



República Federativa do Brasil  
Ministério da Economia  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112020026033-9 A2



(22) Data do Depósito: 19/06/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 23/03/2021

(54) **Título:** MOLÉCULAS DE ANTICORPO PARA COMPLEMENTAR O COMPONENTE 5 E USOS DAS MESMAS

(51) **Int. Cl.:** A61P 7/00; C07K 16/18.

(30) **Prioridade Unionista:** 19/06/2018 US 62/686,982.

(71) **Depositante(es):** ATARGA, LLC.

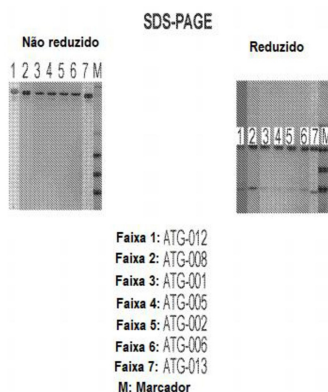
(72) **Inventor(es):** AKILA JAYARAMAN; AKSHAY PAINTAL.

(86) **Pedido PCT:** PCT US2019038027 de 19/06/2019

(87) **Publicação PCT:** WO 2019/246293 de 26/12/2019

(85) **Data da Fase Nacional:** 18/12/2020

(57) **Resumo:** A presente invenção refere-se a moléculas de anticorpos que se ligam especificamente a C5. As moléculas de anticorpo podem ser usadas para tratar, prevenir e/ou diagnosticar distúrbios, tal como distúrbios associados ao complemento.



## **"MOLÉCULAS DE ANTICORPO PARA COMPLEMENTAR O COMPONENTE 5 E USOS DAS MESMAS".**

### **REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS**

[001] Este pedido reivindica o benefício do Pedido Provisório U.S. 62 / 686.982, depositado em 19 de junho de 2018. O conteúdo do pedido acima mencionado é incorporado por meio deste por referência em sua totalidade.

### **LISTAGEM DE SEQUÊNCIAS**

[002] O presente pedido contém uma Listagem de sequências, que foi submetida eletronicamente no formato ASCII e está incorporada por meio deste a título de referência em sua totalidade. A referida cópia ASCII, criada em 19 de junho de 2019, é denominada A2176-7000WO\_SL e possui 101.767 bytes.

### **ANTECEDENTES**

[003] As proteínas do complemento fazem parte da resposta imune inata. Eles desempenham uma série de funções biológicas, como opsonização (revestimento de patógenos estranhos), iniciando o complexo de ataque à membrana e intensificando a inflamação, ativando diferentes vias: clássica, lectina e alternativa. As vias do complemento convergem para uma via comum que causa divisão ou ativação de C3 para formar C3a ou C3b, resultando na formação de várias moléculas bioativas, como C5a e C5b. Estudos experimentais mostraram que o bloqueio da clivagem de C5 em C5a e C5b pode ter efeitos anti-inflamatórios sem afetar a ativação e função dos componentes iniciais (por exemplo, Rother RP *et. al.*, Nature Biotechnology 2007; 25(11): 1256-1264, Fukuzawa T *et. al.*, Sci Rep. 2017; 7(1): 1080; cada um dos quais é incorporado aqui por referência em sua totalidade). Há uma necessidade de desenvolver novas abordagens para tratar, prevenir e diagnosticar distúrbios associados ao complemento e outros distúrbios que compartilham mecanismos de

doença semelhantes.

## SUMÁRIO

[004] Esta divulgação fornece, pelo menos em parte, moléculas de anticorpo que se ligam ao componente 5 do complemento (C5), *por exemplo*, C5 humano (*por exemplo*, C5 humano compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 53), e que compreendem uma ou mais e propriedades estruturais aqui divulgadas. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a e / ou reduz (*por exemplo*, inibe, bloqueia ou neutraliza) uma ou mais atividades de C5. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é selecionada da **Tabela 1**, ou compete pela ligação a C5 com uma molécula de anticorpo selecionada da **Tabela 1**. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga ao mesmo epítopo ou epítopo de sobreposição que o epítopo reconhecido por uma molécula de anticorpo selecionada da **Tabela 1**. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma ou mais regiões variáveis da cadeia pesada e / ou uma ou mais regiões variáveis da cadeia leve descritas na **Tabela 1**. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma ou mais CDRs de cadeia pesada e / ou um ou mais CDRs de cadeia leve descritos na **Tabela 1**. Em uma modalidade, as moléculas de ácido nucleico que codificam as moléculas de anticorpo, vetores de expressão, células hospedeiras, composições (*por exemplo*, composições farmacêuticas), kits, recipientes e métodos para fazer as moléculas de anticorpo, também são fornecidos. As moléculas de anticorpo aqui divulgadas são adequadas para uso na redução ou inibição da ativação indesejada do sistema complemento ou de um componente do mesmo. As moléculas de anticorpo aqui divulgadas podem ser usadas (sozinhas ou em combinação com outros agentes ou modalidades terapêuticas) para tratar, prevenir e / ou diagnosticar distúrbios associados ao complemento.

