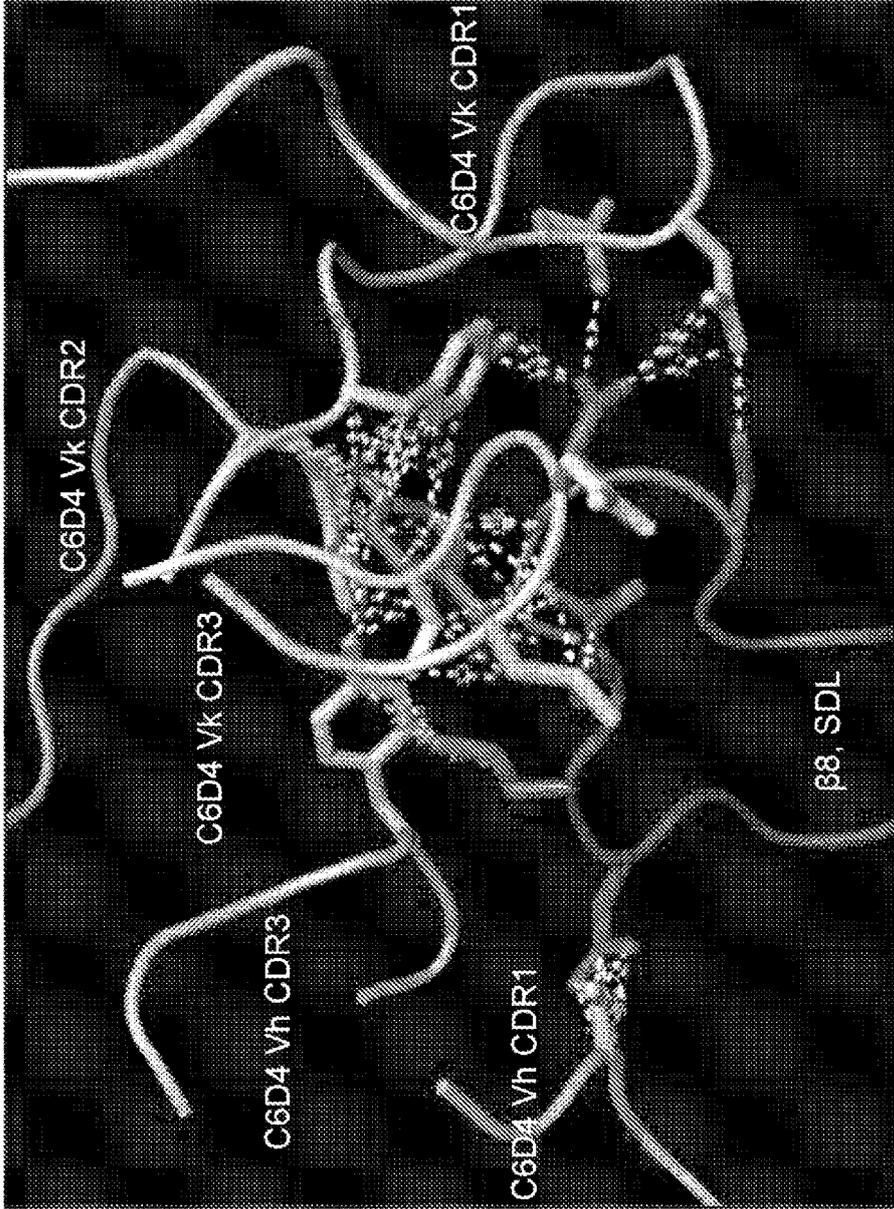


C6D4, Vk, CDR1: **KSSQ**SLLNSRTRKNYLA

αV, dominio propulsor β, hoja W3: ...D**IDADG**QG...SFYWQ...

Los restos de interacción están en **negrita**

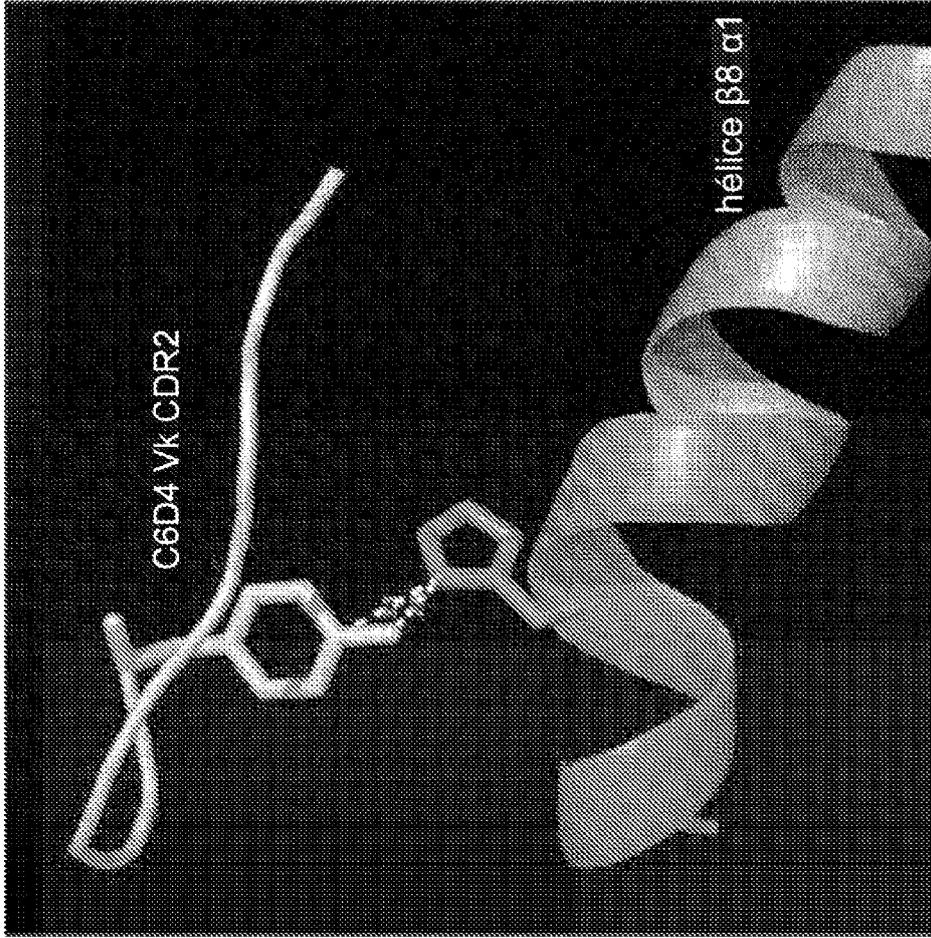
FIG. 14



C6D4, Vh, CDR1: DYSMH CDR3: FYYGRDS
 $\beta 8$, SDL: 153 TVSPYISIHPERIHNOCCSDYNLDCMPPH 180
C6D4, Vk, CDR1: KSSQSLNSRTRKNYLA CDR2: WASTRES CDR3: KQSYNLLS

Los restos de interacción están en **negrita**

FIG. 15



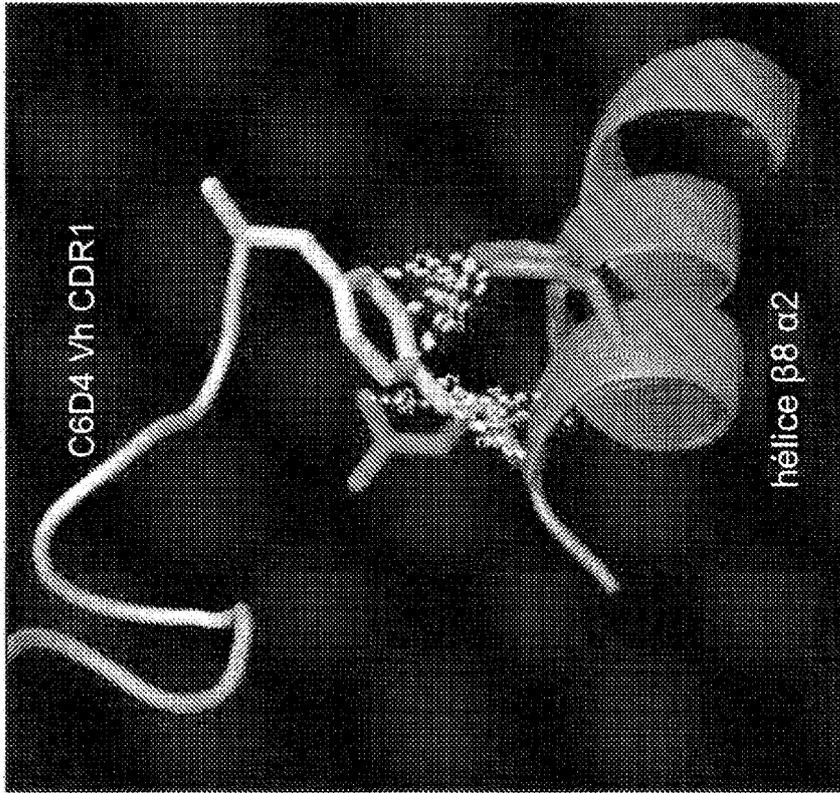
Este resto está técnicamente fuera de la CDR

C6D4, Vk, CDR2: YWASTRES

hélice β8, α1: 114 SASMHNNIEKLSVGNLDRKMAFFS 139

Los restos de interacción están en **negrita**

FIG. 16



Este resto está técnicamente fuera de la CDR

C6D4, Vh, CDR1: YTFDYSMH

hélice β8, α2:191 NITEFEKAVHR 201

Los restos de interacción están en **negrita**

FIG. 17

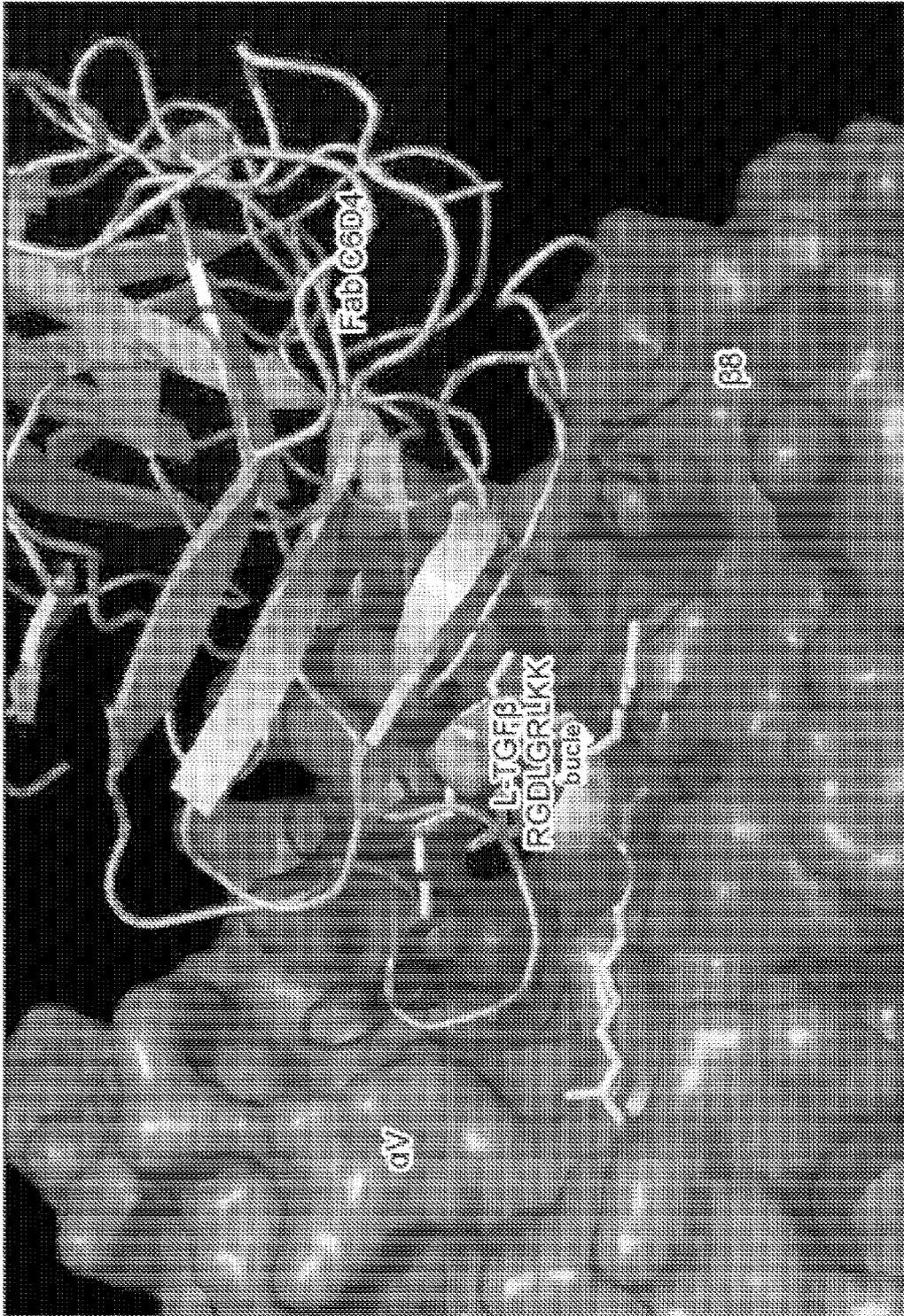


FIG. 18

CD64 es un inhibidor potente de la unión de $\alpha v \beta 3$ secretada al péptido L-TGF- $\beta 3$

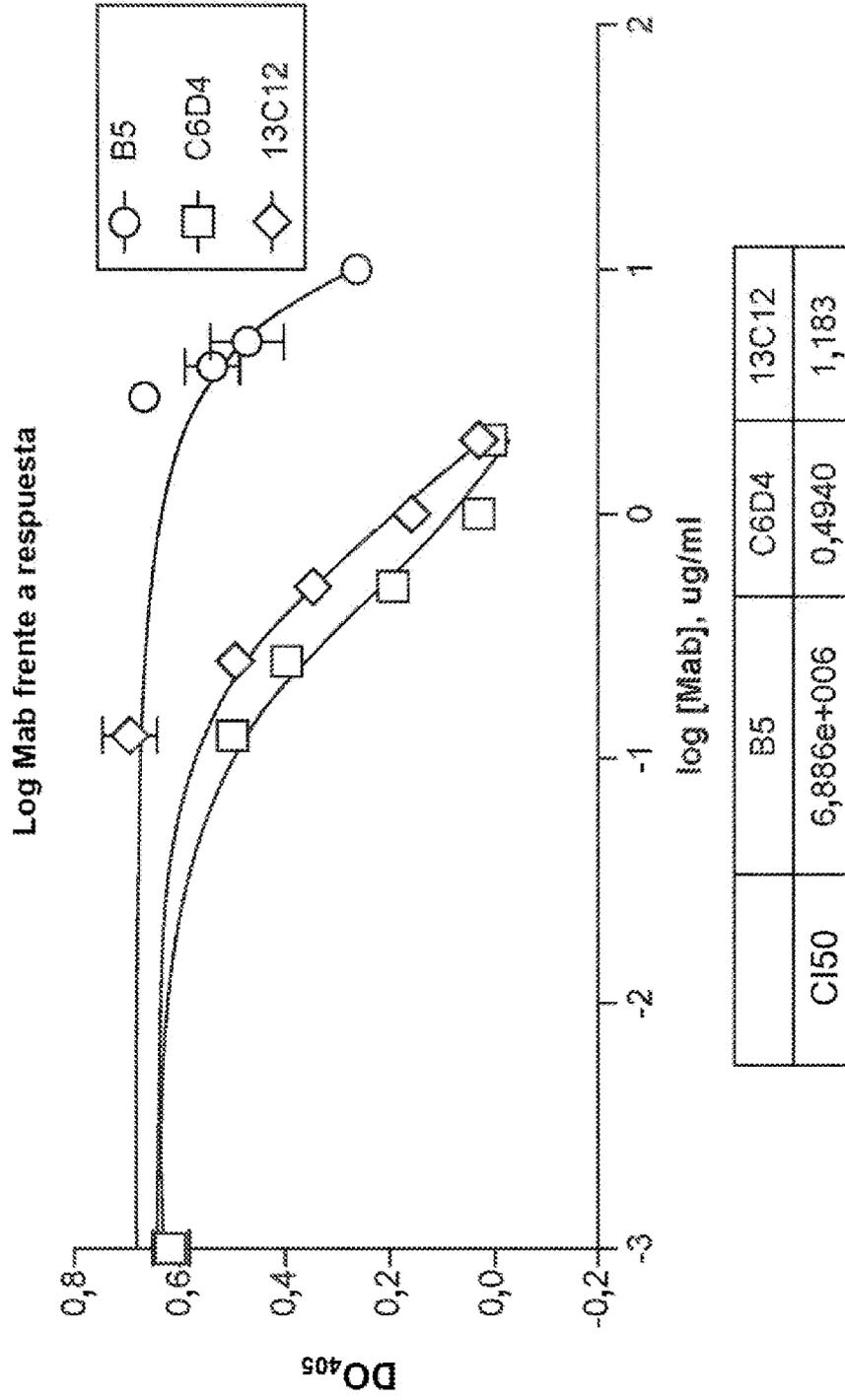


FIG. 19

CD64 es un inhibidor potente de la adhesión celular mediada por $\alpha v \beta 8$ celular al péptido L-TGF- $\beta 3$

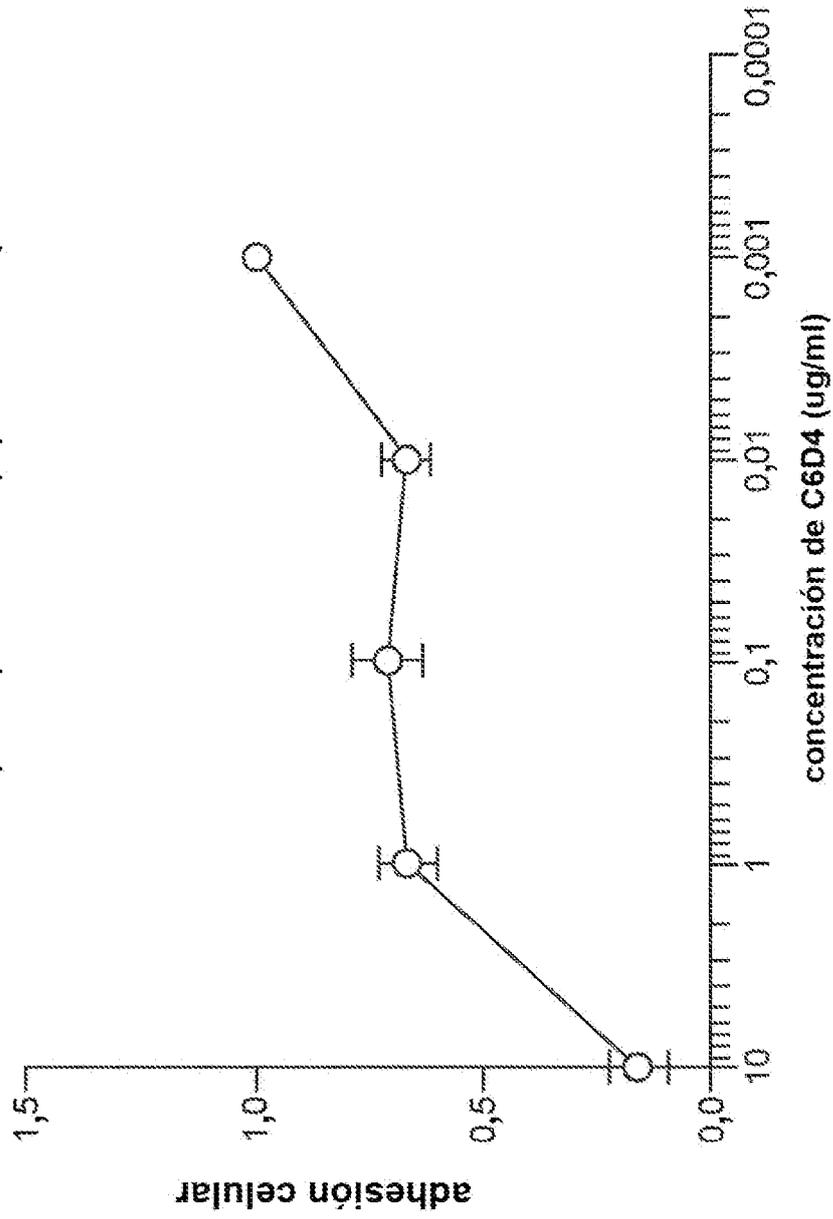


FIG. 20

La subunidad de integrina $\beta 8$ se aumenta en la expresión en las células epiteliales de la cripta de pacientes infectados con *H. pylori*