[005] Por conseguinte, em um aspecto, esta divulgação fornece

uma molécula de anticorpo, *por exemplo*, uma molécula de anticorpo aqui descrita, tendo uma ou mais (*por exemplo*, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 ou todas) das seguintes propriedades:

- a) Liga-se a C5 (*por exemplo*, C5 humano) com alta afinidade *por exemplo*, com uma constante de dissociação ( $K_D$ ) de cerca de 50 nM ou menos, *por exemplo*, cerca de 20 nM ou menos, 10 nM ou menos, 9 nM ou menos, 8 nM ou menos, 7 nM ou menos, 6 nM ou menos, 5 nM ou menos, 4 nM ou menos, 3 nM ou menos, 2 nM ou menos, 1 nM ou menos, 0,5 nM ou menos, 0,2 nM ou menos, 0,1 nM ou menos, 0,05 nM ou menos, 0,02 nM ou menos, 0,01 nM ou menos, 0,005 nM ou menos, 0,002 nM ou menos, ou 0,001 nM ou menos, *por exemplo*, entre 0,001 nM e 10 nM, entre 0,001 nM e 5 nM, entre 0,001 nM e 2 nM, entre 0,001 nM e 1 nM, entre 0,001 nM e 0,5 nM, entre 0,001 nM e 0,2 nM, entre 0,001 nM e 0,1 nM, entre 0,001 e 0,05 nM, entre 0,001 e 0,02 nM, entre 0,001 e 0,005 nM, entre 5 nM e 10 nM, entre 2 nM e 10 nM, entre 1 nM e 10 nM, entre 0,5 nM e 10 nM, entre 0,2 nM e 10 nM, entre 0,1 nM e 10 nM, entre 0,05 nM e 10 nM, entre 0,02 nM e 10 nM, entre 0,01 nM e 10 nM, entre 0,005 nM e 10 nM, entre 0,002 e 10 nM, ser entre 0,002 nM e 5 nM, entre 0,005 nM e 2 nM, entre 0,01 nM e 1 nM, entre 0,02 nM e 0,5 nM, entre 0,05 nM e 0,2 nM, entre 0,001 nM e 0,002 nM, entre 0,002 nM e 0,005 nM, entre 0,005 nM e 0,01 nM, entre 0,01 nM e 0,02 nM, entre 0,02 nM e 0,05 nM, entre 0,05 nM e 0,1 nM, entre 0,1 nM e 0,2 nM, entre 0,2 nM e 0,5 nM, entre 0,5 nM e 1 nM, entre 1 nM e 2 nM, entre 2 nM e 5 nM, ou entre 5 nM e 10 nM, *por exemplo*, entre 0,1 nM e 0,6 nM ou entre 0,2 nM e 0,53 nM, *por exemplo*, conforme determinado por um método aqui descrito;
- b) Liga-se a C5 (*por exemplo*, C5 humano) no pH neutro com uma afinidade que é pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 vezes maior do que a afinidade em um pH ácido, *por exemplo*, um pH abaixo de 7, 6,5, 6, 5,5, 5 ou inferior;

c) Liga-se a C5 (*por exemplo*, C5 humano) com alta afinidade, *por exemplo*, com metade da concentração efetiva máxima ( $EC_{50}$ ) de cerca de 2  $\mu\text{g} / \text{ml}$  ou menos, *por exemplo*, cerca de 1  $\mu\text{g} / \text{ml}$  ou menos, 0,9  $\mu\text{g} / \text{ml}$  ou menos, 0,8  $\mu\text{g} / \text{ml}$  ou menos, 0,7  $\mu\text{g} / \text{ml}$  ou menos, 0,6  $\mu\text{g} / \text{ml}$  ou menos, 0,5  $\mu\text{g} / \text{ml}$  ou menos, 0,4  $\mu\text{g} / \text{ml}$  ou menos, 0,3  $\mu\text{g} / \text{ml}$  ou menos, 0,2  $\mu\text{g} / \text{ml}$  ou menos, 0,1  $\mu\text{g} / \text{ml}$  ou menos, 0,09  $\mu\text{g} / \text{ml}$  ou menos, 0,08  $\mu\text{g} / \text{ml}$  ou menos, 0,07  $\mu\text{g} / \text{ml}$  ou menos, 0,06  $\mu\text{g} / \text{ml}$  ou menos, 0,05  $\mu\text{g} / \text{ml}$  ou menos, 0,04  $\mu\text{g} / \text{ml}$  ou menos, 0,03  $\mu\text{g} / \text{ml}$  ou menos, 0,02  $\mu\text{g} / \text{ml}$  ou menos, 0,01  $\mu\text{g} / \text{ml}$  ou menos, 0,005  $\mu\text{g} / \text{ml}$  ou menos, 0,002  $\mu\text{g} / \text{ml}$  ou menos, 0,001  $\mu\text{g} / \text{ml}$  ou menos, *por exemplo*, entre 0,001  $\mu\text{g} / \text{ml}$  e 2  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , *por exemplo*, entre 0,001  $\mu\text{g} / \text{ml}$  e 1  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , entre 0,001  $\mu\text{g} / \text{ml}$  e 0,5  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , entre 0,001  $\mu\text{g} / \text{ml}$  e 0,2  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , entre 0,001  $\mu\text{g} / \text{ml}$  e 0,1  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , entre 0,001  $\mu\text{g} / \text{ml}$  e 0,05  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , entre 0,001  $\mu\text{g} / \text{ml}$  e 0,02  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , entre 0,001  $\mu\text{g} / \text{ml}$  e 0,01  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , entre 0,001  $\mu\text{g} / \text{ml}$  e 0,005  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , entre 0,002  $\mu\text{g} / \text{ml}$  e 1  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , entre 0,005  $\mu\text{g} / \text{ml}$  e 1  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , entre 0,01  $\mu\text{g} / \text{ml}$  e 1  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , entre 0,02  $\mu\text{g} / \text{ml}$  e 1  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , entre 0,05  $\mu\text{g} / \text{ml}$  e 1  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , entre 0,1  $\mu\text{g} / \text{ml}$  e 1  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , entre 0,2  $\mu\text{g} / \text{ml}$  e 1  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , entre 0,5  $\mu\text{g} / \text{ml}$  e 1  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , entre 0,001  $\mu\text{g} / \text{ml}$  e 1  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , entre 0,002  $\mu\text{g} / \text{ml}$  e 0,5  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , entre 0,005  $\mu\text{g} / \text{ml}$  e 0,2  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , entre 0,01  $\mu\text{g} / \text{ml}$  e 0,1  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , ou entre 0,02  $\mu\text{g} / \text{ml}$  e 0,05  $\mu\text{g} / \text{ml}$ , *por exemplo*, conforme determinado por um método aqui descrito;