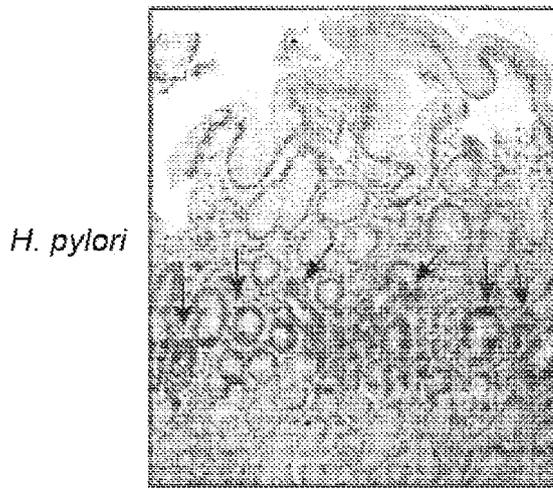


FIG. 21A

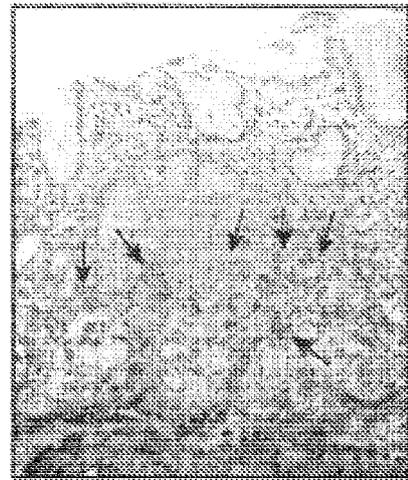


FIG. 21B

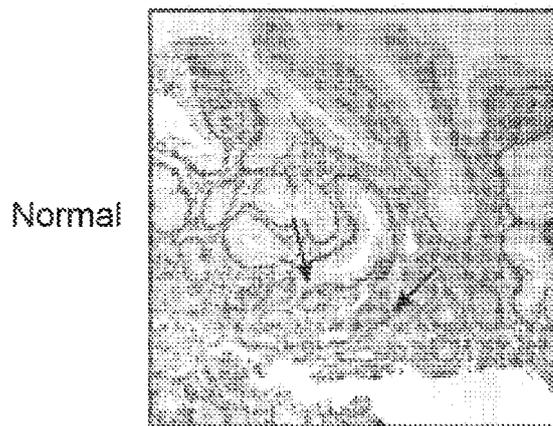


FIG. 21C



FIG. 21D

La subunidad de integrina $\beta 8$ se aumenta en la expresión en la mucosa gástrica de pacientes infectados con *H. pylori*

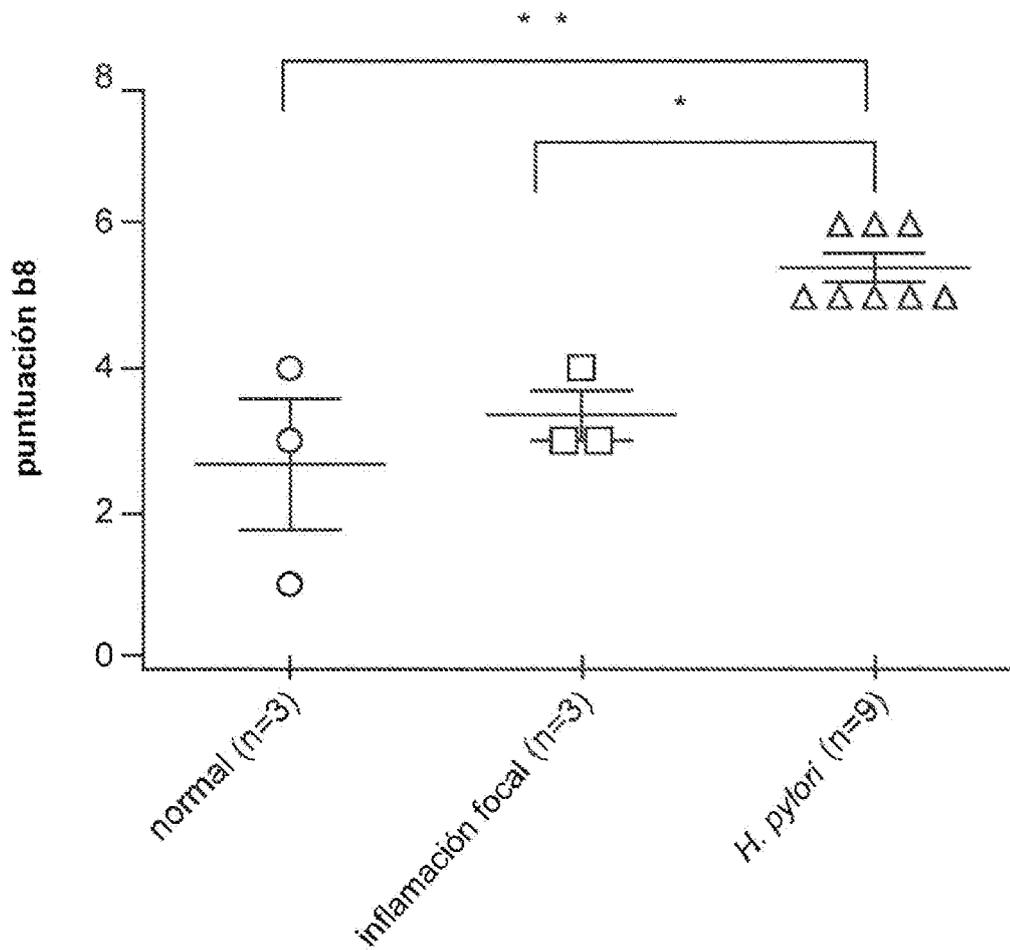


FIG. 22

El ectodominio de $\alpha\beta 8$ se une a CagL de *Helicobacter pylori*

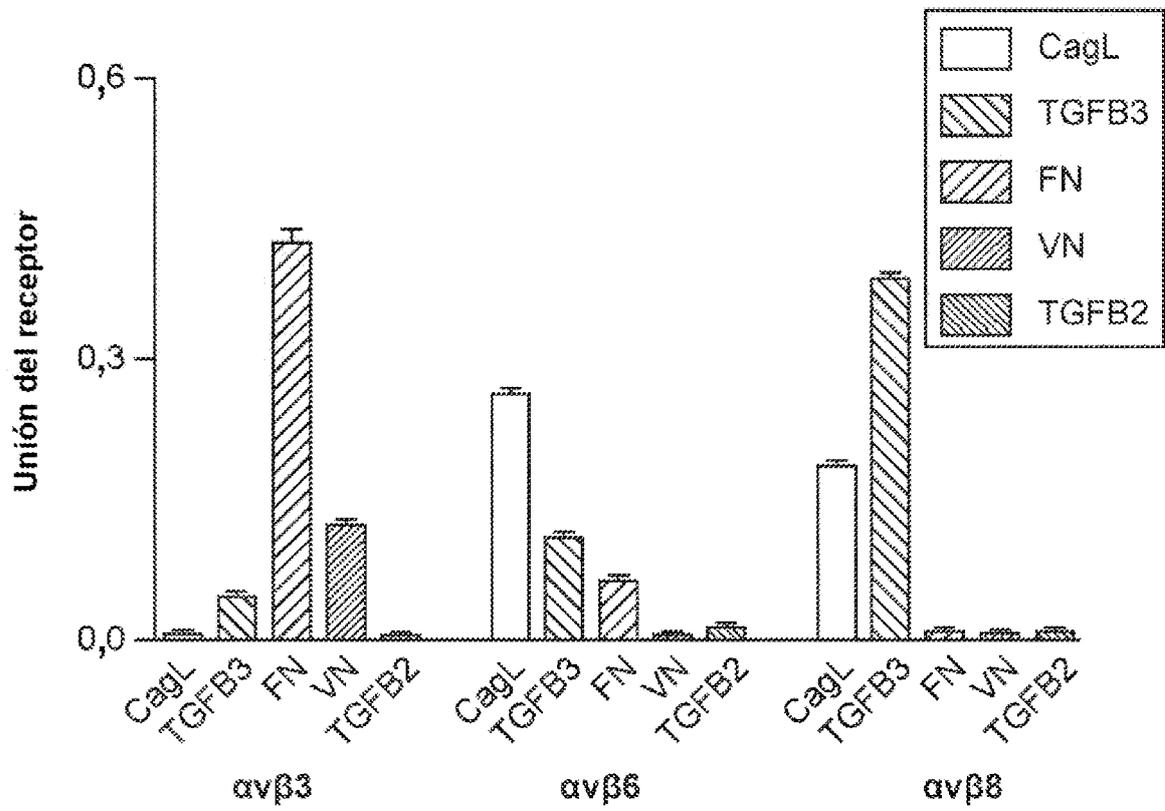


FIG. 23

La unión de $\alpha\beta 8$ a CagL está potentemente inhibida por C6D4

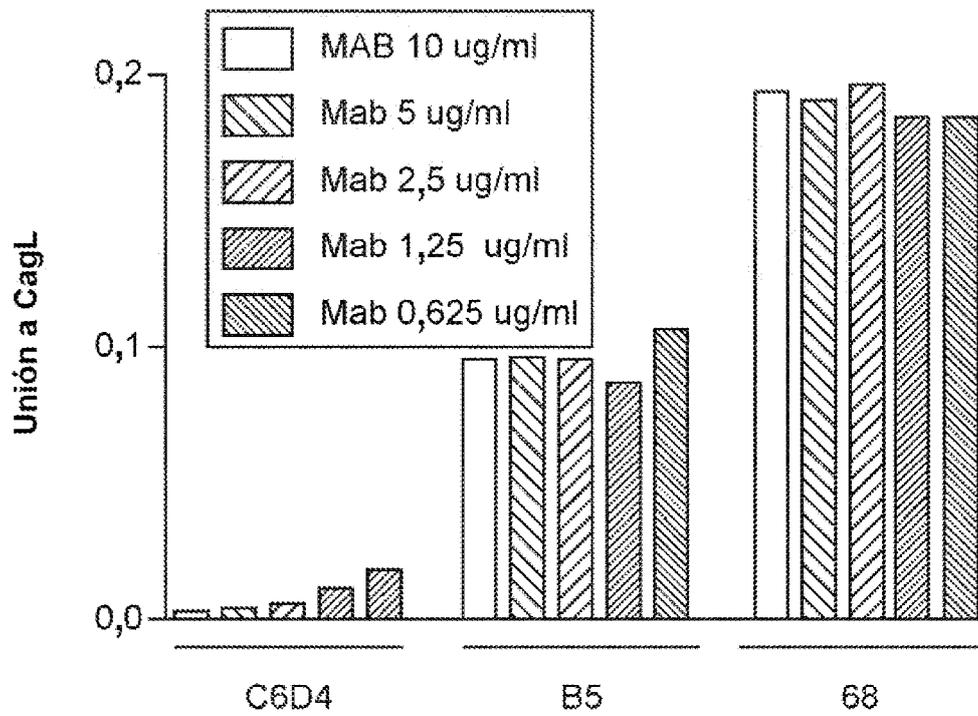


FIG. 24

$\alpha\beta 8$ media la adhesión celular a CagL de *Helicobacter pylori*

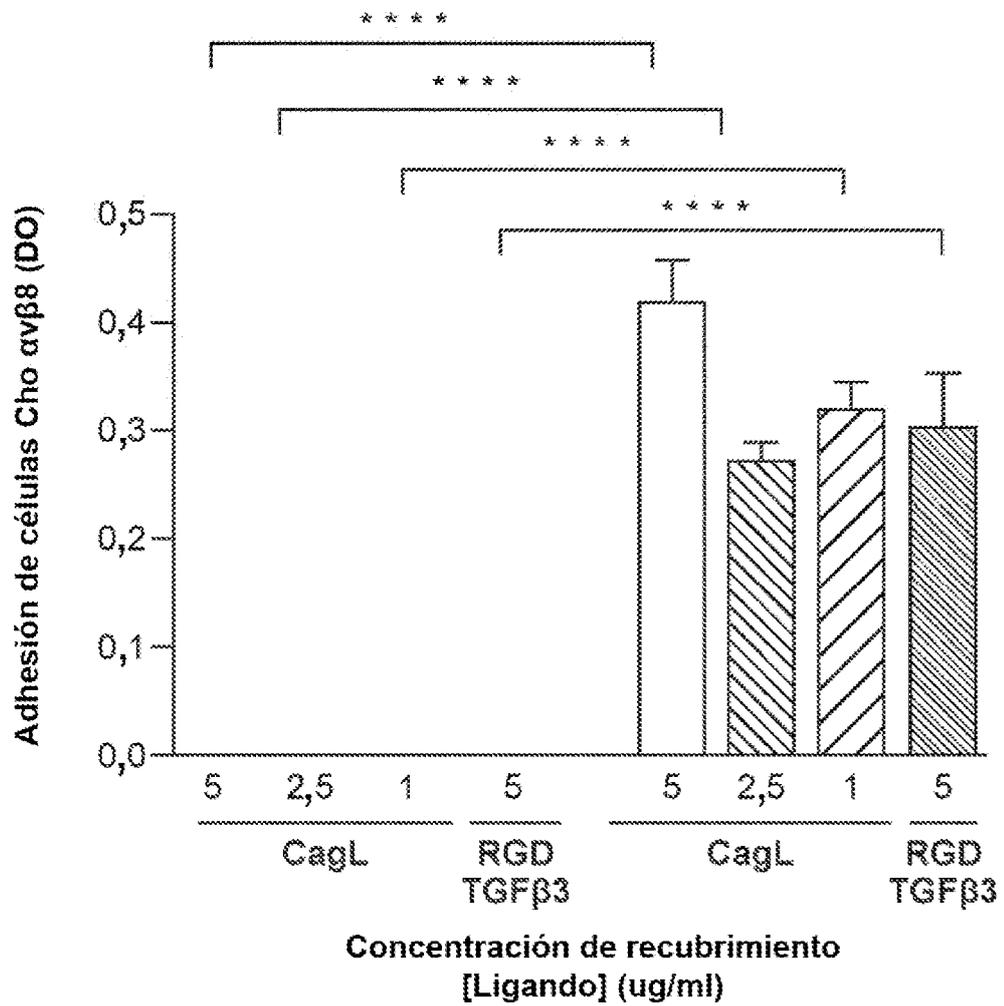


FIG. 25

La unión de $\alpha v \beta 8$ al péptido TGF- $\beta 3$ RGD se inhibe potentemente por cagL

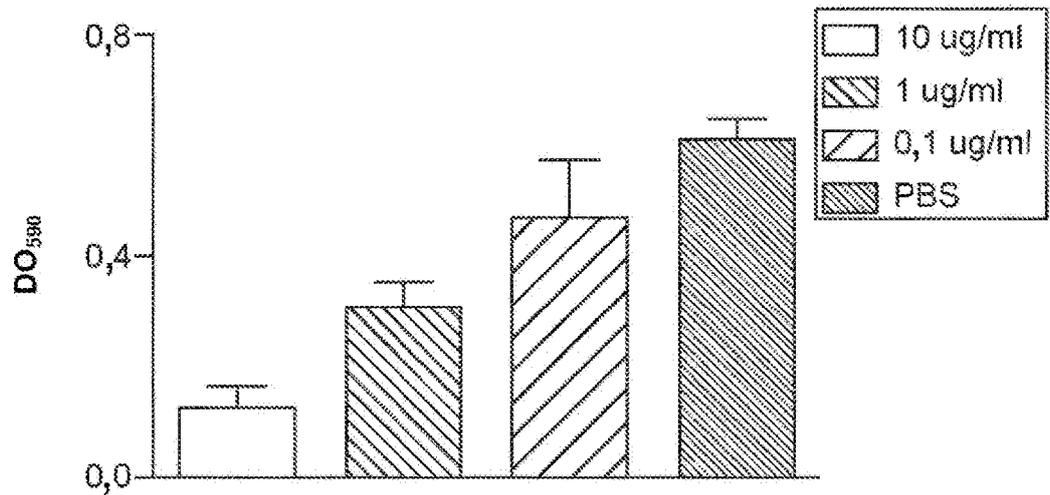


FIG. 26

La adhesión celular mediada por $\alpha v\beta 8$ a CagL se inhibe potentemente por C6D4

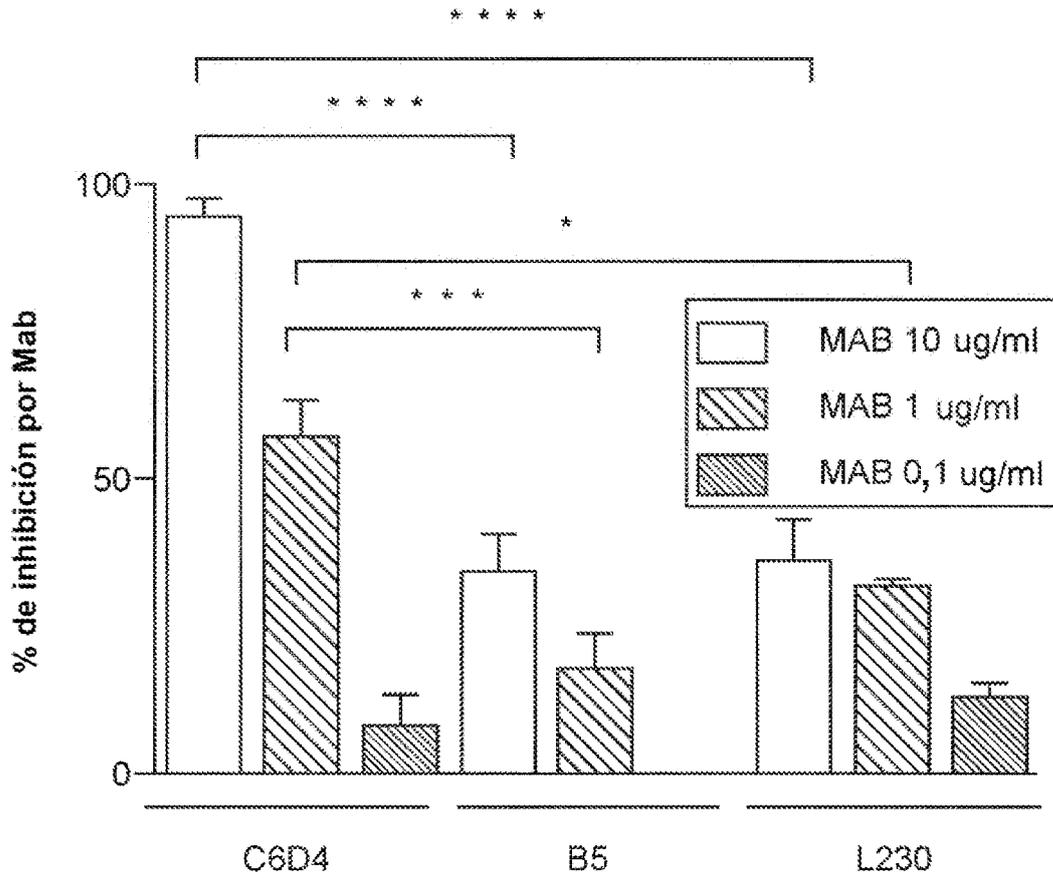
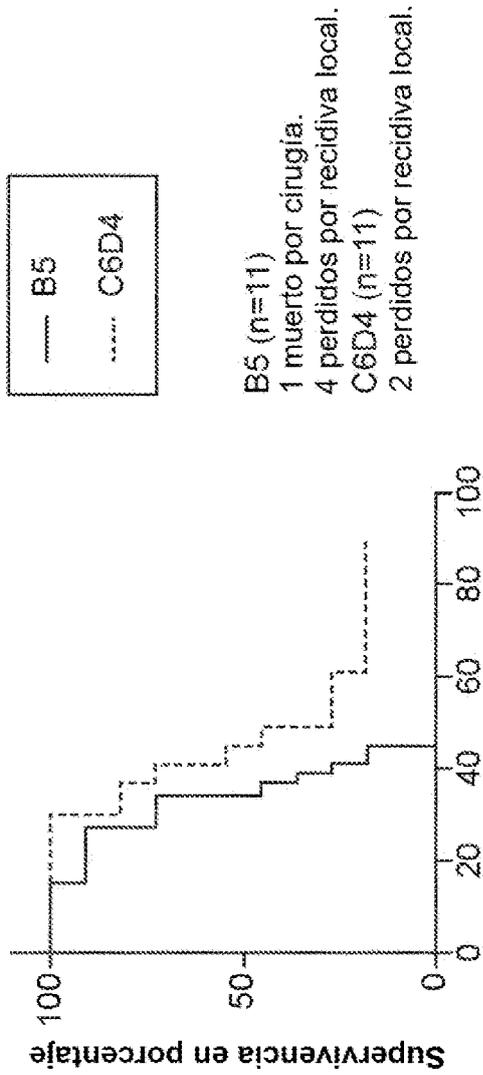