d) Liga-se especificamente a um epítopo em C5 (*por exemplo*, C5 humano), *por exemplo*, o mesmo epítopo semelhante ou sobreposto ao epítopo reconhecido por um anticorpo monoclonal descrito na **Tabela 1**, *por exemplo*, qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013;

e) Reduz (*por exemplo*, inibe, bloqueia ou neutraliza) uma ou mais atividades biológicas de C5 (*por exemplo*, C5 humano), *in vitro*, ex

*vivo*, ou *in vivo*;

f) Reduz (*por exemplo*, inibe, bloqueia ou neutraliza) uma ou mais atividades biológicas de C5 (*por exemplo*, C5 humano), *por exemplo*, na metade da concentração inibitória máxima (IC<sub>50</sub>) de cerca de 50 µg/ml ou menos, *por exemplo*, cerca de 20 µg / ml ou menos, 10 µg / ml ou menos, 9 µg / ml ou menos, 8 µg / ml ou menos, 7 µg / ml ou menos, 6 µg / ml ou menos, 5 µg / ml ou menos, 4 µg / ml ou menos, 3 µg / ml ou menos, 2 µg / ml ou menos, 1 µg / ml ou menos, 0,5 µg / ml ou menos, 0,2 µg / ml ou menos, 0,1 µg / ml ou menos, 0,05 µg / ml ou menos, 0,02 µg / ml ou menos, 0,01 µg / ml ou menos, 0,005 µg / ml ou menos, 0,002 µg / ml ou menos, ou 0,001 µg / ml ou menos, *por exemplo*, entre 0,001 µg / ml e 10 µg / ml, entre 0,001 µg / ml e 5 µg / ml, entre 0,001 µg / ml e 2 µg / ml, entre 0,001 µg / ml e 1 µg / ml, entre 0,001 µg / ml e 0,5 µg / ml, entre 0,001 µg / ml e 0,2 µg / ml, entre 0,001 µg / ml e 0,1 µg / ml, entre 0,001 e 0,05 µg / ml, entre 0,001 e 0,02 µg / ml, entre 0,001 e 0,005 µg / ml, entre 5 µg / ml e 10 µg / ml, entre 2 µg / ml e 10 µg / ml, entre 1 µg / ml e 10 µg / ml, entre 0,5 µg / ml e 10 µg / ml, entre 0,2 µg / ml e 10 µg / ml, entre 0,1 µg / ml e 10 µg / ml, entre 0,05 µg / ml e 10 µg / ml, entre 0,02 µg / ml e 10 µg / ml, entre 0,01 µg / ml e 10 µg / ml, entre 0,005 µg / ml e 10 µg / ml, entre 0,002 e 10 µg / ml, entre 0,002 µg / ml e 5 µg / ml, entre 0,005 µg / ml e 2 µg / ml, entre 0,01 µg / ml e 1 µg / ml, entre 0,02 µg / ml e 0,5 µg / ml, entre 0,05 µg / ml e 0,2 µg / ml, entre 0,001 µg / ml e 0,002 µg / ml, entre 0,002 µg / ml e 0,005 µg / ml, entre 0,005 µg / ml e 0,01 µg / ml, entre 0,01 µg / ml e 0,02 µg / ml, entre 0,02 µg / ml e 0,05 µg / ml, entre 0,05 µg / ml e 0,1 µg / ml, entre 0,1 µg / ml e 0,2 µg / ml, entre 0,2 µg / ml e 0,5 µg / ml, entre 0,5 µg / ml e 1 µg / ml, entre 1 µg / ml e 2 µg / ml, entre 2 µg / ml e 5 µg / ml, ou entre 5 µg / ml e 10 µg / ml, *por exemplo*, entre 1 µg / ml e 8 µg / ml ou entre 2 µg / ml e 6 µg / ml, *por exemplo*, conforme determinado por um método aqui descrito;