FIG. 27

C6D4 aumenta la supervivencia en el modelo de LLC (el ejemplo mostrado es la repetición 11 con resultados similares)
 supervivencia global de la 11ª repetición de LLC



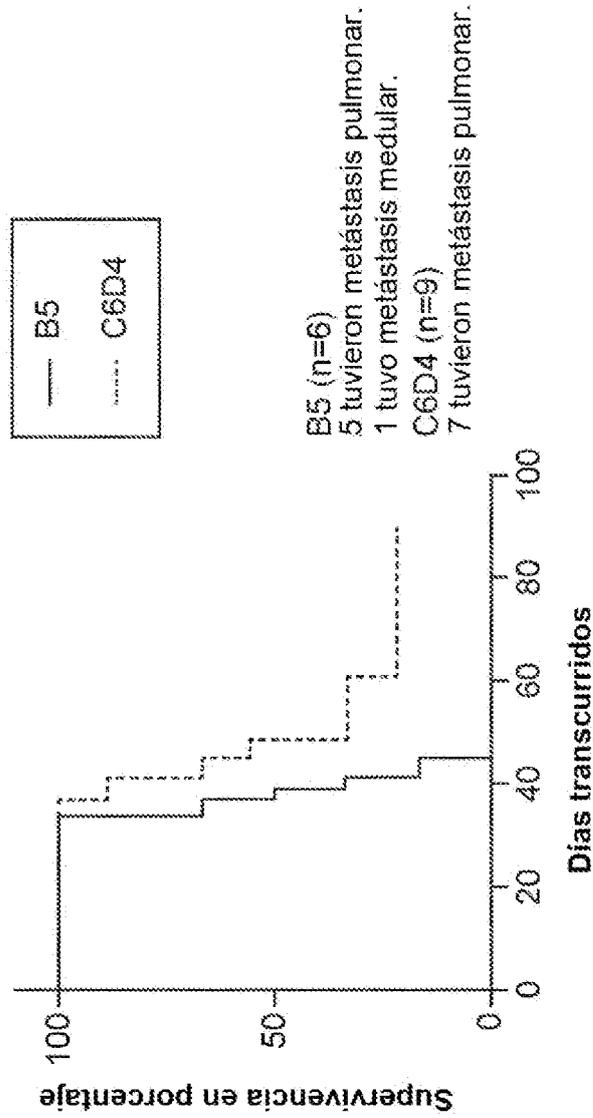
Días transcurridos

prueba de Gehan-Breslow-Wilcoxon	
Chi cuadrado	5,233
df	1
valor de P	0,0222

prueba de orden logarítmico (Mantel-Cox)	
Chi cuadrado	6,508
df	1
valor de P	0,0107

FIG. 29A

C6D4 aumenta la supervivencia en el modelo de LLC (el ejemplo mostrado es la repetición 11 con resultados similares)
 supervivencia de la 11ª repetición de LLC sin recidiva local



prueba de Gehan-Breslow-Wilcoxon	
Chi cuadrado	6,733
df	1
valor de P	0,0095

prueba de orden logarítmico (Mantel-Cox)	
Chi cuadrado	7,282
df	1
valor de P	0,0070

FIG. 29B

C6D4 afecta al crecimiento tumoral y la respuesta inmunitaria al tumor

células inmunitarias/volumen tumoral primario LLCV11, excluir valores atípicos

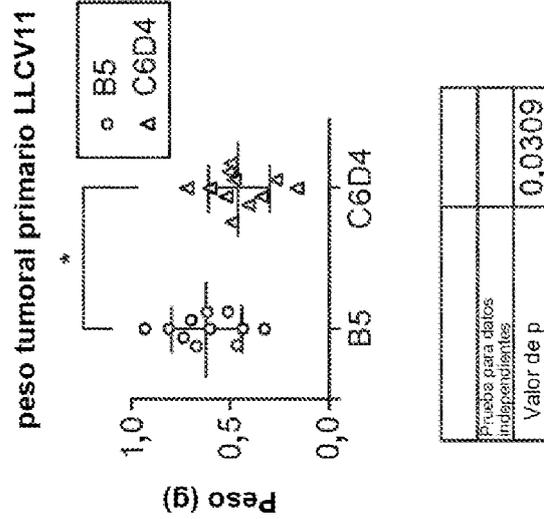


FIG. 30A

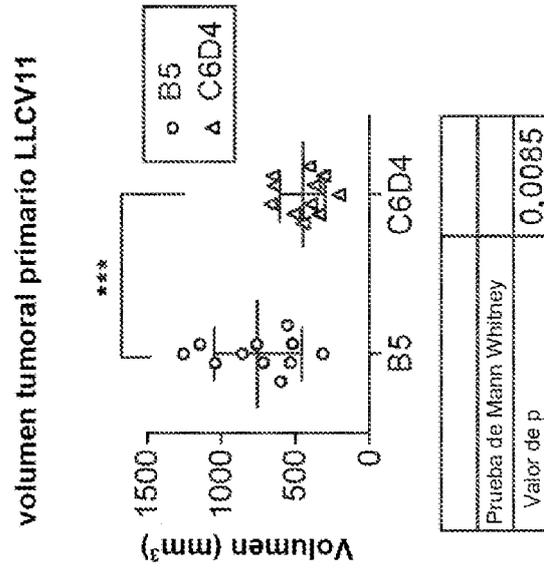


FIG. 30B

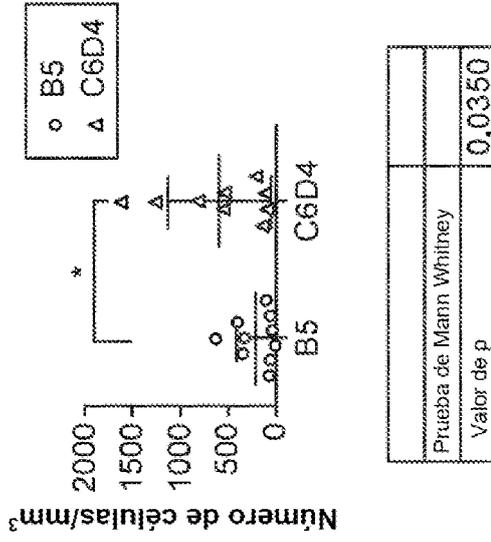


FIG. 30C

C6D4 afecta al crecimiento tumoral y la respuesta inmunitaria al tumor

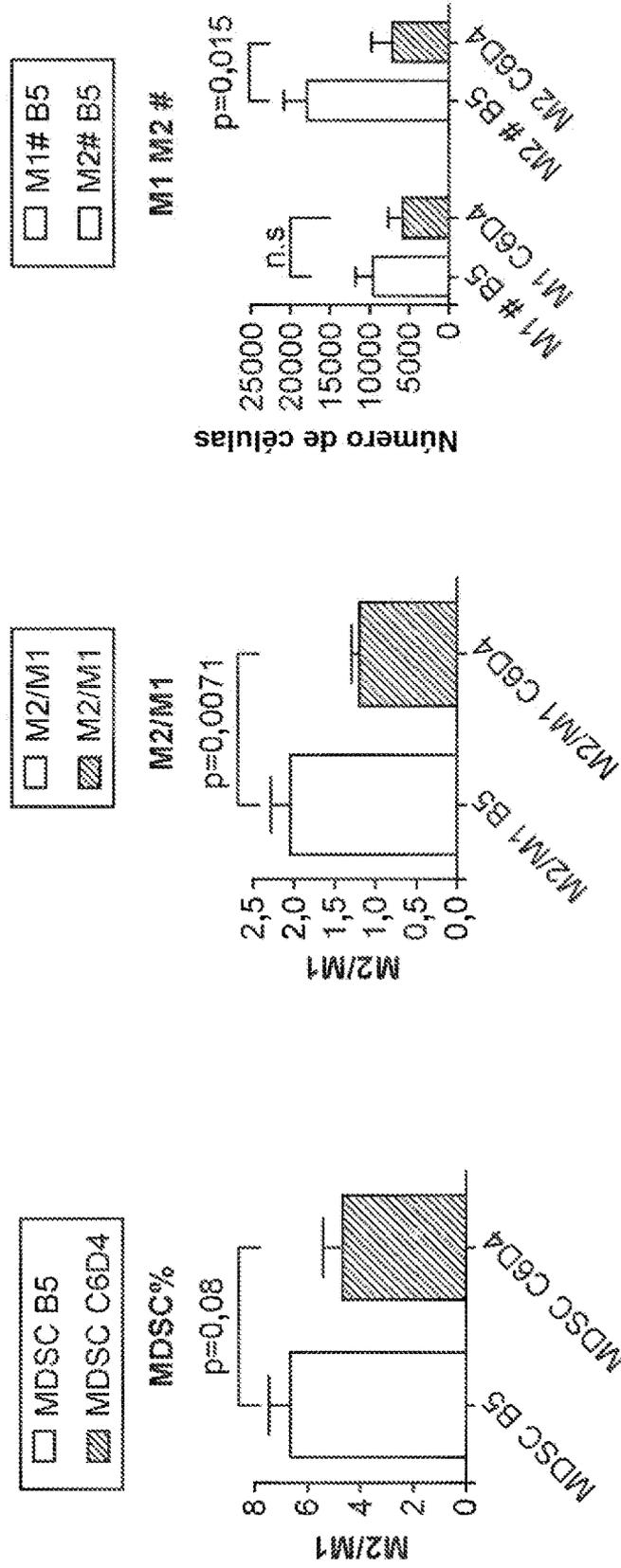
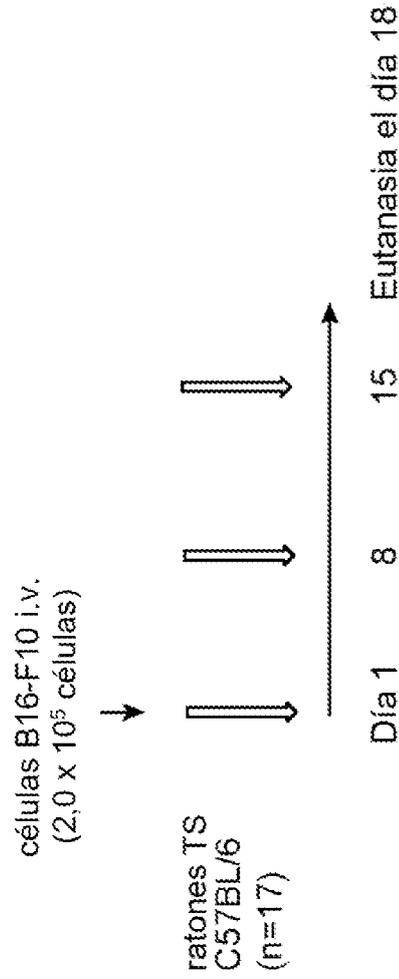


FIG. 30D

FIG. 30E

FIG. 30F

Modelo de metástasis pulmonar B16



Las células tumorales melanóticas B16-F10 forman tumores visibles dos semanas después de la inyección i.v.

Las flechas rojas indican el calendario de inyección de anticuerpo de control de isotipo anti-SV5 o C6D4. Ambos Mab son IgG2a murina dada 1x/semana i.p. a 7 mg/kg

FIG. 31

Adenocarcinoma de pulmón: la expresión de $\beta 8$ se correlaciona inversamente con la expresión de PD-PL1



anti-PD-L1 (E1L3N)



FIG. 32A

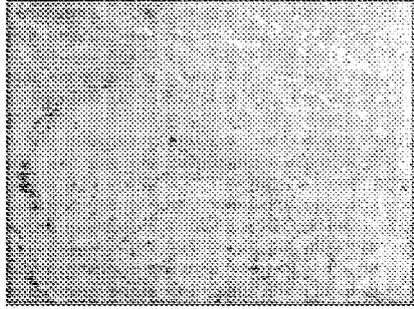


FIG. 32C

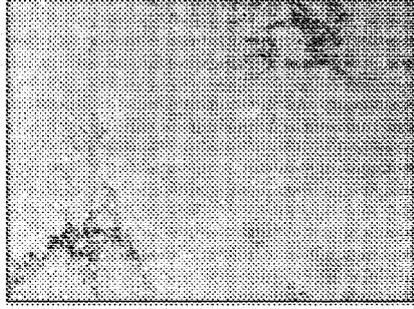
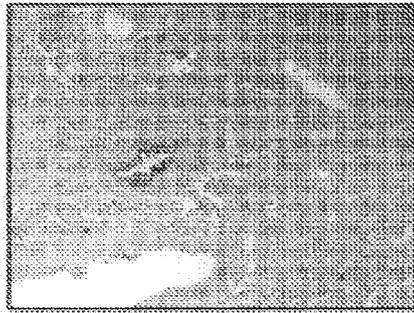


FIG. 32D



anti-β8 (F9)

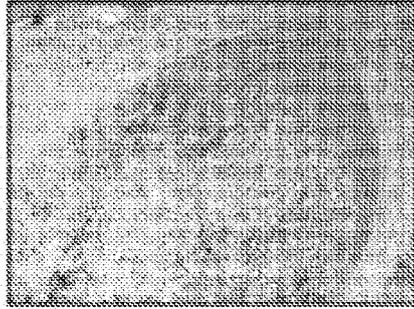


FIG. 32E

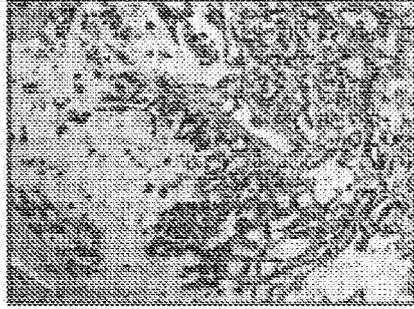


FIG. 32G

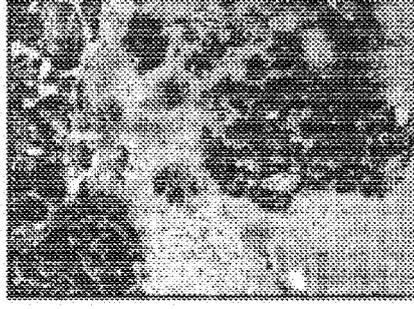


FIG. 32H

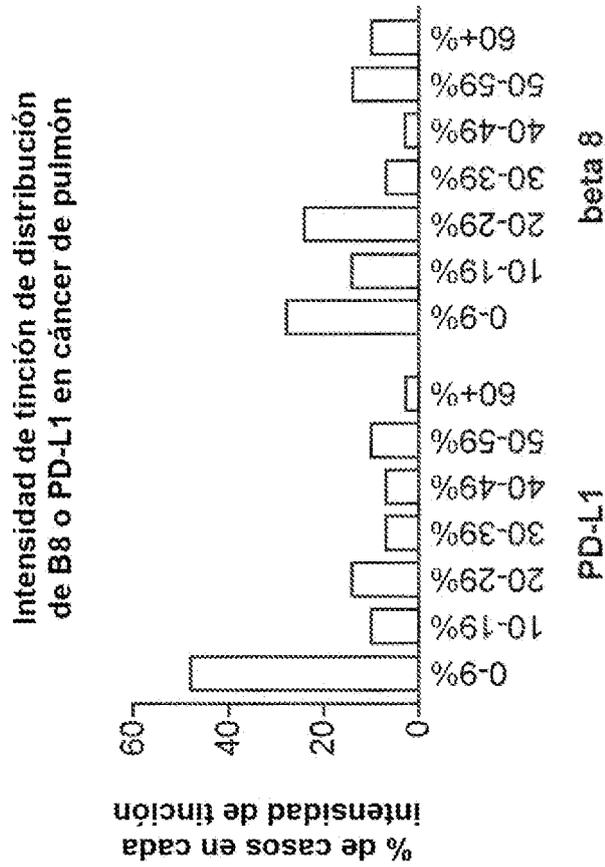
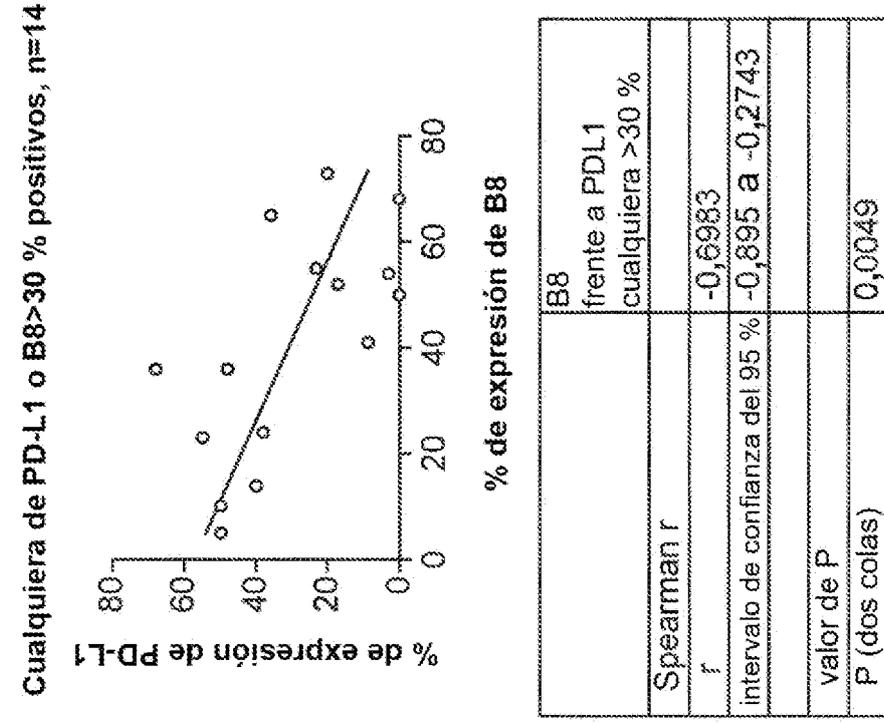


FIG. 33A

FIG. 33B

C6D4 inhibe las metástasis de pulmón B16

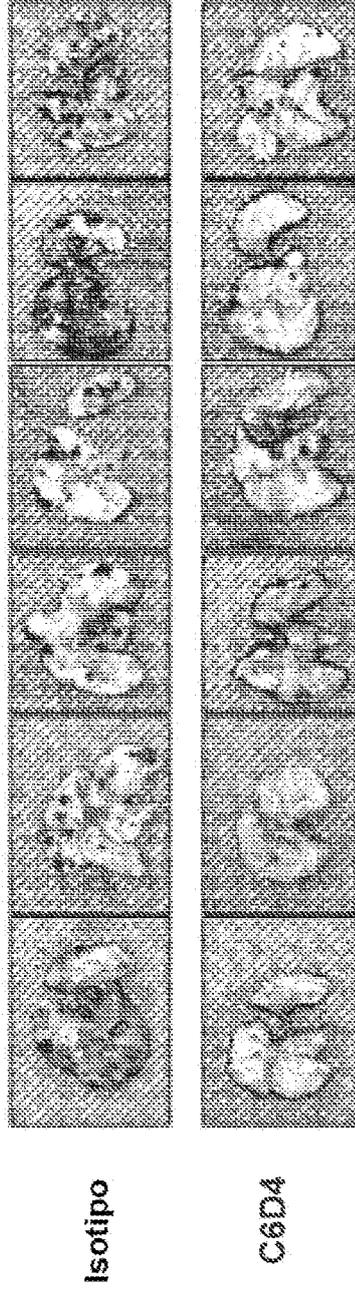


FIG. 34A

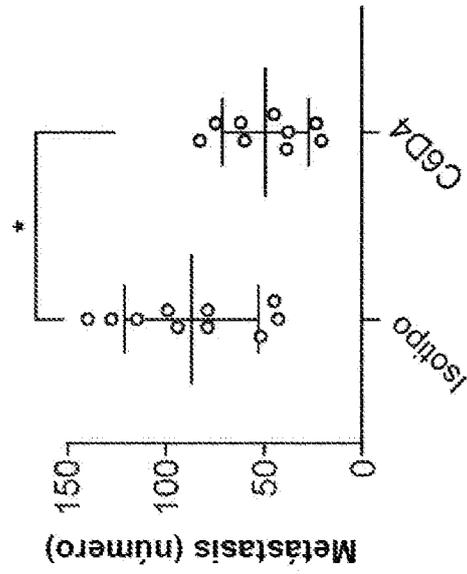


FIG. 34B

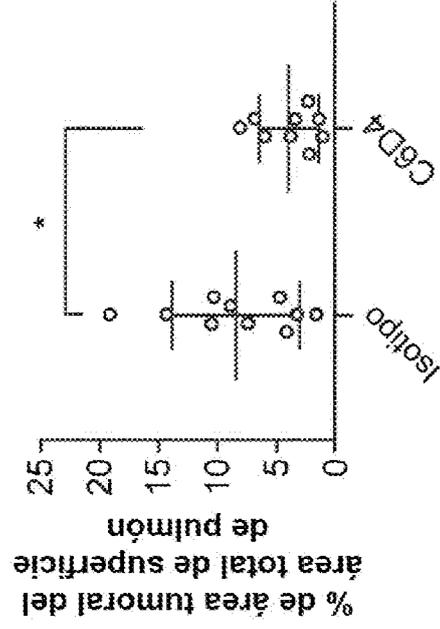


FIG. 34C

C6D4 afecta la polarización de macrófagos a un fenotipo proinflamatorio

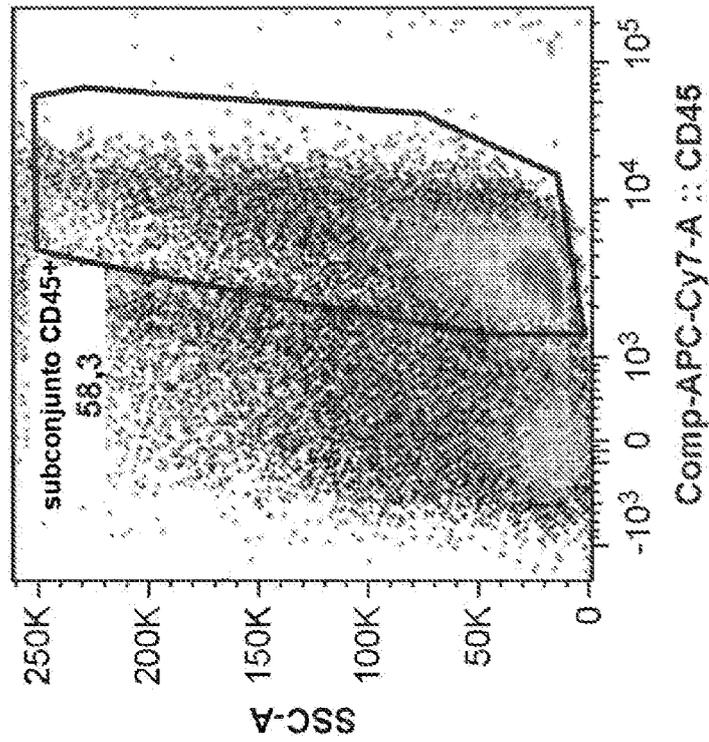


FIG. 35A

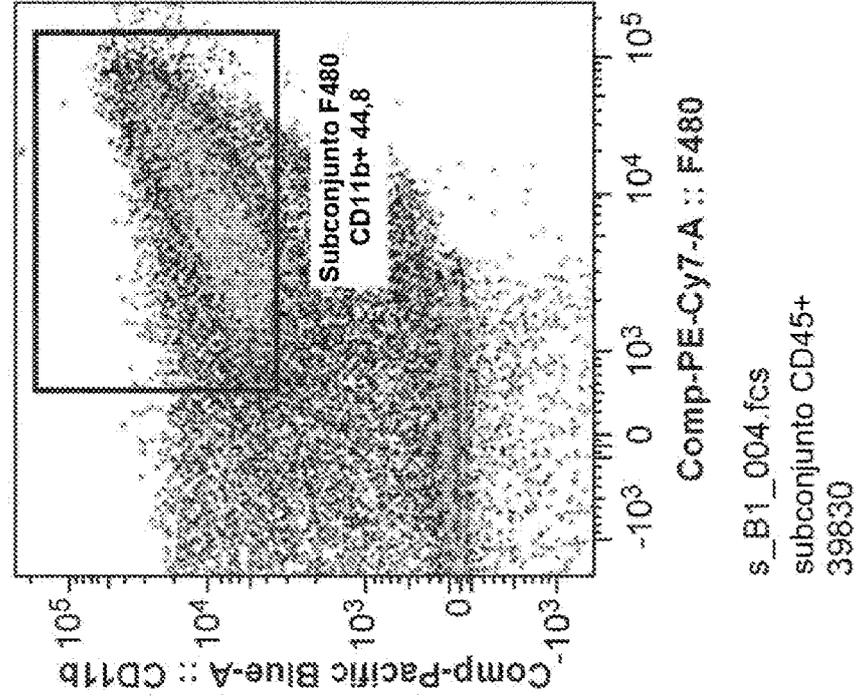
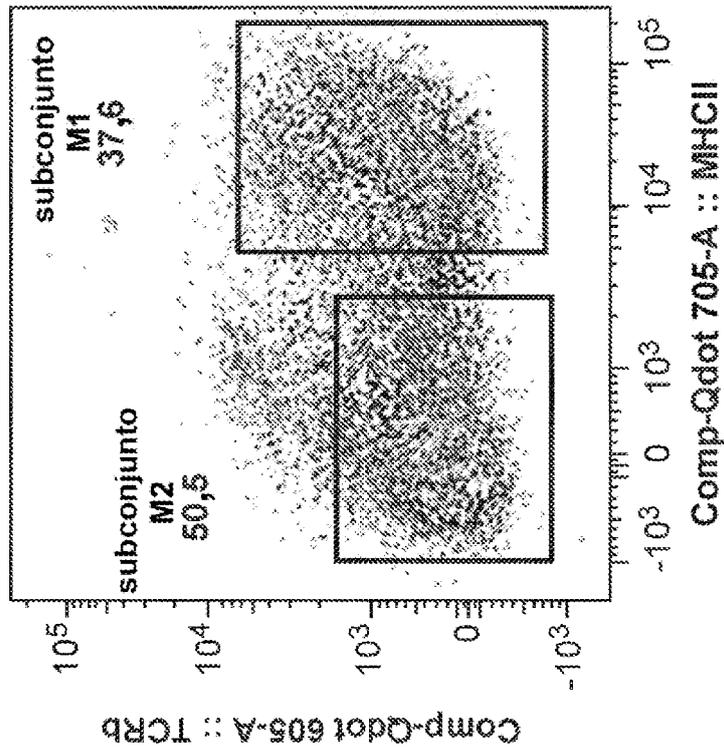


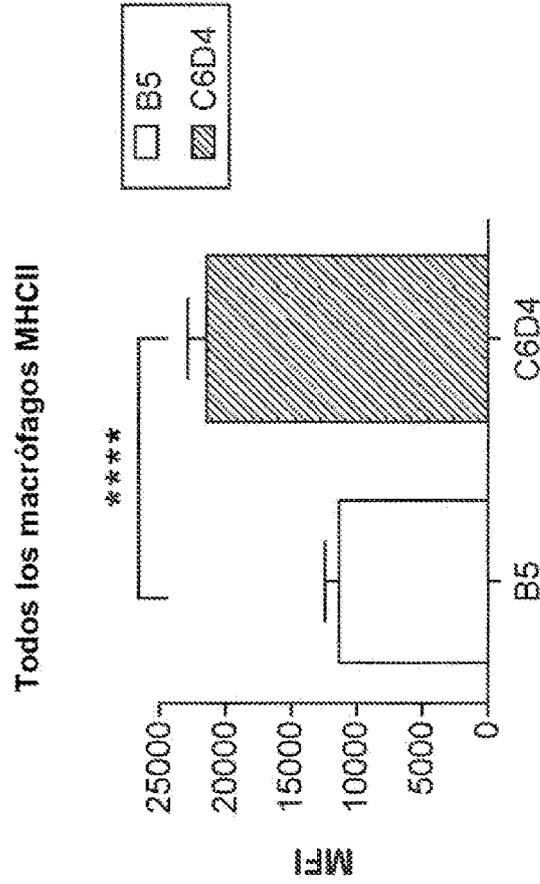
FIG. 35B

C6D4 afecta la polarización de macrófagos a un fenotipo proinflamatorio



s_B1_004.fcs
Subconjunto F480 CD11b+
17851

FIG. 35C



Seleccionado por tamaño CD45, F4/80, CD11b

FIG. 35D

C6D4 afecta la polarización de macrófagos a un fenotipo proinflamatorio

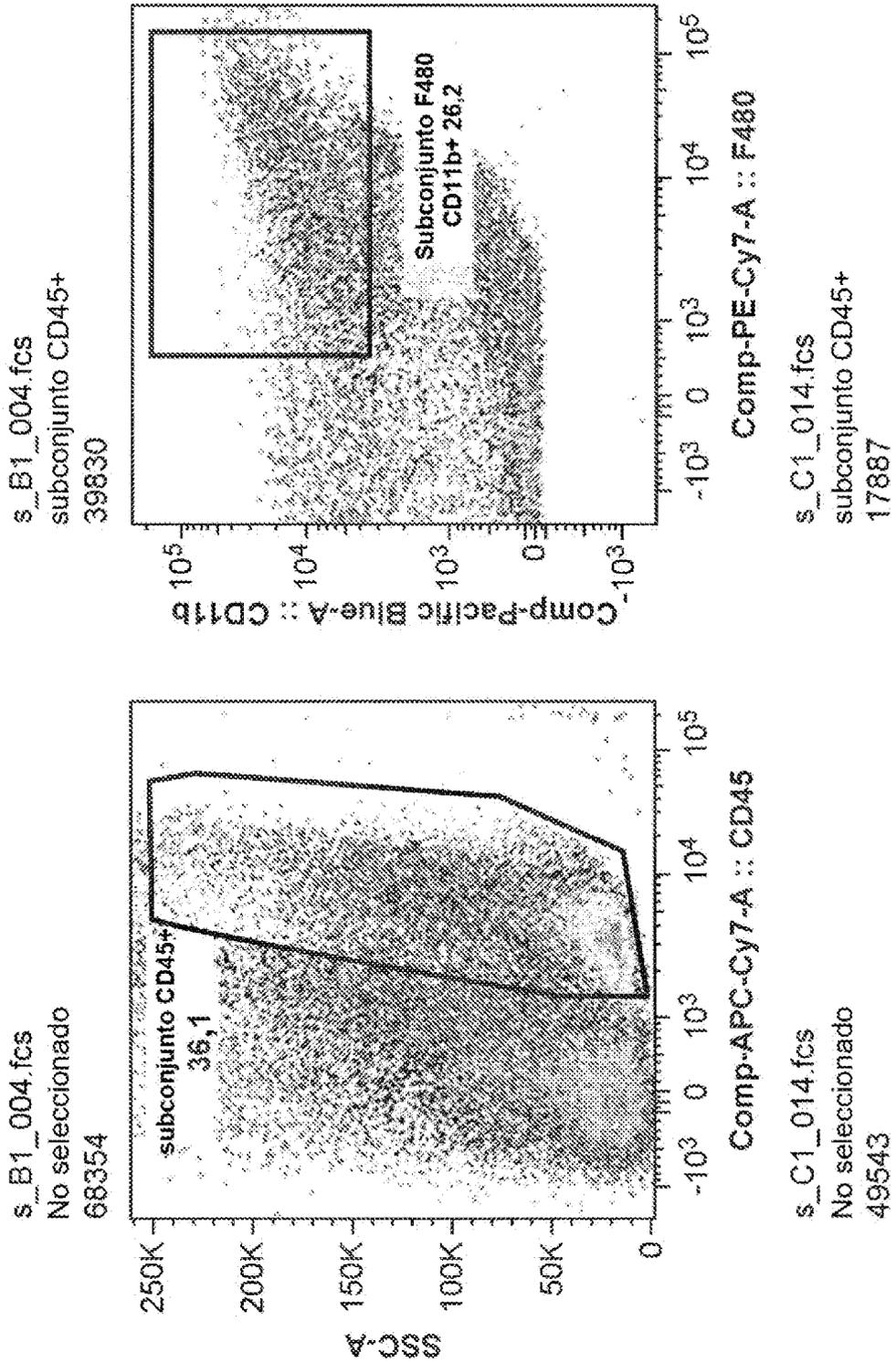


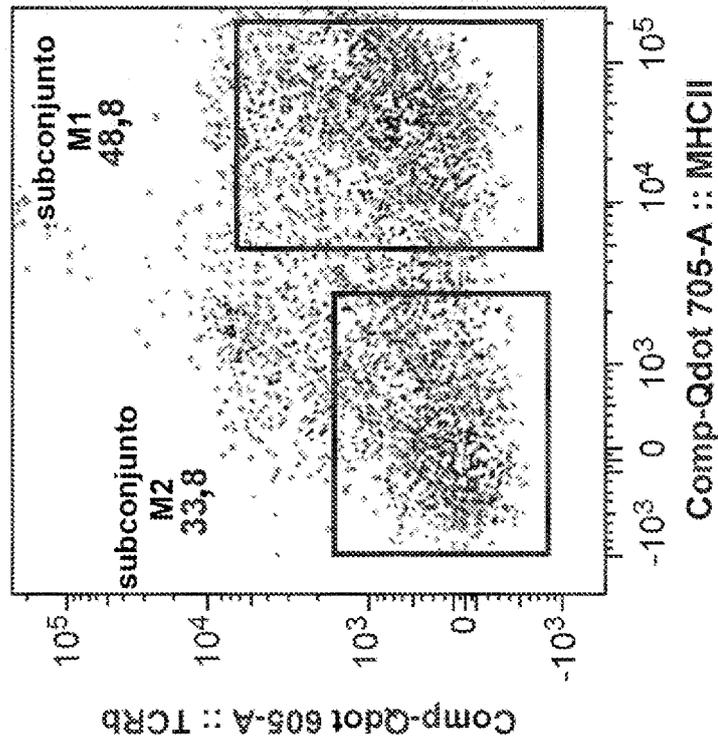
FIG. 35E

FIG. 35F

C6D4 afecta la polarización de macrófagos a un fenotipo proinflamatorio

s_B1_004.fcs

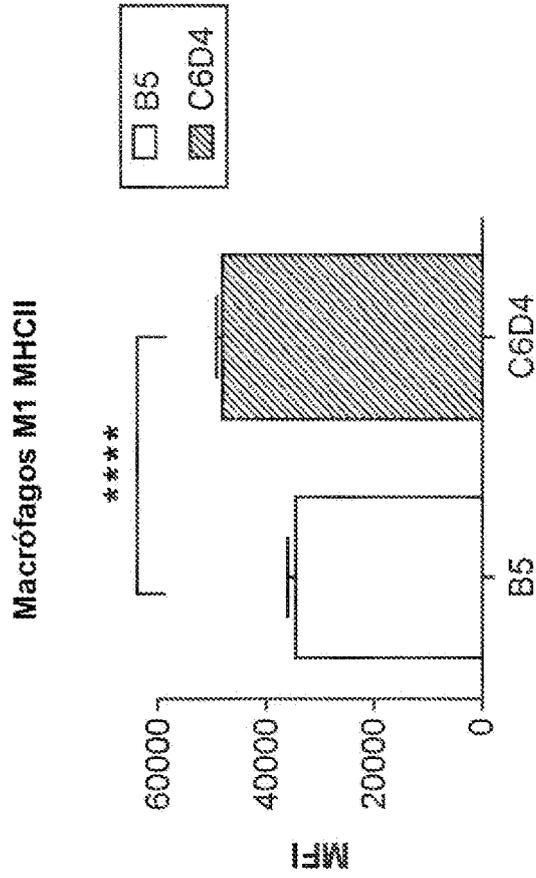
Subconjunto F480 CD11b+
17851



s_C1_014.fcs

Subconjunto F480 CD11b+
4685

FIG. 35G



Seleccionado por tamaño CD45, F4/80, CD11b

FIG. 35H

C6D4 aumenta la expresión de MHCII mediante células dendríticas asociadas al tumor

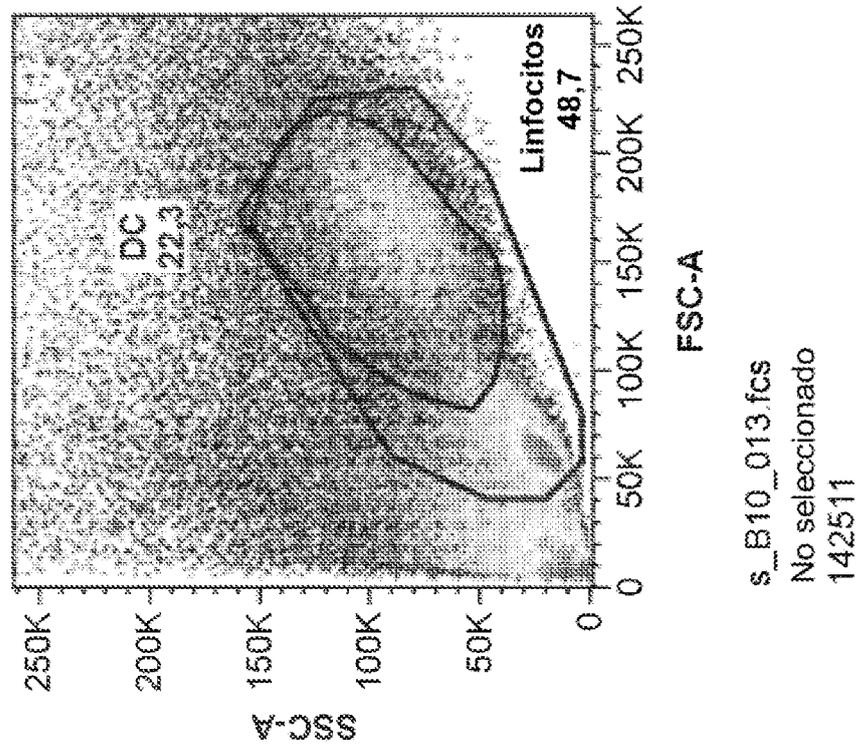


FIG. 36A

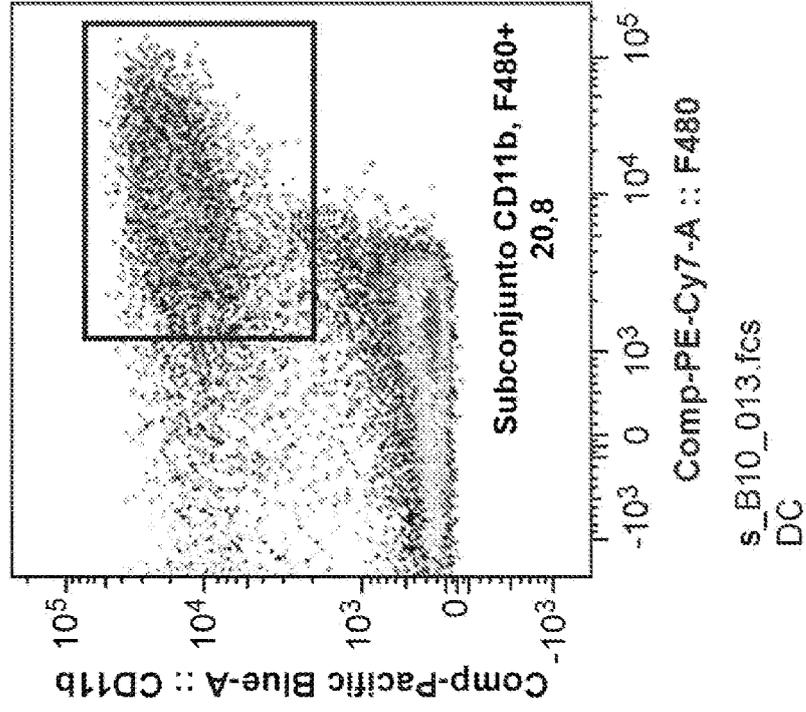


FIG. 36B

C6D4 aumenta la expresión de MHCII mediante células dendríticas asociadas al tumor