- g) Mostra a mesma afinidade de ligação ou especificidade ou semelhante, ou ambas, como um anticorpo monoclonal descrito na **Tabela 1**, *por exemplo*, qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013;
- h) Mostra a mesma afinidade de ligação ou especificidade ou semelhante, ou ambas, como uma molécula de anticorpo compreendendo uma região variável da cadeia pesada e / ou região variável da cadeia leve descrita na **Tabela 1**, *por exemplo*, uma região variável da cadeia pesada e / ou região variável da cadeia leve de qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013;
- i) Mostra a mesma afinidade de ligação ou especificidade ou semelhante, ou ambas, como uma molécula de anticorpo compreendendo duas ou mais (*por exemplo*, duas ou três) CDRs da cadeia pesada e / ou uma ou mais (*por exemplo*, duas ou três) CDRs da cadeia leve descritas na **Tabela 1**, *por exemplo*, uma ou mais (*por exemplo*, duas ou três) CDRs da cadeia pesada e / ou uma ou mais (duas ou três) CDRs da cadeia leve de qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013;
- j) Mostra a mesma afinidade de ligação ou especificidade ou semelhante, ou ambas, como uma molécula de anticorpo compreendendo uma sequência de aminoácidos mostrada na **Tabela 1**;
- k) Mostra a mesma afinidade de ligação ou especificidade ou semelhante, ou ambas, como uma molécula de anticorpo compreendendo uma sequência de aminoácidos codificada por uma sequência de nucleotídeos mostrada na **Tabela 5**;
- l) Inibe, *por exemplo*, inibe competitivamente a ligação de uma

segunda molécula de anticorpo a C5 (*por exemplo*, C5 humano), *por exemplo*, C5 humano, em que a segunda molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo escolhida da **Tabela 1**, *por exemplo*, qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG- 001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013;

m) Compete pela ligação com uma segunda molécula de anticorpo a C5 (*por exemplo*, C5 humano), em que a segunda molécula de anticorpo é um anticorpo monoclonal escolhido da **Tabela 1**, *por exemplo*, qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG -004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013;

n) Tem uma ou mais propriedades biológicas de um anticorpo monoclonal escolhido da **Tabela 1**, *por exemplo*, qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG -008, ATG-012 ou ATG-013;

o) Tem uma ou mais propriedades estruturais de um anticorpo monoclonal escolhido da **Tabela 1**, *por exemplo*, qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG -008, ATG-012 ou ATG-013; ou

p) Tem uma ou mais propriedades farmacocinéticas de um anticorpo monoclonal escolhido da **Tabela 1**, *por exemplo*, qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG -008, ATG-012 ou ATG-013.

[006] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a C5 (*por exemplo*, C5 humano) com alta afinidade, *por exemplo*, com um  $K_D$  de cerca de 50 nM ou menos, *por exemplo*, cerca de 20 nM ou menos, 10 nM ou menos, 9 nM ou menos, 8 nM ou menos, 7 nM ou menos, 6 nM ou menos, 5 nM ou menos, 4 nM ou menos, 3 nM ou menos, 2 nM ou menos, 1 nM ou menos, 0,5 nM ou menos, 0,2 nM ou menos, 0,1 nM ou menos, 0,05 nM ou menos, 0,02 nM ou menos, 0,01 nM ou menos,



0,005 nM ou menos, 0,002 nM ou menos, ou 0,001 nM ou menos, *por exemplo*, entre 0,001 nM e 10 nM, entre 0,001 nM e 5 nM, entre 0,001 nM e 2 nM, entre 0,001 nM e 1 nM, entre 0,001 nM e 0,5 nM, entre 0,001 nM e 0,2 nM, entre 0,001 nM e 0,1 nM, entre 0,001 e 0,05 nM, entre 0,001 e 0,02 nM, entre 0,001 e 0,005 nM, entre 5 nM e 10 nM, entre 2 nM e 10 nM, entre 1 nM e 10 nM, entre 0,5 nM e 10 nM, entre 0,2 nM e 10 nM, entre 0,1 nM e 10 nM, entre 0,05 nM e 10 nM, entre 0,02 nM e 10 nM, entre 0,01 nM e 10 nM, entre 0,005 nM e 10 nM, entre 0,002 e 10 nM, ser entre 0,002 nM e 5 nM, entre 0,005 nM e 2 nM, entre 0,01 nM e 1 nM, entre 0,02 nM e 0,5 nM, entre 0,05 nM e 0,2 nM, entre 0,001 nM e 0,002 nM, entre 0,002 nM e 0,005 nM, entre 0,005 nM e 0,01 nM, entre 0,01 nM e 0,02 nM, entre 0,02 nM e 0,05 nM, entre 0,05 nM e 0,1 nM, entre 0,1 nM e 0,2 nM, entre 0,2 nM e 0,5 nM, entre 0,5 nM e 1 nM, entre 1 nM e 2 nM, entre 2 nM e 5 nM, ou entre 5 nM e 10 nM, *por exemplo*, entre 0,1 nM e 0,6 nM ou entre 0,2 nM e 0,53 nM, *por exemplo*, conforme determinado por um método aqui descrito;