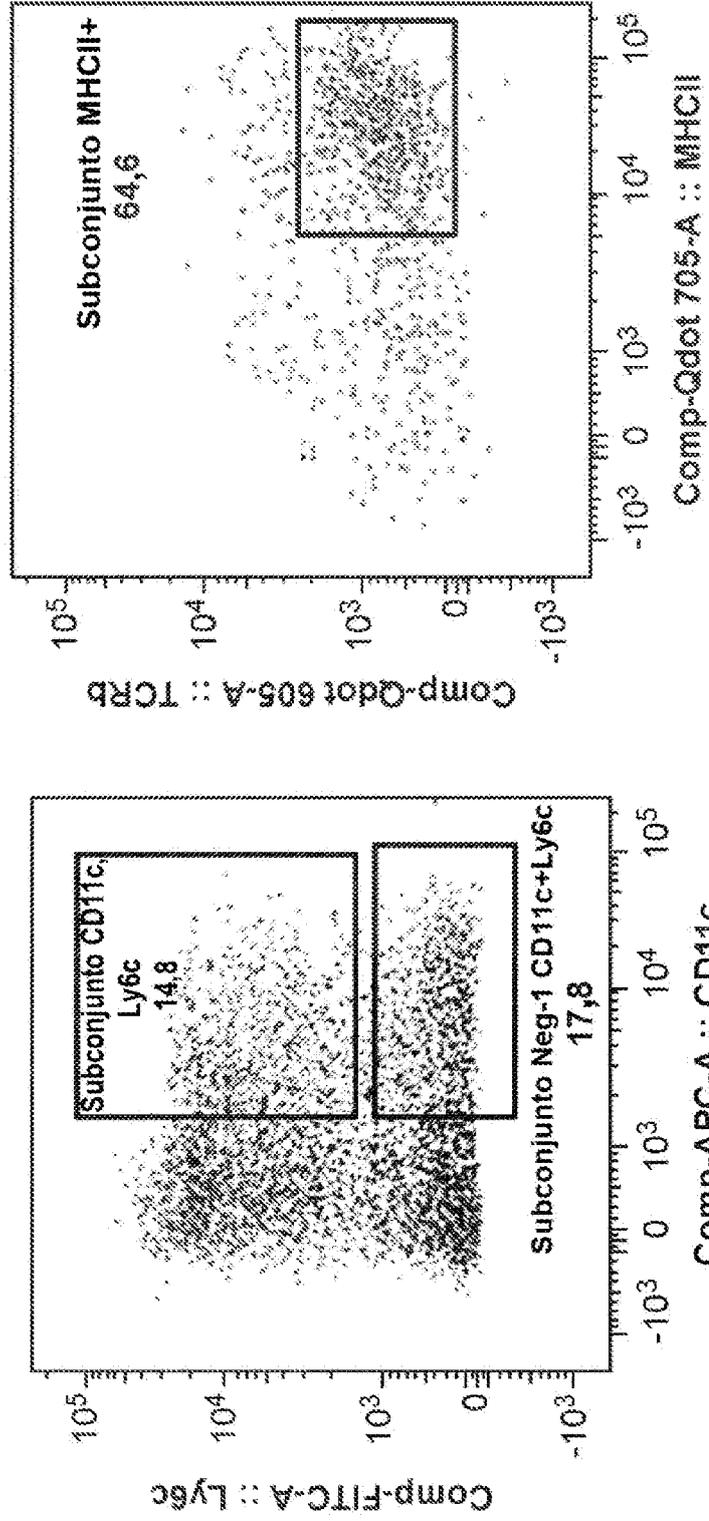
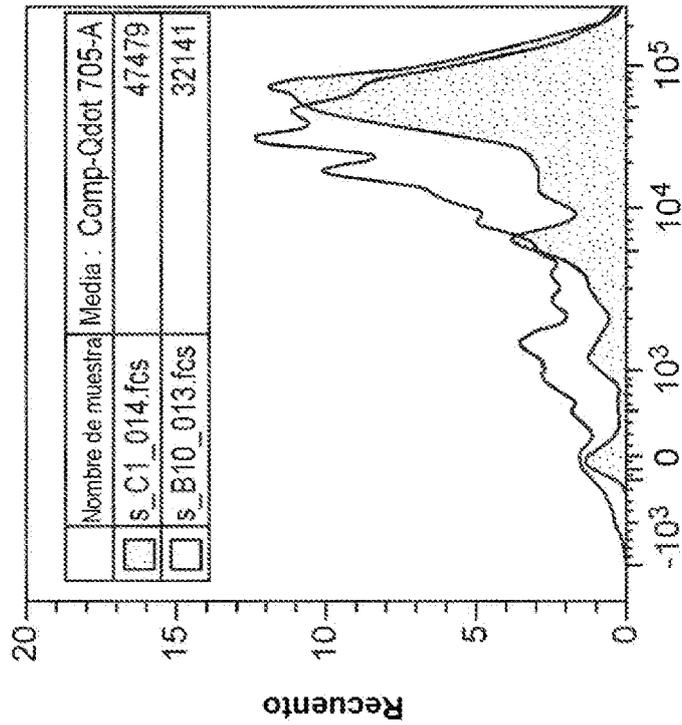


FIG. 36D

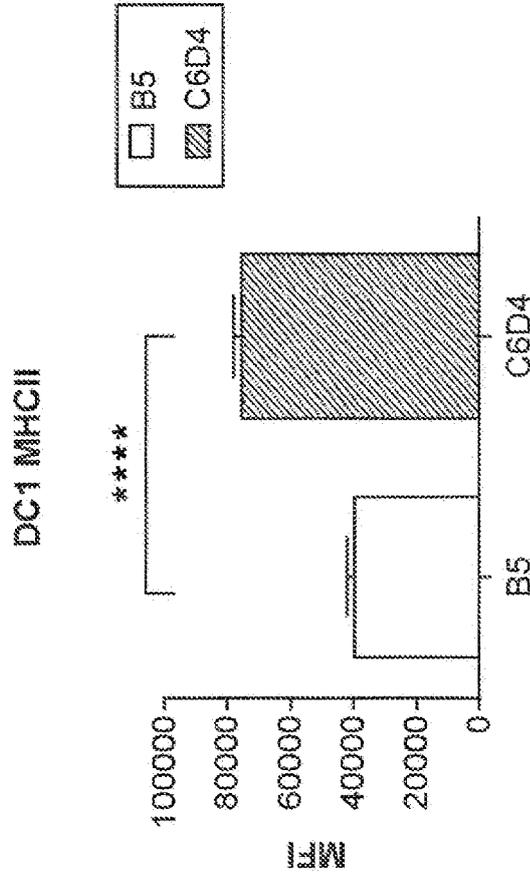
FIG. 36C

C6D4 aumenta la expresión de MHCII mediante células dendríticas asociadas al tumor



Comp-Qdot 705-A :: MHCII

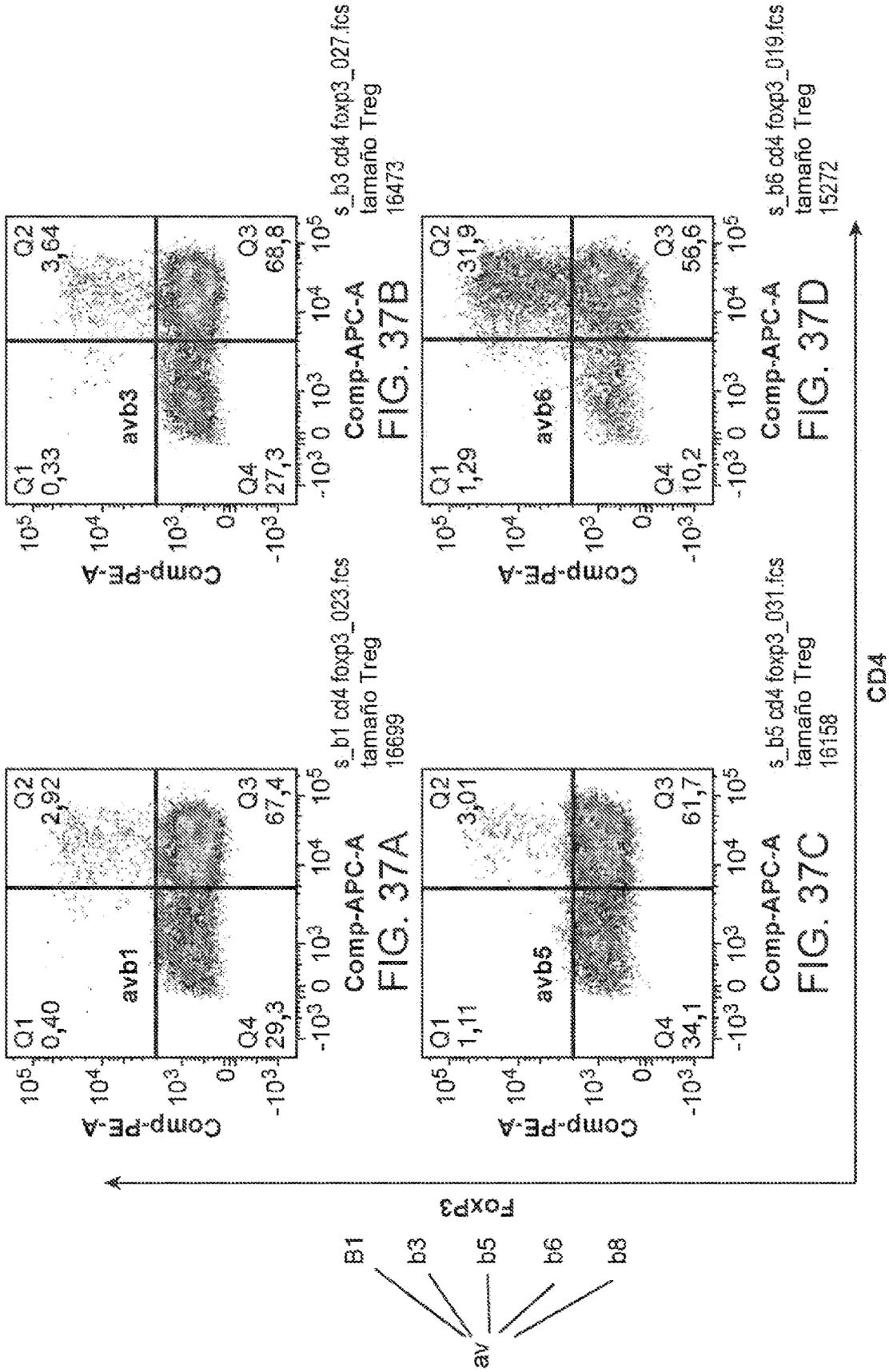
FIG. 36E



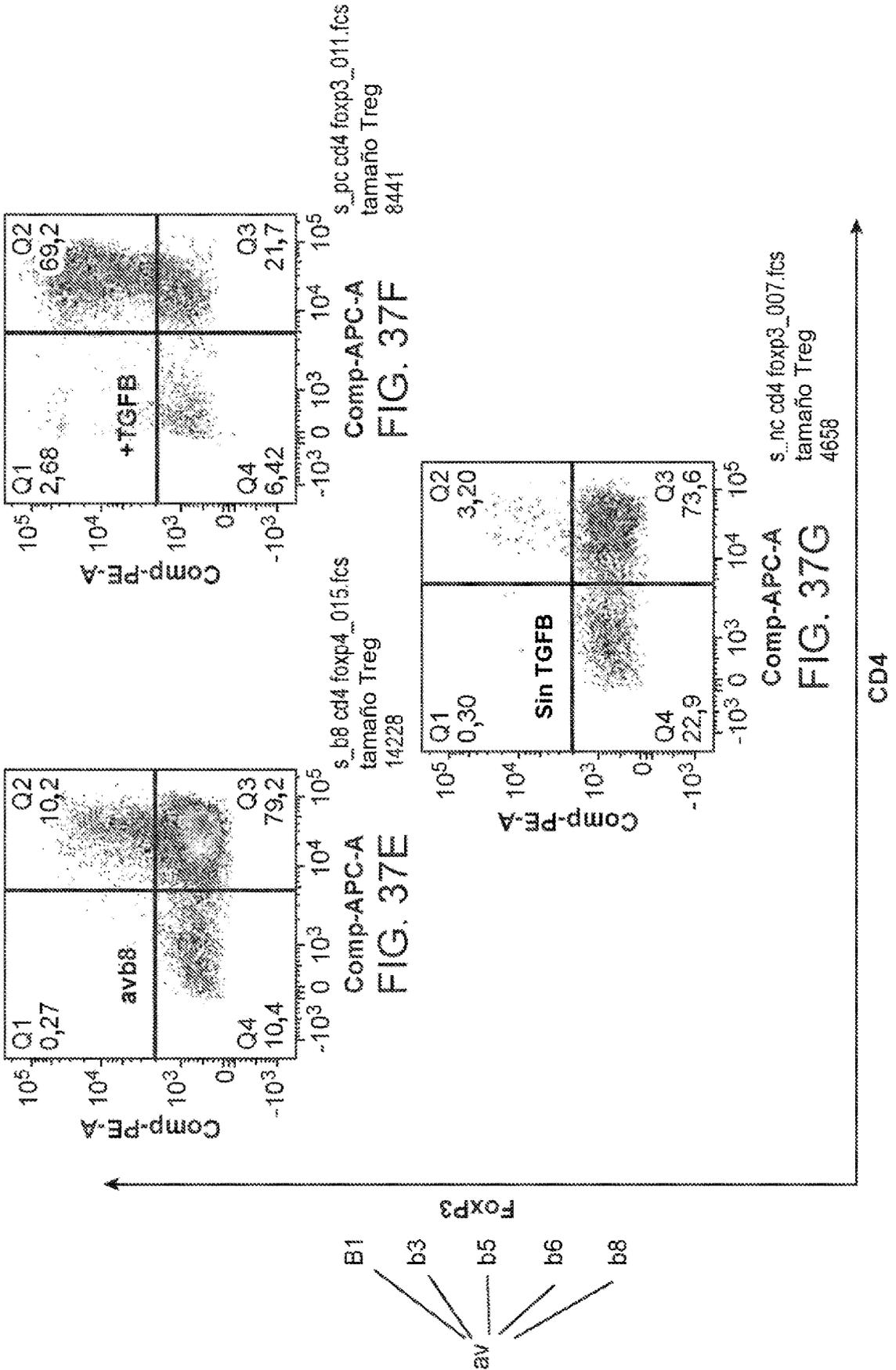
Seleccionado por tamaño, CD11b, F4/80, CD11c, Ly6c Pos

FIG. 36F

Diferenciación mediada por integrina de células Treg de ratón



Diferenciación mediada por integrina de células Treg de ratón



Desarrollo basado en la estructura de un derivado de C6D4 (C6D4-RGD3)
que tiene reacción cruzada tanto con avb6 como avb8

α V β 6: GRGDLGRLKK
 α IIb β 3: GRGDSP
 α IIb β 3: AKQRGDV

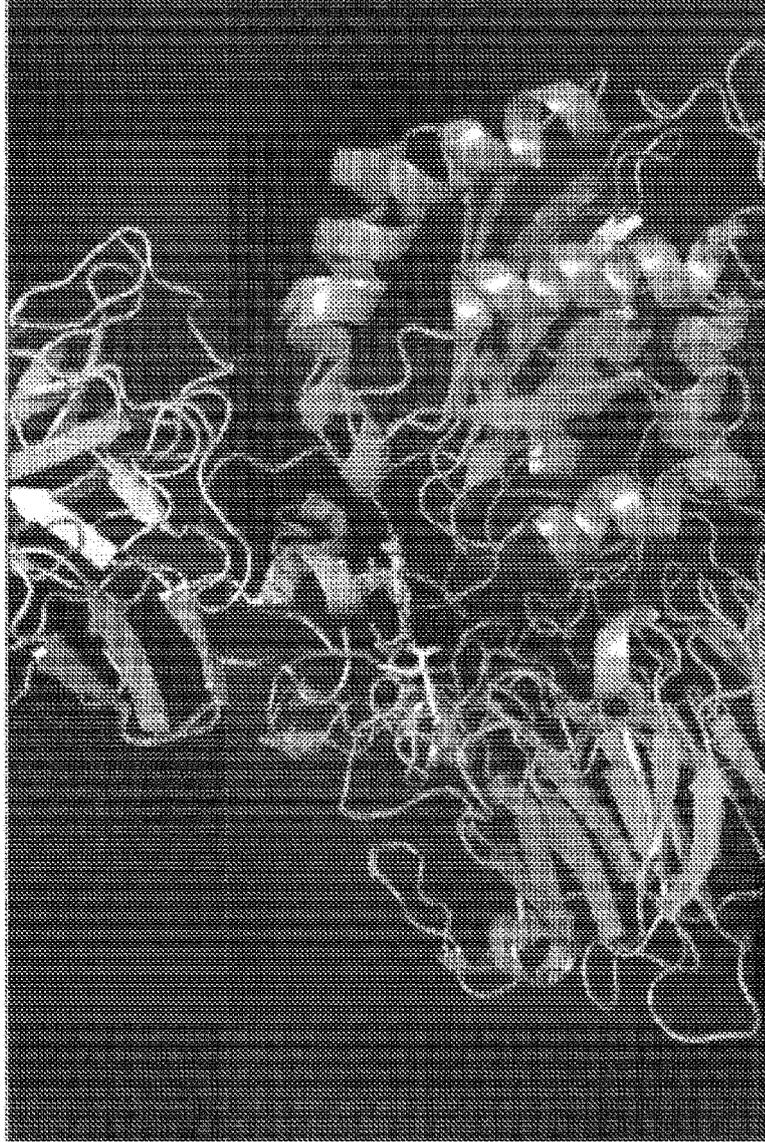


FIG. 38A

**Desarrollo basado en la estructura de un derivado de C6D4 (C6D4-RGD3)
que tiene reacción cruzada tanto con avb6 como avb8**

C6D4_vk

DIYMTQSPSSLAIVSAGEKVTMSGKSSQSELENSRTRZNYLDAVQCEKQCSRLLIYVASTRESYVPRFTGSCSEIFDTLIISSVQAEEDLAVYCKQSYNLLSTGAGTKDE
LNAAADAAPFVSIIFPPSSQGTISQ(CASVYCELANFYRFDINAWKIDGSEKQNGVLSHWIDQDSASSTYSMSSELETKCEYERHNSYTCFAHKISTSPYKSENNHEC

C6D4-RGD1 KSSQSLIGRCDLGNALA (17aa)

C6D4-RGD2 KSSQSLINSGRCDLGNALA (19aa)

C6D4-RGD3 KSSQSLIGRCDLGLKKNALA (21aa)

FIG. 38C

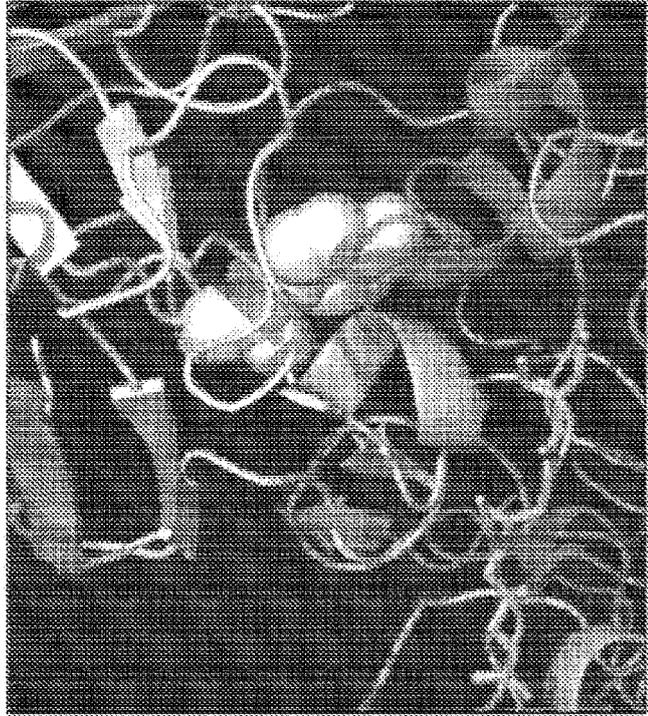


FIG. 38D

Unión de mutante Vk CDR1/RGD a células que expresan avb8 en comparación con C6D4 TS

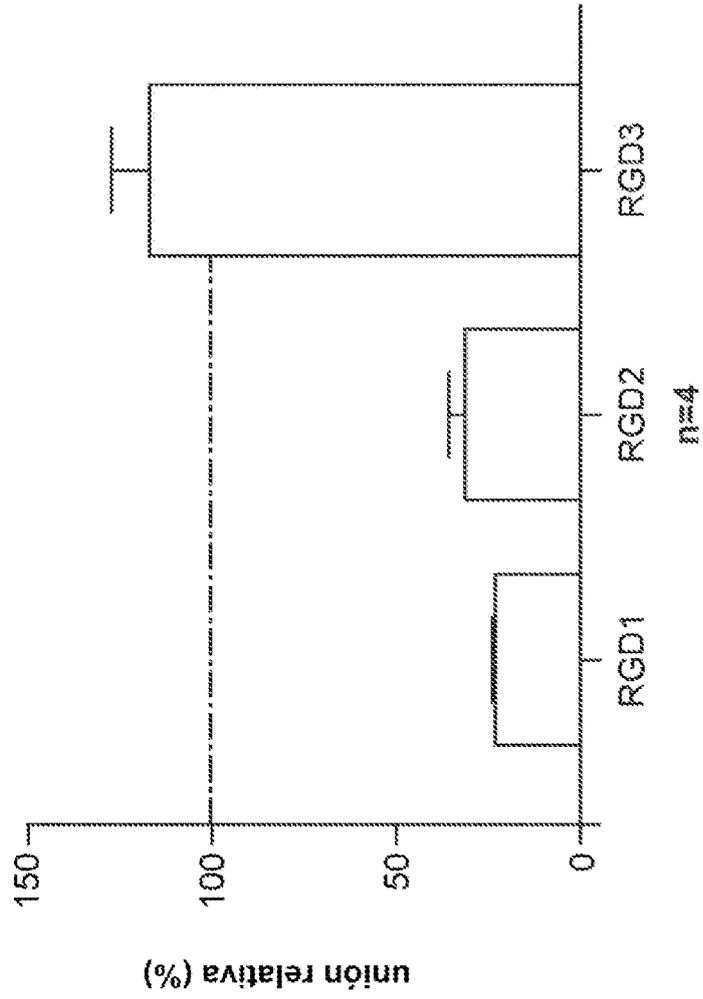


FIG. 39

Especificidad de C6D4 y RGD3 por integrinas av

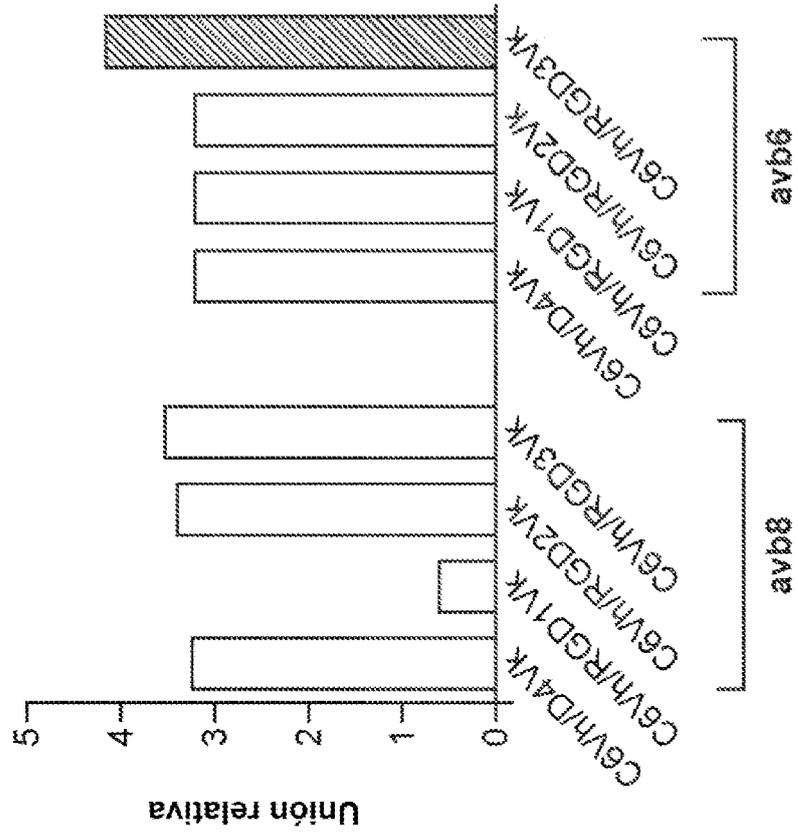


FIG. 40

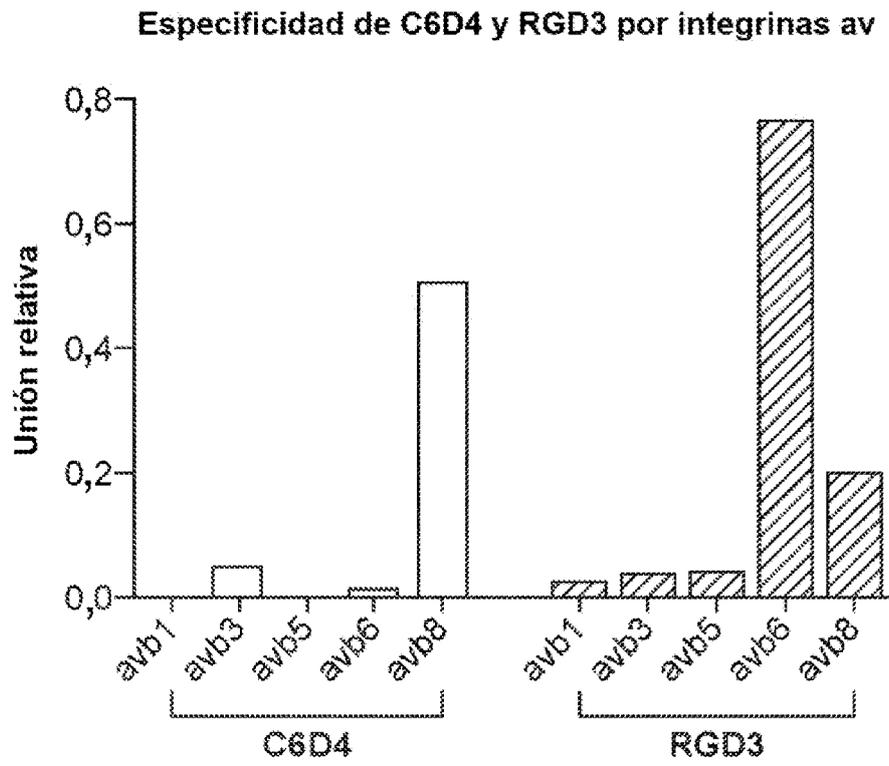


FIG. 41

La unión de C6D4 a $\alpha v\beta 8$ no está potenciada por cationes. La unión de C6D4-RGD3 a $\alpha v\beta 8$ está potenciada por cationes y dependiente de cationes a $\alpha v\beta 8$

Mab (5 ug/ml)	Receptor	Unión en tampón EDTA (% comparado con la unión a clon anti-av 11D12V2)	Unión en tampón Mg con respecto a clon 68 (% comparado con la unión a clon anti-av 11D12V2)
C6D4	avb8	105%	103%
C6D4	avb6	0%	0%
RGD3	avb8	11%	98%
RGD3	avb6	0%	120%

FIG. 42

C6D4 y RGD3 inhiben similarmente la adhesión de avb8 y la activación de TGF- β

Adhesión de células Cho- β 8 a péptido RGD TGF- β

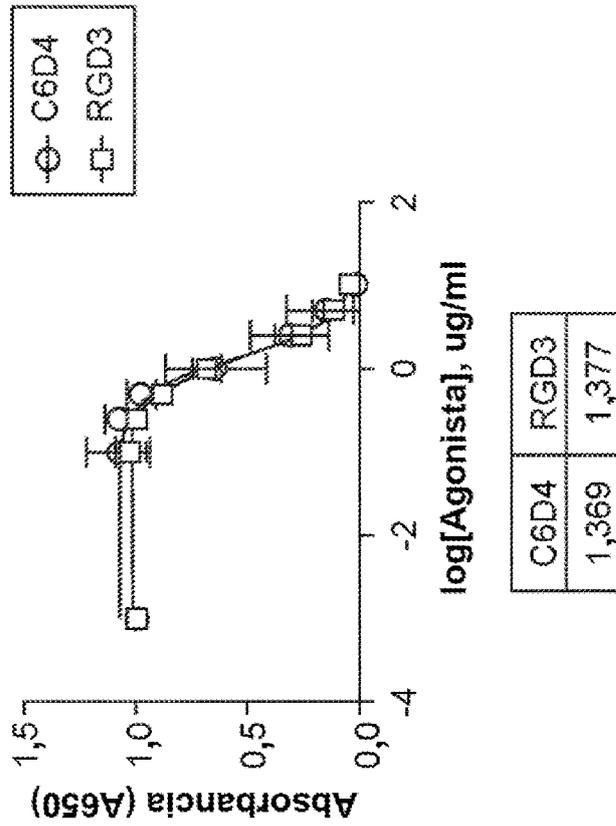


FIG. 43A

Activación de TGF- β 8 por células Cho- β 8

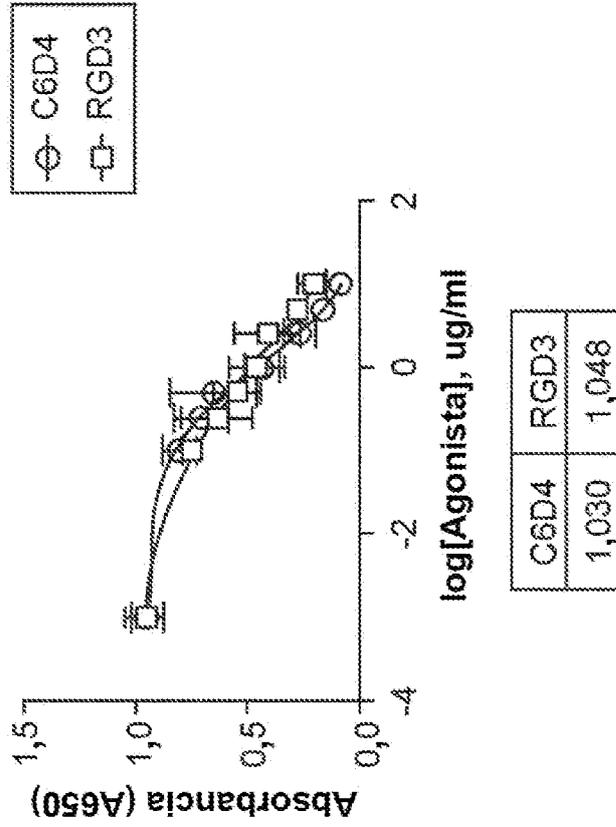
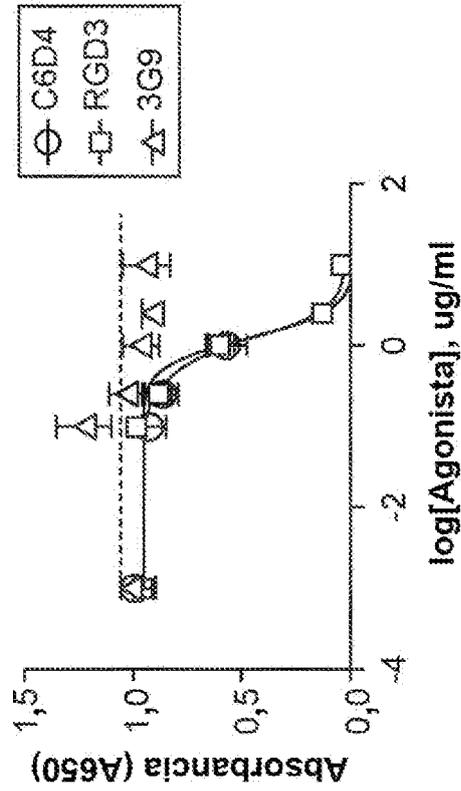


FIG. 43B

3G9 y RGD3 inhiben de forma similar la función de avb6
 RGD3 y C6D4 inhiben de forma similar la función de avb8

Adhesión de células LTGF a avb8



Adhesión de células LTGF a avb6

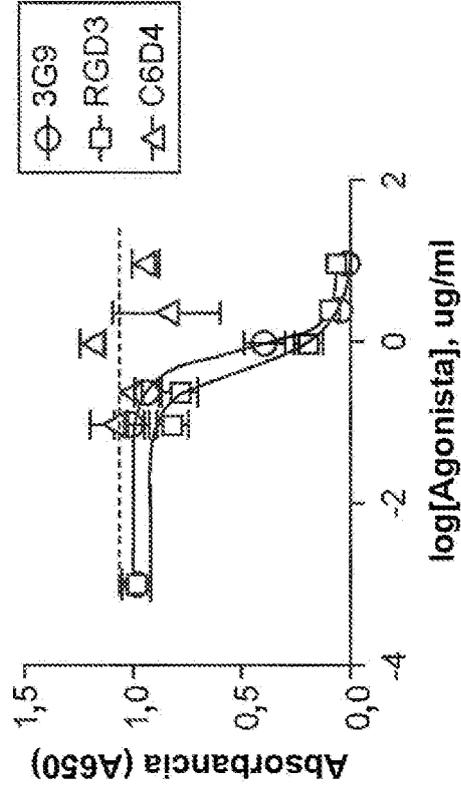


FIG. 44A

FIG. 44B

3G9 y RGD3 inhiben de forma similar la función de avb6
 RGD3 y C6D4 inhiben de forma similar la función de avb8

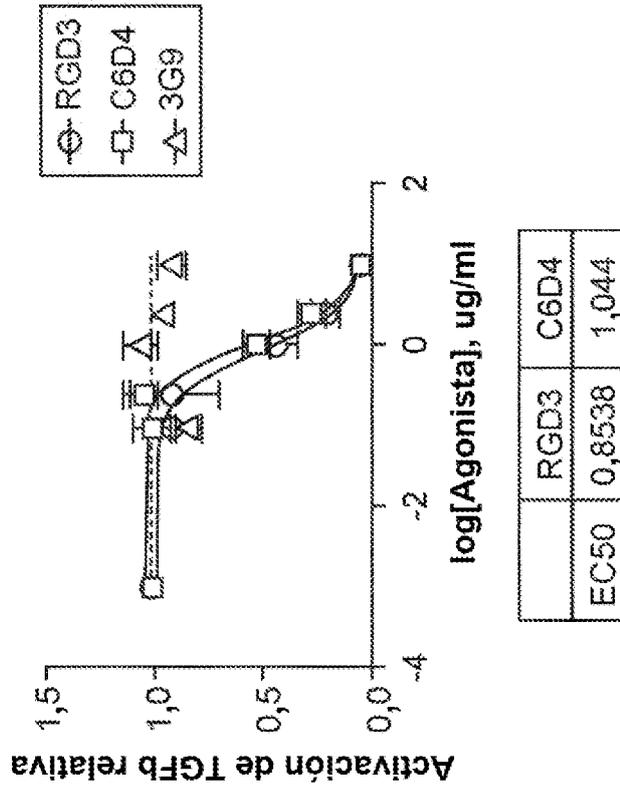
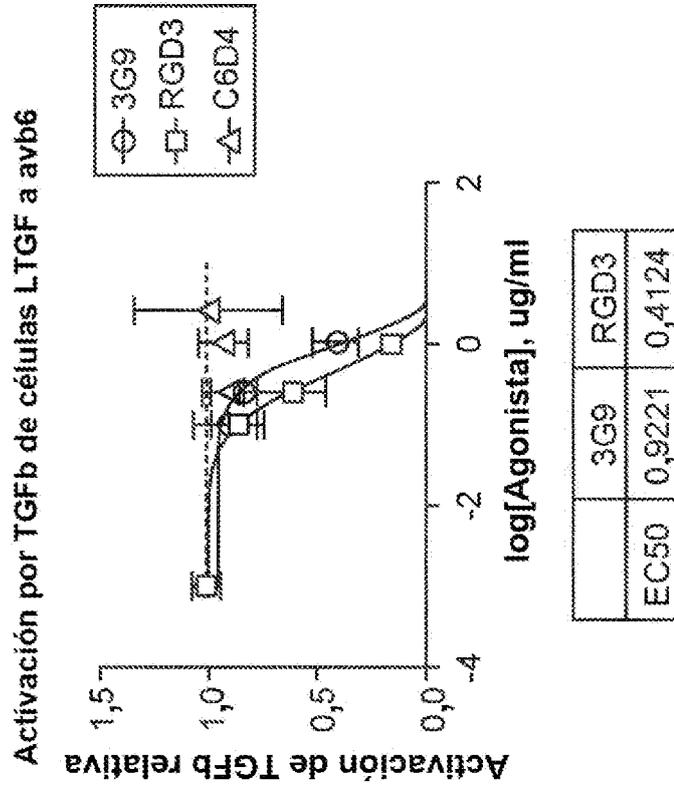
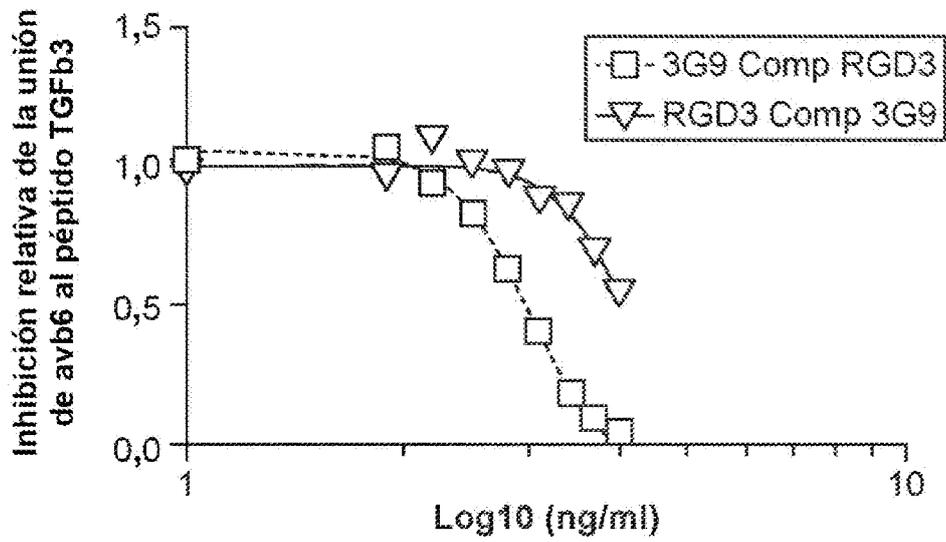


FIG. 44D

FIG. 44C

RGD3 muestra competición cruzada modesta para 3G9 para la unión a avb6



	3G9 Comp RGD3	RGD3 Comp 3G9
LogCE50	2,927	3,777

FIG. 45

Humanización de C6D4

Diseño de humanización de C6D4 y resultados de la elección detectados por FACS basado en el factor de riesgo y en la línea germinal (VH1/VK3) con datos de scFv KD de levadura