[007] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a C5 (*por exemplo*, C5 humano) no pH neutro com uma afinidade que é pelo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 vezes maior do que a afinidade em um pH ácido, *por exemplo*, um pH abaixo de 7, 6,5, 6, 5,5, 5 ou inferior.

[008] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a C5 (*por exemplo*, C5 humano) com alta afinidade, *por exemplo*, com um EC<sub>50</sub> de cerca de 2 µg / ml ou menos, *por exemplo*, cerca de 1 µg / ml ou menos, 0,9 µg / ml ou menos, 0,8 µg / ml ou menos, 0,7 µg / ml ou menos, 0,6 µg / ml ou menos, 0,5 µg / ml ou menos, 0,4 µg / ml ou menos, 0,3 µg / ml ou menos, 0,2 µg / ml ou menos, 0,1 µg / ml ou menos, 0,09 µg / ml ou menos, 0,08 µg / ml ou menos, 0,07 µg / ml ou menos, 0,06 µg / ml ou menos, 0,05 µg / ml ou menos, 0,04 µg / ml ou menos, 0,03 µg / ml ou menos, 0,02 µg / ml ou menos, 0,01 µg / ml ou menos, 0,005 µg / ml ou menos, 0,002 µg / ml ou menos, 0,001 µg / ml

ou menos, *por exemplo*, entre 0,001 µg / ml e 2 µg / ml, *por exemplo*, entre 0,001 µg / ml e 1 µg / ml, entre 0,001 µg / ml e 0,5 µg / ml, entre 0,001 µg / ml e 0,2 µg / ml, entre 0,001 µg / ml e 0,1 µg / ml, entre 0,001 µg / ml e 0,05 µg / ml, entre 0,001 µg / ml e 0,02 µg / ml, entre 0,001 µg / ml e 0,01 µg / ml, entre 0,001 µg / ml e 0,005 µg / ml, entre 0,002 µg / ml e 1 µg / ml, entre 0,005 µg / ml e 1 µg / ml, entre 0,01 µg / ml e 1 µg / ml, entre 0,02 µg / ml e 1 µg / ml, entre 0,05 µg / ml e 1 µg / ml, entre 0,1 µg / ml e 1 µg / ml, entre 0,2 µg / ml e 1 µg / ml, entre 0,5 µg / ml e 1 µg / ml, entre 0,001 µg / ml e 1 µg / ml, entre 0,002 µg / ml e 0,5 µg / ml, entre 0,005 µg / ml e 0,2 µg / ml, entre 0,01 µg / ml e 0,1 µg / ml, ou entre 0,02 µg / ml e 0,05 µg / ml, *por exemplo*, conforme determinado por um método aqui descrito.

[009] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga especificamente a um epítopo em C5 (*por exemplo*, C5 humano), *por exemplo*, o mesmo epítopo semelhante ou sobreposto ao epítopo reconhecido por um anticorpo monoclonal descrito na **Tabela 1**, *por exemplo*, qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013.

[0010] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo reduz (*por exemplo*, inibe, bloqueia ou neutraliza) uma ou mais atividades biológicas de C5 (*por exemplo*, C5 humano), *in vitro*, *ex vivo*, ou *in vivo*.

[0011] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo reduz (*por exemplo*, inibe, bloqueia ou neutraliza) uma ou mais atividades biológicas de C5 (*por exemplo*, C5 humano), *por exemplo*, a um IC<sub>50</sub> de cerca de 50 µg/ml ou menos, *por exemplo*, cerca de 20 µg / ml ou menos, 10 µg / ml ou menos, 9 µg / ml ou menos, 8 µg / ml ou menos, 7 µg / ml ou menos, 6 µg / ml ou menos, 5 µg / ml ou menos, 4 µg / ml ou menos, 3 µg / ml ou menos, 2 µg / ml ou menos, 1 µg / ml ou menos, 0,5 µg / ml ou menos, 0,2 µg / ml ou menos, 0,1 µg / ml ou menos, 0,05

$\mu\text{g} / \text{ml}$  ou menos,  $0,02 \mu\text{g} / \text{ml}$  ou menos,  $0,01 \mu\text{g} / \text{ml}$  ou menos,  $0,005 \mu\text{g} / \text{ml}$  ou menos,  $0,002 \mu\text{g} / \text{ml}$  ou menos, ou  $0,001 \mu\text{g} / \text{ml}$  ou menos, *por exemplo*, entre  $0,001 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $0,001 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $5 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $0,001 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $2 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $0,001 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $1 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $0,001 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $0,5 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $0,001 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $0,2 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $0,001 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $0,1 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $0,001$  e  $0,05 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $0,001$  e  $0,02 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $0,001$  e  $0,005 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $5 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $2 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $1 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $0,5 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $0,2 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $0,1 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $0,05 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $0,02 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $0,01 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $0,005 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $0,002$  e  $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $0,002 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $5 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $0,005 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $2 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $0,01 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $1 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $0,02 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $0,5 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $0,05 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $0,2 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $0,001 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $0,002 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $0,002 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $0,005 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $0,005 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $0,01 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $0,01 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $0,02 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $0,02 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $0,05 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $0,05 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $0,1 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $0,1 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $0,2 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $0,2 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $0,5 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $0,5 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $1 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $1 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $2 \mu\text{g} / \text{ml}$ , entre  $2 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $5 \mu\text{g} / \text{ml}$ , ou entre  $5 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $10 \mu\text{g} / \text{ml}$ , *por exemplo*, entre  $1 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $8 \mu\text{g} / \text{ml}$  ou entre  $2 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $6 \mu\text{g} / \text{ml}$ , *por exemplo*, conforme determinado por um método aqui descrito.

[0012] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo mostra a mesma afinidade de ligação ou especificidade ou semelhante, ou ambas, como um anticorpo monoclonal descrito na **Tabela 1**, *por exemplo*, qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013.

[0013] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo mostra a mesma afinidade de ligação ou especificidade ou semelhante, ou ambas, como uma molécula de anticorpo compreendendo uma região

variável da cadeia pesada e / ou região variável da cadeia leve descrita na **Tabela 1**, *por exemplo*, uma região variável da cadeia pesada e / ou região variável da cadeia leve de qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013.

[0014] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo mostra a mesma afinidade de ligação ou especificidade ou semelhante, ou ambas, como uma molécula de anticorpo compreendendo duas ou mais (*por exemplo*, duas ou três) CDRs da cadeia pesada e / ou uma ou mais (*por exemplo*, duas ou três) CDRs da cadeia leve descritas na **Tabela 1**, *por exemplo*, uma ou mais (*por exemplo*, duas ou três) CDRs da cadeia pesada e / ou uma ou mais (duas ou três) CDRs da cadeia leve de qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013.

[0015] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo mostra a mesma afinidade de ligação ou especificidade ou semelhante, ou ambas, como uma molécula de anticorpo compreendendo uma sequência de aminoácidos mostrada na **Tabela 1**,

[0016] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo mostra a mesma afinidade de ligação ou especificidade ou semelhante, ou ambas, como uma molécula de anticorpo compreendendo uma sequência de aminoácidos codificada por uma sequência de nucleotídeos mostrada na **Tabela 5**.

[0017] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo inibe, *por exemplo*, inibe competitivamente a ligação de uma segunda molécula de anticorpo a C5 (*por exemplo*, C5 humano, em que a segunda molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo escolhida da **Tabela 1**, *por exemplo*, qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008,

ATG-012 ou ATG-013.

[0018] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compete pela ligação com uma segunda molécula de anticorpo a C5 (*por exemplo*, C5 humano), em que a segunda molécula de anticorpo é um anticorpo monoclonal escolhido da **Tabela 1**, *por exemplo*, qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG -004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013.

[0019] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo tem uma ou mais propriedades biológicas de um anticorpo monoclonal escolhido da **Tabela 1**, *por exemplo*, qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013.

[0020] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo tem uma ou mais propriedades estruturais de um anticorpo monoclonal escolhido da **Tabela 1**, *por exemplo*, qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013.

[0021] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo tem uma ou mais propriedades farmacocinéticas de um anticorpo monoclonal escolhido da **Tabela 1**, *por exemplo*, qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG -008, ATG-012 ou ATG-013.

[0022] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo sintética. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo isolada. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo recombinante. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é um anticorpo humanizado. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo monoespecífica. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo multiespecífico.

[0023] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma região variável da cadeia pesada (VH) e uma região variável da cadeia leve (VL), em que a VH compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3),

em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes:

(i) um HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos:

$GX_1X_2FX_3X_4X_5Y$ ,

em que:  $X_1$  é Y, F, ou H;

$X_2$  é I ou T;

$X_3$  é S ou T;

$X_4$  é N, S, D, ou G; e

$X_5$  é F, N, ou ausente

(SEQ ID NO: 87);

(ii) uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos:

$X_1X_2X_3X_4GX_5$ ,

em que:  $X_1$  é L ou N;

$X_2$  é A ou P;

$X_3$  é G, T, ou K;

$X_4$  é S, D, N, T, ou S; e

$X_5$  é S, H, ou D

(SEQ ID NO: 88);

(iii) uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos:

$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$ ,

em que:  $X_1$  é Y ou G;

$X_2$  é P, Y, S, F, ou W;