VH	Marco 1	CDR1	Marco 2	CDR2	Marco 3	CDR3	Marco 4	scFv KD (nM)
(IgG2a de ratón)								
C6D4	Q-LVQGGFELKDPGKRVLSQKASGFTT	DYSH	WVQARGKGLNVA	KLVNTEGPTADPRG	KEAVSLTASAVYLGIMKIKKEDVATFQAI	FYIGRDS	WQQTTELVSS	7.297
HuC6D4 V1	Q-LVQSGAEVYKPGASVLSQKASGFTT	DYSH	WVQAPGQLENVA	RINTEGPTADPRG	RFTVLDIETSTAVLIRSRSDTAVYFQAI	FYIGRDS	WQQTTELVSS	15.571
Mutacione A3	Q-LVQSGAEVYKPGASVLSQKASGFTT	DYSH	WVQAPGQLENVA	RINTEGPTADPRG	RFVILDTSTAVLIRSRSDTAVYFQAI	FYIGRDS	WQQTTELVSS	7.4638
Mutacione B7	Q-LVQSGAEVYKPGASVLSQKASGFTT	DYSH	WVQAPGQLENVA	RINTEGPTADPRG	RFVILDTSTAVLIRSRSDTAVYFQAI	FYIGRDT	WQQTTELVSS	6.9373
Mutacione E5	Q-LVQSGAEVYKPGASVLSQKASGFTT	DYSH	WVQAPGQLENVA	RINTEGPTADPRG	RFVILDTSTAVLIRSRSDTAVYFQAI	FYIGRDT	WQQTTELVSS	6.5926
VK								
(IgG2a de ratón)								
C6D4	ELVMTQSPATLSVSPGERVTHSC	KSSQGLNRSRKNVLA	WVQKPGQAPRLIY	WASTRES	GVPRDFSGSGGCHFTITISSVQSDLAIVYC	KQSNILS	FGQGTVELEKR	7.297
HuC6D4 V1	ELVMTQSPATLSVSPGERVTHSC	KSSQGLNRSRKNVLA	WVQKPGQAPRLIY	WASTRES	GVPRDFSGSGGCHFTITISSVQSDLAIVYC	KQSNILS	FGQGTVELEKR	15.571
Mutacione A3	ELVMTQSPATLSVSPGERVTHSC	KSSQGLNRSRKNVLA	WVQKPGQAPRLIY	WASTRES	GVPRDFSGSGGCHFTITISSVQSDLAIVYC	KQSNILS	FGQGTVELEKR	7.4638
Mutacione B7	ELVMTQSPATLSVSPGERVTHSC	KSSQGLNRSRKNVLA	WVQKPGQAPRLIY	WASTRES	DVPRDFSGSGGCHFTITISSVQSDLAIVYC	KQSNILS	FGQGTVELEKR	6.9373
Mutacione E5	ELVMTQSPATLSVSPGERVTHSC	KSSQGLNRSRKNVLA	WVQKPGQAPRLIY	WASTRES	GVPRDFSGSGGCHFTITISSVQSDLAIVYC	KQSNILS	FGQGTVELEKR	6.5926

FIG. 46

Avidéz de unión de C6D4 humanizado y C6D4-RGD3 a avb8 recombinante

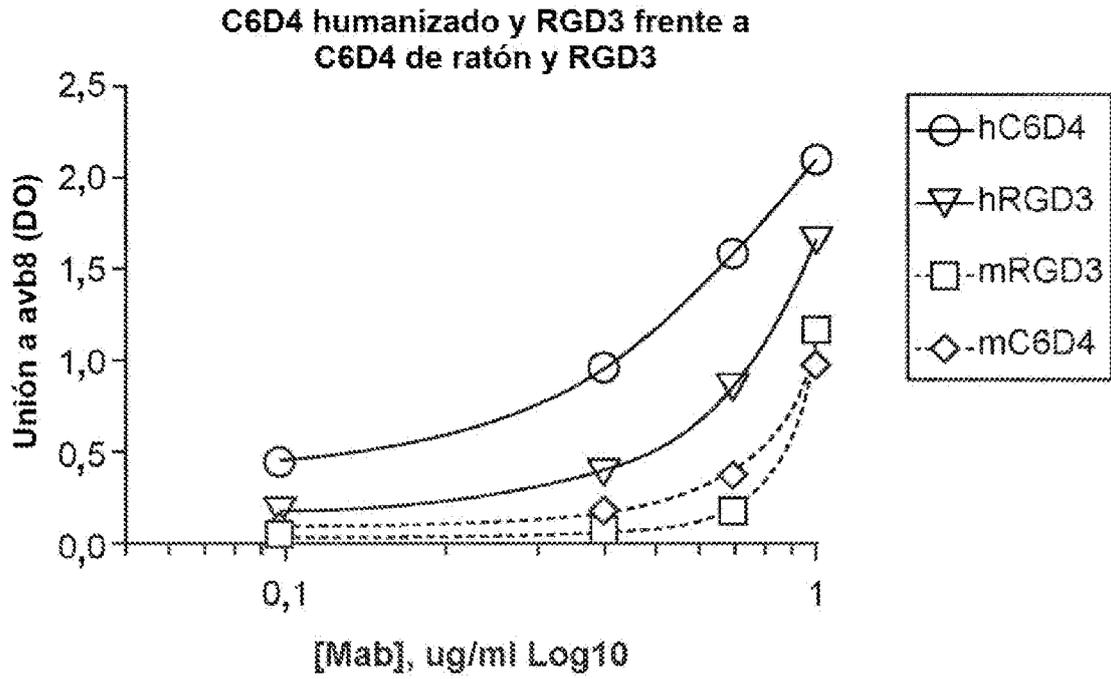


FIG. 47

Modelo de C6D4 + mapa de RGD3



FIG. 48B

Vista desde la parte superior

Modelo de C6D4 + mapa de C6D4



FIG. 48A

Vista desde el frente

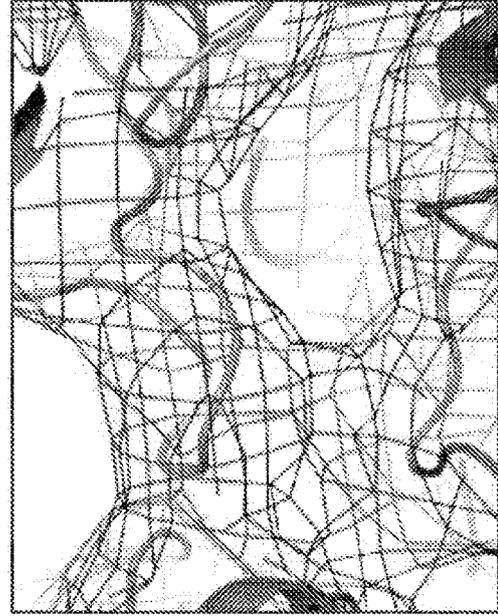


FIG. 48D

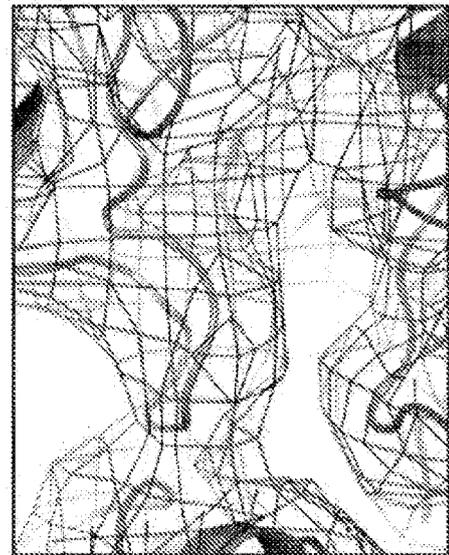
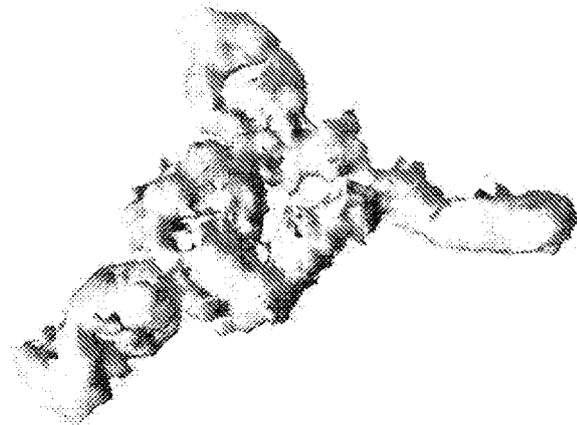


FIG. 48C

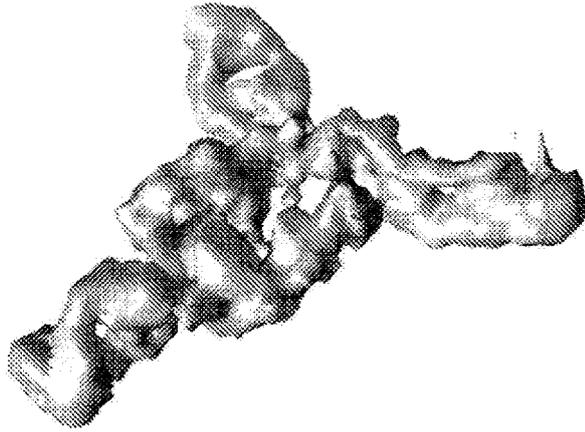
Los mapas de crio-EM de C6D4 y complejos C6D4-RGD3 avb8 revelan posicionamiento altamente similar

$\alpha v\beta 8$ Tr + Fab11D12v2 + FabC6D4-RGD3, resolución $\approx 7-8\text{\AA}$, 250000 partículas



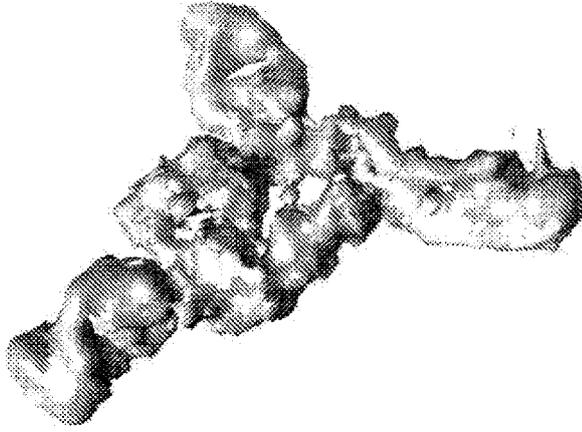
mapa de C6D4

FIG. 49A



mapa de C6D4-RGD3

FIG. 49B



Superposición

FIG. 49C

VH	Marco 1	CDR1	Marco 2	CDR2	Marco 3	CDR3	Marco 4
(Nombre del hibridoma de ratón)							
HuC6D4V1	CIQLVQSGAEVKKPKGASVALISCKASGYTF	DYSMH	WVQAQPGQLEWVA	RINTEGCEPTADDPRG	RFTVLELTSSTAYLLEIERSLRSDDTAVFYCAI	FYYGRDS	WGQGTTLTVSS
HuC6D4A3	CIQLVQSGAEVKKPKGASVALISCKASGYTF	DYSMH	WVQAQPGQLEWVA	RINTEGCEPTADDPRG	RFTVLELTSSTAYLLEIERSLRSDDTAVFYCAI	FYYGRDS	WGQGTTLTVSS
HuC6D4B7	CIQLVQSGAEVKKPKGASVALISCKASGYTF	DYSMH	WVQAQPGQLEWVA	RINTEGCEPTADDPRG	RFSVLELTSSTAYLLEIERSLRSDDTAVFYCAI	FYYGRDI	WGQGTTLTVSS
HuC6D4P5	CIQLVQSGAEVKKPKGASVALISCKASGYTF	DYSMH	WVQAQPGQLEWVA	RINTEGCEPTADDPRG	RFTVLELTSSTAYLLEIERSLRSDDTAVFYCAI	FYYGRDI	WGQGTTLTVSS

Clon final para prueba funcional *in vivo/in vitro* en formato IgG

VH	Marco 1	CDR1	Marco 2	CDR2	Marco 3	CDR3	Marco 4
(Nombre del hibridoma de ratón)							
C6D4	CIQLLQSGPELKKPKGTVKISCKASGYTF	DYSMH	WVQAQPGQLEWVA	RINTEGCEPTADDPRG	RFVLSLTSASTAYLLEIERSLRSDDTAVFYCAI	FYYGRDS	WGQGTTLTVSS
HuC6D4	CIQLVQSGAEVKKPKGASVALISCKASGYTF	DYSMH	WVQAQPGQLEWVA	RINTEGCEPTADDPRG	RFTVLELTSSTAYLLEIERSLRSDDTAVFYCAI	FYYGRDI	WGQGTTLTVSS
C6D4-RGD3	CIQLLQSGPELKKPKGTVKISCKASGYTF	DYSMH	WVQAQPGQLEWVA	RINTEGCEPTADDPRG	RFVLSLTSASTAYLLEIERSLRSDDTAVFYCAI	FYYGRDS	WGQGTTLTVSS
HuC6D4-RGD3	CIQLVQSGAEVKKPKGASVALISCKASGYTF	DYSMH	WVQAQPGQLEWVA	RINTEGCEPTADDPRG	RFTVLELTSSTAYLLEIERSLRSDDTAVFYCAI	FYYGRDI	WGQGTTLTVSS

Secuencia consenso de clones relacionados con HuC6D4:

VH consenso: QIQLx1QSGx2x3x34KKxPGx4x6VKISCKASGYTF DYSMH WVx6QAPGx7GxL8Wx9x10 x11x12TETx13EPTx14ADDFx15x16
 Rfx17x18x19Lx20Ys21x22TAx23Lx24ix25x26Lx27x28x29DTAx30YFCAI x31YYGRDx32 WGQGTx33LTVTVSS

donde x1 = V o L, x2 = A o P, x3 = E o K, x4 = A o E, x5 = S o T, x6 = R o K, x7 = Q o K, x8 = E o K, x9 = V o M, x10 = A o G, x11 = R o W,
 x12 = N o K, x13 = G o D, x14 = F o Y, x15 = R, N, K o G, x16 = G o E, x17 = T, A, o S, x18 = V o F, x19 = T o S, x20 = D o E, x21 = T o A,
 x22 = S o T, x23 = Y o N, x24 = E o Q, x25 = R, N, I o T, x26 = S o N, x27 = R o K, x28 = S o N, x29 = D o E, x30 = V, T, o K, x31 = F o Y,
 x32 = T o S, x33 = T o A, x34 = V o L.

FIG. 50

VL	Marco 1	Marco 2	Marco 3	Marco 4
(Nombre del hibridoma de ratón)	CDR1	CDR2	Marco 3	CDR3
HuC6D4V1	EIVMFSFALISVSPGERVTMSC KSSQSLNSRERKNVLA WYQKFGQAPRLIY WASTRES GVPARFSGSGSCEFTLTISSVQSEDFAVIYC KQSYNLLS FGGCTVLEIKR			
HuC6D4A3	EIVMFSFALISVSPGERVTMSC KSSQSLNSRERKNVLA WYQKFGQAPRLIY WASTRES GVPARFSGSGSCEFTLTISSVQSEDFAVIYC KQSYNLLS FGGCTVLEIKR			
HuC6D4E7	EIVMFSFALISVSPGERVTMSC KSSQSLNSRERKNVLA WYQKFGQAPRLIY WASTRES GVPARFSGSGSCEFTLTISSVQSEDFAVIYC KQSYNLLS FGGCTVLEIKR			
HuC6D4E5	EIVMFSFALISVSPGERVTMSC KSSQSLNSRERKNVLA WYQKFGQAPRLIY WASTRES GVPARFSGSGSCEFTLTISSVQSEDFAVIYC KQSYNLLS FGGCTVLEIKR			

Clon final para prueba funcional *in vivo/in vitro* en formato IgG

VL	Marco 1	Marco 2	Marco 3	Marco 4
(Nombre del hibridoma de ratón)	CDR1	CDR2	Marco 3	CDR3
C6D4	DIWMFSFSLAVSAGEAVTMSC KSSQSLNSRERKNVLA WYQKFGQAPRLIY WASTRES GVPARFSGSGSCEFTLTISSVQSEDFAVIYC KQSYNLLS FGGCTVLEIKR			
HuC6D4	EIVMFSFALISVSPGERVTMSC KSSQSLNSRERKNVLA WYQKFGQAPRLIY WASTRES GVPARFSGSGSCEFTLTISSVQSEDFAVIYC KQSYNLLS FGGCTVLEIKR			
C6D4-RGD3	DIWMFSFSLAVSAGEAVTMSC KSSQSLNSRERKNVLA WYQKFGQAPRLIY WASTRES GVPARFSGSGSCEFTLTISSVQSEDFAVIYC KQSYNLLS FGGCTVLEIKR			
HuC6D4-RGD3	EIVMFSFALISVSPGERVTMSC KSSQSLNSRERKNVLA WYQKFGQAPRLIY WASTRES GVPARFSGSGSCEFTLTISSVQSEDFAVIYC KQSYNLLS FGGCTVLEIKR			

Secuencia consenso de clones relacionados con HuC6D4:

VL consenso: x40IVN/x41Qx42Px43x44Lx45VSx46GEx47VTMSC KSSQSLNSRERKNVLA WYQKFGQAPRLIY WASTRES
 x50YPx51RFx52SGSGTx83FTLTISSVQx84EDx55AVIYC KQSYNLLS FGx56GTx57LEx58KR

donde x40 = E o D, x41 = T o S, x42 = S o T, x43 = A, S o V, x44 = T, S, x45 = S o A, x46 = P o A, x47 = R, K o L, x48 = S o T, x49 = A o S
 x50 = G o D, x51 = A o D, x52 = S o T, x53 = E o D, x54 = S, D o A, x55 = F o L, x56 = Q o A, x57 = V o K, x58 = I o L.

bucle RGD3: GRGDLGRLK dentro de CDR1 de VL

FIG. 51

Secuencia confirmada de variantes y progenitores F9

VH	Marco 1	CDR1	Marco 2	CDR2	Marco 3	CDR3	Marco 4
(Nombre del híbrido de ratón de clon de ratón)							
4F1	QVLDQSGAELVRPETSIVKVSCKASGY	ATFDYLLR	WYQRPGQGLEWIG	VINPFTGGTYNNAKTRG	KALLTADKSSSSAIVNQLSSEITSDSSAVYTCAR	EAQNYLYANDY	WGQETSIVTSS
669	QVLDQSGAELVRPETSIVKVSCKASGY	ATFDYLLR	WYQRPGQGLEWIG	VINPFTGGTYNNAKTRG	KALLTADKSSSSAIVNQLSSEITSDSSAVYTCAR	EAQNYLYANDY	WGQETSIVTSS
(Nombre de clon de scFv de biblioteca de visualización de levaduras)							
689.1	QVLDQSGAELVRPETSIVKVSCKASGY	ATFDYLLR	WYQRPGQGLEWIG	VINPFTGGTYNNAKTRG	KALLTADKSSSSAIVNQLSSEITSDSSAVYTCAR	EAQNYLYANDY	WGQETSIVTSS
A1	QVLDQSGAELVRPETSIVKVSCKASGY	ATFDYLLR	WYQRPGQGLEWIG	VINPFTGGTYNNAKTRG	KALLTADKSSSSAIVNQLSSEITSDSSAVYTCAR	EAQNYLYANDY	WGQETSIVTSS
A2	QVLDQSGAELVRPETSIVKVSCKASGY	ATFDYLLR	WYQRPGQGLEWIG	VINPFTGGTYNNAKTRG	KALLTADKSSSSAIVNQLSSEITSDSSAVYTCAR	EAQNYLYANDY	WGQETSIVTSS
A3	QVLDQSGAELVRPETSIVKVSCKASGY	ATFDYLLR	WYQRPGQGLEWIG	VINPFTGGTYNNAKTRG	KALLTADKSSSSAIVNQLSSEITSDSSAVYTCAR	EAQNYLYANDY	WGQETSIVTSS
A11	QVLDQSGAELVRPETSIVKVSCKASGY	ATFDYLLR	WYQRPGQGLEWIG	VINPFTGGTYNNAKTRG	KALLTADKSSSSAIVNQLSSEITSDSSAVYTCAR	EAQNYLYANDY	WGQETSIVTSS
B1	QVLDQSGAELVRPETSIVKVSCKASGY	ATFDYLLR	WYQRPGQGLEWIG	VINPFTGGTYNNAKTRG	KALLTADKSSSSAIVNQLSSEITSDSSAVYTCAR	EAQNYLYANDY	WGQETSIVTSS
B3	QVLDQSGAELVRPETSIVKVSCKASGY	ATFDYLLR	WYQRPGQGLEWIG	VINPFTGGTYNNAKTRG	KALLTADKSSSSAIVNQLSSEITSDSSAVYTCAR	EAQNYLYANDY	WGQETSIVTSS
C4-F10	QVLDQSGAELVRPETSIVKVSCKASGY	ATFDYLLR	WYQRPGQGLEWIG	VINPFTGGTYNNAKTRG	RATLTADKSSSSAIVNQLSSEITSDSSAVYTCAR	EAQNYLYANDY	WGQETSIVTSS
C7-D1	QVLDQSGAELVRPETSIVKVSCKASGY	ATFDYLLR	WYQRPGQGLEWIG	VINPFTGGTYNNAKTRG	KALLTADKSSSSAIVNQLSSEITSDSSAVYTCAR	EAQNYLYANDY	WGQETSIVTSS
D3-F1	QVLDQSGAELVRPETSIVKVSCKASGY	ATFDYLLR	WYQRPGQGLEWIG	VINPFTGGTYNNAKTRG	KALLTADKSSSSAIVNQLSSEITSDSSAVYTCAR	EAQNYLYANDY	WGQETSIVTSS
D10-E5	QVLDQSGAELVRPETSIVKVSCKASGY	ATFDYLLR	WYQRPGQGLEWIG	VINPFTGGTYNNAKTRG	KVTLTADKTSSSAIVNQLSSEITSDSSAVYTCAR	EAQNYLYANDY	WGQETSIVTSS
E8	QVLDQSGAELVRPETSIVKVSCKASGY	ATFDYLLR	WYQRPGQGLEWIG	VINPFTGGTYNNAKTRG	KALLTADKSSSSAIVNQLSSEITSDSSAVYTCAR	EAQNYLYANDY	WGQETSIVTSS
F2	QVLDQSGAELVRPETSIVKVSCKASGY	ATFDYLLR	WYQRPGQGLEWIG	VINPFTGGTYNNAKTRG	KALLTADKSSSSAIVNQLSSEITSDSSAVYTCAR	EAQNYLYANDY	WGQETSIVTSS
G4	QVLDQSGAELVRPETSIVKVSCKASGY	ATFDYLLR	WYQRPGQGLEWIG	VINPFTGGTYNNAKTRG	KVTLTRKSSSSAIVNQLSSEITSDSSAVYTCAR	EAQNYLYANDY	WGQETSIVTSS

FIG. 52

(Nombre de clon de IgG de conejo producido)							
C4	QVQLQSGAEELVRGTSYKASCKASGY	ATDYLL*	WYQRPQGLENIQ	VINPEITGCTHYNAKFRG	RATLTADKSSSSSAHWGLSSLTSGDSAVYFCAR	EAGNTIYANDY	WGQSTSVTVSS
D10	QVQLQSGAEELVRGTSYKASCKASGY	ATDYLL*	WYQRPQGLENIQ	VINPEITGCTHYNAKFRG	KVFLTADKSSSSSAHWGLSSLTSGDSAVYFCAR	EAGNTIYANDY	WGQSTSVTVSS
(Clon de scFv de biblioteca de visualización de fagos)							
4F1E1	QVQLQSGAEELVRGTSYKASCKASGY	ATDYLL*	WYQRPQGLENIQ	VINPEITGCTHYNAKFRG	KATLTADKSSSSSAHWGLSSLTSGDSAVYFCAR	EAGNTIYANDY	WGQSTSVTVSS
4F1G3	QVQLQSGAEELVRGTSYKASCKASGY	ATDYLL*	WYQRPQGLENIQ	VINPEITGCTHYNAKFRG	KATLTADKSSSSSAHWGLSSLTSGDSAVYFCAR	EAGNTIYANDY	WGQSTSVTVSS
4F1B5	QVQLQSGAEELVRGTSYKASCKASGY	ATDYLL*	WYQRPQGLENIQ	VINPEITGCTHYNAKFRG	KATLTADKSSSSSAHWGLSSLTSGDSAVYFCAR	EAGNTIYANDY	WGQSTSVTVSS
4F1G11	QVQLQSGAEELVRGTSYKASCKASGY	ATDYLL*	WYQRPQGLENIQ	VINPEITGCTHYNAKFRG	KATLTADKSSSSSAHWGLSSLTSGDSAVYFCAR	EAGNTIYANDY	WGQSTSVTVSS
4F1A9	QVQLQSGAEELVRGTSYKASCKASGY	ATDYLL*	WYQRPQGLENIQ	VINPEITGCTHYNAKFRG	KATLTADKSSSSSAHWGLSSLTSGDSAVYFCAR	EAGNTIYANDY	WGQSTSVTVSS
4F1B9	QVQLQSGAEELVRGTSYKASCKASGY	ATDYLL*	WYQRPQGLENIQ	VINPEITGCTHYNAKFRG	KATLTADKSSSSSAHWGLSSLTSGDSAVYFCAR	EAGNTIYANDY	WGQSTSVTVSS
4F1F9	QVQLQSGAEELVRGTSYKASCKASGY	ATDYLL*	WYQRPQGLENIQ	VINPEITGCTHYNAKFRG	KATLTADKSSSSSAHWGLSSLTSGDSAVYFCAR	EAGNTIYANDY	WGQSTSVTVSS
4F1H9	QVQLQSGAEELVRGTSYKASCKASGY	ATDYLL*	WYQRPQGLENIQ	VINPEITGCTHYNAKFRG	KATLTADKSSSSSAHWGLSSLTSGDSAVYFCAR	EAGNTIYANDY	WGQSTSVTVSS
4F1D10	QVQLQSGAEELVRGTSYKASCKASGY	ATDYLL*	WYQRPQGLENIQ	VINPEITGCTHYNAKFRG	KATLTADKSSSSSAHWGLSSLTSGDSAVYFCAR	EAGNTIYANDY	WGQSTSVTVSS
4F1E10	QVQLQSGAEELVRGTSYKASCKASGY	ATDYLL*	WYQRPQGLENIQ	VINPEITGCTHYNAKFRG	KATLTADKSSSSSAHWGLSSLTSGDSAVYFCAR	EAGNTIYANDY	WGQSTSVTVSS
4F1F10	QVQLQSGAEELVRGTSYKASCKASGY	ATDYLL*	WYQRPQGLENIQ	VINPEITGCTHYNAKFRG	KATLTADKSSSSSAHWGLSSLTSGDSAVYFCAR	EAGNTIYANDY	WGQSTSVTVSS
4F1H12	QVQLQSGAEELVRGTSYKASCKASGY	ATDYLL*	WYQRPQGLENIQ	VINPEITGCTHYNAKFRG	KATLTADKSSSSSAHWGLSSLTSGDSAVYFCAR	EAGNTIYANDY	WGQSTSVTVSS
4F1E9	QVQLQSGAEELVRGTSYKASCKASGY	ATDYLL*	WYQRPQGLENIQ	VINPEITGCTHYNAKFRG	KATLTADKSSSSSAHWGLSSLTSGDSAVYFCAR	EAGNTIYANDY	WGQSTSVTVSS
4F1A11	QVQLQSGAEELVRGTSYKASCKASGY	ATDYLL*	WYQRPQGLENIQ	VINPEITGCTHYNAKFRG	RATLTADKSSSSSAHWGLSSLTSGDSAVYFCAR	EAGNTIYANDY	WGQSTSVTVSS
4F1H11	QVQLQSGAEELVRGTSYKASCKASGY	ATDYLL*	WYQRPQGLENIQ	VINPEITGCTHYNAKFRG	KATLTADKSSSSSAHWGLSSLTSGDSAVYFCAR	EAGNTIYANDY	WGQSTSVTVSS

Clon final para la prueba funcional *in vitro* en formato IgG

29	QVQLQSGAEELVRGTSYKASCKASGY	ATDYLL*	WYQRPQGLENIQ	VINPEITGCTHYNAKFRG	KATLTADKSSSSSAHWGLSSLTSGDSAVYFCAR	EAGNTIYANDY	WGQSTSVTVSS
----	----------------------------	---------	--------------	--------------------	-----------------------------------	-------------	-------------

FIG. 52 (Cont.)

Secuencia confirmada de variantes y progenitores F9

VH	Marco 1	CDR1	Marco 2	CDR2	Marco 3	CDR3	Marco 4
(Nombre de clon de hibridoma de ratón)							
4F1	DIWTQSPASLSASVGEIVTTC	RASVNIYSYLV	WYQKQKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGCTQFSLKINSLOPEDFGSIYC	QHHRGTPYT	FGGCKLEIKR
6B9	DIWTQSPASLSASVGEIVTTC	RASVNIYSYLV	WYQKQKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGCTQFSLKINSLOPEDFGSIYC	QHHRGTPYT	FGGCKLEIKR
(Nombre de clon de scFv de biblioteca de visualización de fagos)							
6B9.1	DIWTQSPASLSASVGEIVTTC	RASVNIYSYLV	WYQKQKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGCTQFSLKINSLOPEDFGSIYC	QHHRGTPYT	FGGCKLEIKR
A1	DIWTQSPASLSASVGEIVTTC	RASVNIYSYLV	WYQKQKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGCTQFSLKINSLOPEDFGSIYC	QHHRGTPYT	FGGCKLEIKR
A2	DIWTQSPASLSASVGEIVTTC	RASVNIYSYLV	WYQKQKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGCTQFSLKINSLOPEDFGSIYC	QHHRGTPYT	FGGCKLEIKR
A8	DIWTQSPASLSASVGEIVTTC	RASVNIYSYLV	WYQKQKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGCTQFSLKINSLOPEDFGSIYC	QHHRGTPYT	FGGCKLEIKR
A11	DIWTQSPASLSASVGEIVTTC	RASVNIYSYLV	WYQKQKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGCTQFSLKINSLOPEDFGSIYC	QHHRGTPYT	FGGCKLEIKR
B1	DIWTQSPASLSASVGEIVTTC	RASVNIYSYLV	WYQKQKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGCTQFSLKINSLOPEDFGSIYC	QHHRGTPYT	FGGCKLEIKR
B3	DIWTQSPASLSASVGEIVTTC	RASVNIYSYLV	WYQKQKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGCTQFSLKINSLOPEDFGSIYC	QHHRGTPYT	FGGCKLEIKR
C4=F10	DIWTQSPASLSASVGEIVTTC	RASVNIYSYLV	WYQKQKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGCTQFSLKINSLOPEDFGSIYC	QHHRGTPYT	FGGCKLEIKR
C7=01	DIWTQSPASLSASVGEIVTTC	RASVNIYSYLV	WYQKQKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGCTQFSLKINSLOPEDFGSIYC	QHHRGTPYT	FGGCKLEIKR
D3=F1	DIWTQSPASLSASVGEIVTTC	RASVNIYSYLV	WYQKQKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGCTQFSLKINSLOPEDFGSIYC	QHHRGTPYT	FGGCKLEIKR
D10=E5	DIWTQSPASLSASVGEIVTTC	RASVNIYSYLV	WYQKQKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGCTQFSLKINSLOPEDFGSIYC	QHHRGTPYT	FGGCKLEIKR
E8	DIWTQSPASLSASVGEIVTTC	RASVNIYSYLV	WYQKQKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGCTQFSLKINSLOPEDFGSIYC	QHHRGTPYT	FGGCKLEIKR
F2	DIWTQSPASLSASVGEIVTTC	RASVNIYSYLV	WYQKQKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGCTQFSLKINSLOPEDFGSIYC	QHHRGTPYT	FGGCKLEIKR
G4	DIWTQSPASLSASVGEIVTTC	RASVNIYSYLV	WYQKQKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGCTQFSLKINSLOPEDFGSIYC	QHHRGTPYT	FGGCKLEIKR

FIG. 53

(Nombre de clon de IgG de conejo producido)										
C4	DIWVQSPASLSASVGETVITTC	RASVNIYSYLV	NIQKQCKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGSCGFQPSLKINSIQPEDFGSGYIC	QHHEGTPYT	FGGQTKLEEK			
D10	GLEWVQSPASLSASVGETVITTC	RASVNIYSYLV	NIQKQCKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGSCGFQPSLKINSIQPEDFGSGYIC	QHHEGTPYT	FGGQTKLEEK			
(Nombre de clon de scFv de biblioteca de visualización de fagos)										
4R1E1	DIWVQSPASLSASVGETVITTC	RASVNIYSYLV	NIQKQCKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGSCGFQPSLKINSIQPEDFGSGYIC	QHHEGTPYT	FGGQTKLEEK			
4F1G3	DIWVQSPASLSASVGETVITTC	RASVNIYSYLV	NIQKQCKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGSCGFQPSLKINSIQPEDFGSGYIC	QHHEGTPYT	FGGQTKLEEK			
4F1B5	DIWVQSPASLSASVGETVITTC	RASVNIYSYLV	NIQKQCKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGSCGFQPSLKINSIQPEDFGSGYIC	QHHEGTPYT	FGGQTKLEEK			
4R1G11	DIWVQSPASLSASVGETVITTC	RASVNIYSYLV	NIQKQCKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGSCGFQPSLKINSIQPEDFGSGYIC	QHHEGTPYT	FGGQTKLEEK			
4F1A9	DIWVQSPASLSASVGETVITTC	RASVNIYSYLV	NIQKQCKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGSCGFQPSLKINSIQPEDFGSGYIC	QHHEGTPYT	FGGQTKLEEK			
4F1B9	DIWVQSPASLSASVGETVITTC	RASVNIYSYLV	NIQKQCKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGSCGFQPSLKINSIQPEDFGSGYIC	QHHEGTPYT	FGGQTKLEEK			
4R1F9	DIWVQSPASLSASVGETVITTC	RASVNIYSYLV	NIQKQCKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGSCGFQPSLKINSIQPEDFGSGYIC	QHHEGTPYT	FGGQTKLEEK			
4F1H9	DIWVQSPASLSASVGETVITTC	RASVNIYSYLV	NIQKQCKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGSCGFQPSLKINSIQPEDFGSGYIC	QHHEGTPYT	FGGQTKLEEK			
4R1E10	DIWVQSPASLSASVGETVITTC	RASVNIYSYLV	NIQKQCKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGSCGFQPSLKINSIQPEDFGSGYIC	QHHEGTPYT	FGGQTKLEEK			
4F1F10	DIWVQSPASLSASVGETVITTC	RASVNIYSYLV	NIQKQCKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGSCGFQPSLKINSIQPEDFGSGYIC	QHHEGTPYT	FGGQTKLEEK			
4F1H12	DIWVQSPASLSASVGETVITTC	RASVNIYSYLV	NIQKQCKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGSCGFQPSLKINSIQPEDFGSGYIC	QHHEGTPYT	FGGQTKLEEK			
4R1E9	DIWVQSPASLSASVGETVITTC	RASVNIYSYLV	NIQKQCKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGSCGFQPSLKINSIQPEDFGSGYIC	QHHEGTPYT	FGGQTKLEEK			
4F1I1	DIWVQSPASLSASVGETVITTC	RASVNIYSYLV	NIQKQCKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGSCGFQPSLKINSIQPEDFGSGYIC	QHHEGTPYT	FGGQTKLEEK			
4F1I1	DIWVQSPASLSASVGETVITTC	RASVNIYSYLV	NIQKQCKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGSCGFQPSLKINSIQPEDFGSGYIC	QHHEGTPYT	FGGQTKLEEK			

Clon final para la prueba funcional *in vitro* en formato IgG

F9	DIWVQSPASLSASVGETVITTC	RASVNIYSYLV	NIQKQCKSPQLLVH	NAKTLAE	GVPSRFSGSGSCGFQPSLKINSIQPEDFGSGYIC	QHHEGTPYT	FGGQTKLEEK			
----	------------------------	-------------	----------------	---------	------------------------------------	-----------	------------	--	--	--

FIG. 53 (Cont.)

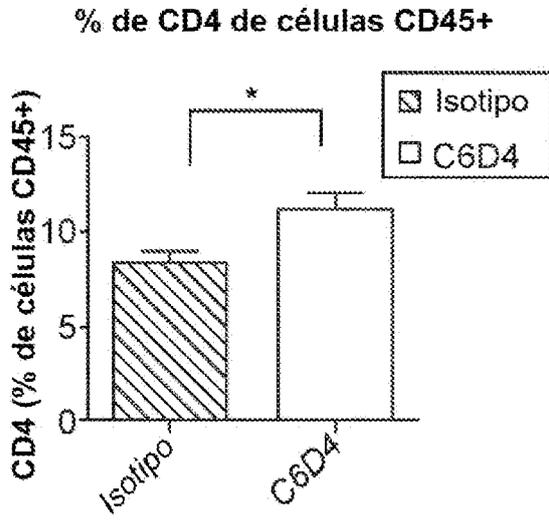
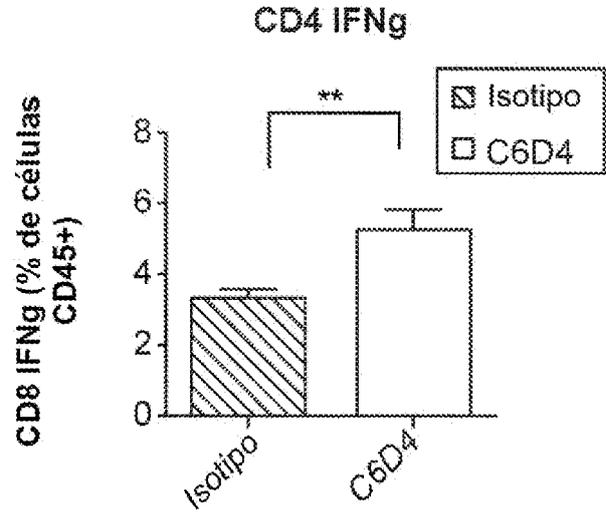


FIG. 54A



Tamaño, CD45+, TCRb

FIG. 54B

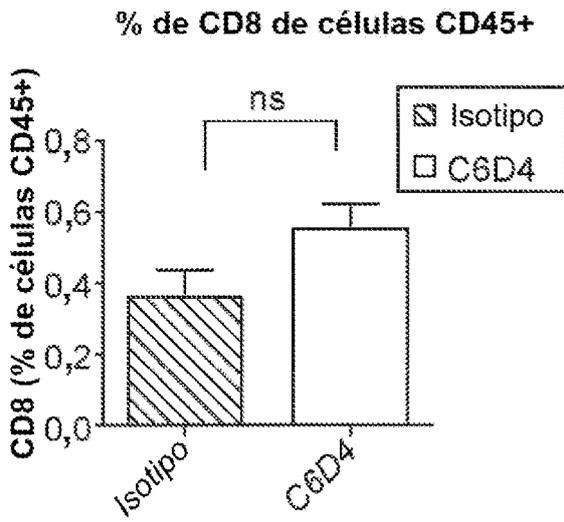


FIG. 54C

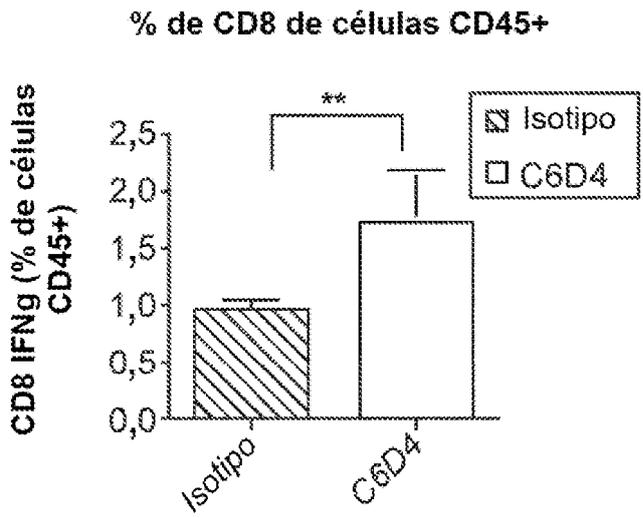


FIG. 54D