$X_3$  é F, S ou W;

$X_4$  é G ou P;

$X_5$  é S, N, ou M;

$X_6$  é S, W, T, ou D;

$X_7$  é P, A, ou V;

$X_8$  é N, M, ou ausente;

$X_9$  é W, D, ou ausente;

$X_{10}$  é E, Y, A, ou ausente;

$X_{11}$  é F, M, ou ausente;

$X_{12}$  é D ou ausente; e

$X_{13}$  é Y, V ou ausente

(SEQ ID NO: 89); e

em que a VL compreende uma, duas ou todas as seguintes:

(iv) uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos:

$X_1AX_2X_3X_4IX_5X_6X_7LX_8$ ,

em que:  $X_1$  é R ou G;

$X_2$  é S ou T;

$X_3$  é Q ou E;

$X_4$  é N, S, ou G;

$X_5$  é N ou Y;

$X_6$  é N ou G;

$X_7$  é Y ou A; e

$X_8$  é H, N, ou A

(SEQ ID NO: 90);

(v) uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos:

$X_1ASX_2X_3X_4X_5$ ,

em que:  $X_1$  é A, G, ou D;

$X_2$  é N ou T;

$X_3$  é L ou R;

$X_4$  é Q, A, Y, ou E; ou

$X_5$  é G, D, T, ou S

(SEQ ID NO: 91); e

(vi) uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos:

$$X_1X_2X_3X_4X_5X_6PX_7X_8,$$

em que:  $X_1$  é L ou Q;  
 $X_2$  é Q ou N;  
 $X_3$  é T ou V;  
 $X_4$  é H ou L;  
 $X_5$  é A, N, ou S;  
 $X_6$  é Y ou T;  
 $X_7$  é L, V, W ou Y; ou  
 $X_8$  é T ou S

(SEQ ID NO: 92).

[0024] Em modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VH e uma VL, em que a VH compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes:

(i) um HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos:

$$X_1X_2X_3X_4X_5$$

em que:  $X_1$  é N, D, S, ou G;  
 $X_2$  é Y, F, ou N;  
 $X_3$  é W ou Y;  
 $X_4$  é M ou I; e  
 $X_5$  é Q ou H

(SEQ ID NO: 94);

(ii) uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos:

$$X_1X_2X_3X_4X_5X_6GX_7TX_8YX_9QKFX_{10}G$$

em que:  $X_1$  é E ou W;  
 $X_2$  é I ou V;  
 $X_3$  é L ou N;



$X_4$  é P ou A;  
 $X_5$  é G, T, ou K;  
 $X_6$  é T, S, D ou N;  
 $X_7$  é S, H ou D;  
 $X_8$  é E ou N;  
 $X_9$  é A ou S; e  
 $X_{10}$  é Q ou R

(SEQ ID NO: 95);

(iii) uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos:

$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8WX_9X_{10}DX_{11}$

em que:  $X_1$  é Y ou G;  
 $X_2$  é F, P, Y ou W;  
 $X_3$  é F ou ausente;  
 $X_4$  é G ou ausente;  
 $X_5$  é S ou ausente;  
 $X_6$  é T, S ou ausente;  
 $X_7$  é P ou ausente;  
 $X_8$  é N ou ausente;  
 $X_9$  é Y, E, A, ou G;  
 $X_{10}$  é F ou M; e  
 $X_{11}$  é V ou Y

(SEQ ID NO: 96); e

em que a VL compreende uma, duas ou todas as seguintes:

(iv) uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos:

$X_1AX_2X_3X_4IX_5X_6X_7LX_8$

em que:  $X_1$  é G ou R;  
 $X_2$  é T ou S;  
 $X_3$  é E ou Q;  
 $X_4$  é N, G, ou S;  
 $X_5$  é Y ou N;

$X_6$  é G ou N;

$X_7$  é A ou Y; e

$X_8$  é N, A ou H

(SEQ ID NO: 97);

(v) uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos:

$X_1ASX_2X_3X_4X_5$

em que:  $X_1$  é G, D, ou A;

$X_2$  é N ou T;

$X_3$  é L ou R;

$X_4$  é A, Y, E ou Q; e

$X_5$  é D, T, S, ou G

(SEQ ID NO: 98); e

(vi) uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos:

$X_1X_2X_3X_4X_5X_6PX_7X_8$

em que:  $X_1$  é Q ou L;

$X_2$  é N ou Q;

$X_3$  é V ou T;

$X_4$  é L ou H;

$X_5$  é N, S ou A;

$X_6$  é T ou Y;

$X_7$  é L, V, W ou Y; e

$X_8$  é S ou T

(SEQ ID NO: 99).

[0025] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH, em que a VH compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da

HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 19); (ii) uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 28); ou (ii) uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35).

[0026] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL, em que a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); (ii) uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 43); ou (iii) uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 48).

[0027] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma

HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 19); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 28); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 43); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 48).

[0028] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por*

*exemplo*, SEQ ID NO: 19); uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 28); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 43); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 48).

[0029] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH, em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 20); (ii) uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 28); ou (ii) uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35).

[0030] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende

uma VL, em que a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); (ii) uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 43); ou (iii) uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 48).

[0031] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 20); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 28); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85,

90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 43); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 48).

[0032] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 20); uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 28); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 43); e uma LCDR3

compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 48).

[0033] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH, em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 21); (ii) uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 29); ou (ii) uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35).

[0034] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL, em que a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); (ii) uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não



mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 43); ou (iii) uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 48).

[0035] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 21); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 29); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2

compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 43); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 48).

[0036] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 21); uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 29); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 43); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 48).

[0037] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH, em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de

homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 22); (ii) uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 29); ou (ii) uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35).

[0038] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL, em que a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); (ii) uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 43); ou (iii) uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 48).

[0039] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 22); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 29); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 43); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 48).

[0040] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência

de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 22); uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 29); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 43); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 48).

[0041] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH, em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 19); (ii) uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 28); ou (iii) uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35).

[0042] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL, em que a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); (ii) uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44); ou (iii) uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49).

[0043] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 19); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 28); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3

resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49).

[0044] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 19); uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 28); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo

monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49).

[0045] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH, em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 20); (ii) uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 28); ou (iii) uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35).

[0046] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL, em que a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); (ii) uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85,



90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44); ou (iii) uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49).

[0047] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 20); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 28); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de

aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49).

[0048] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 20); uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 28); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49).

[0049] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH, em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 21); (ii) uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não

mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 29); ou (ii) uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35).

[0050] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL, em que a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); (ii) uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44); ou (iii) uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49).

[0051] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos

85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 21); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 29); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49).

[0052] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 21); uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por*

*exemplo*, SEQ ID NO: 29); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49).

[0053] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH, em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 22); (ii) uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 29); ou (iii) uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35).

[0054] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL, em que a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que

a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); (ii) uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44); ou (iii) uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49).

[0055] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 22); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 29); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49).

[0056] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 22); uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 29); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49).

[0057] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH, em que a região variável da cadeia pesada compreende três

regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 22); (ii) uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 29); ou (iii) uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35).

[0058] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL, em que a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); (ii) uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44); ou (iii) uma LCDR3 compreendendo uma sequência de



aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49).

[0059] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 22); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 29); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO:

44); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49).

[0060] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 22); uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 29); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49).

[0061] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH, em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 20); (ii) uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85,

90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 28); ou (ii) uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35).

[0062] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL, em que a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); (ii) uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44); ou (iii) uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49).

[0063] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de

aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 20); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 28); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49).

[0064] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 20); uma HCDR2 compreendendo a sequência

de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 28); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49).

[0065] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH, em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 54); (ii) uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 59); ou (iii) uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66).

[0066] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL, em que a VL compreende três regiões determinantes de

complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); (ii) uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 76); ou (iii) uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 81).

[0067] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 54); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 59); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo

monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 76); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 81).

[0068] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 54); uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 59); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 76); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 81).

[0069] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende

uma VH, em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 55); (ii) uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 59); ou (ii) uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66).

[0070] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL, em que a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); (ii) uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO:



76); ou (iii) uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 81).

[0071] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 55); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 59); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da

LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 76); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 81).

[0072] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 55); uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 59); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 76); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 81).

[0073] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH, em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 54); (ii) uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não

mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 60); ou (ii) uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66).

[0074] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL, em que a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); (ii) uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 76); ou (iii) uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 81).

[0075] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem

pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 54); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 60); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 76); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 81).

[0076] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por*

*exemplo*, SEQ ID NO: 54); uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 60); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 76); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 81).

[0077] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH, em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 55); (ii) uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 60); ou (iii) uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66).

[0078] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende

uma VL, em que a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); (ii) uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 76); ou (iii) uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 81).

[0079] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 55); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 60); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85,

90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 76); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 81).

[0080] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 55); uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 60); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 76); e uma LCDR3

compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 81).

[0081] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH, em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 54); (ii) uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 59); ou (iii) uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66).

[0082] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL, em que a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); (ii) uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não



mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 77); ou (iii) uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 82).

[0083] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 54); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 59); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2

compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 77); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 82).

[0084] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 54); uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 59); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 77); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 82).

[0085] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH, em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de

homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 55); (ii) uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 59); ou (ii) uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66).

[0086] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL, em que a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); (ii) uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 77); ou (iii) uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 82).

[0087] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 55); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 59); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 77); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 82).

[0088] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 55); uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 59); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 77); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 82).

[0089] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH, em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 54); (ii) uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 60); ou (iii) uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de

homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66).

[0090] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL, em que a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); (ii) uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 77); ou (iii) uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 82).

[0091] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 54); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo

monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 60); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 77); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 82).

[0092] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 54); uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 60); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo

monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 77); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 82).

[0093] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH, em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 55); (ii) uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 60); ou (iii) uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66).

[0094] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL, em que a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de



homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); (ii) uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 77); ou (iii) uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 82).

[0095] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 55); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 60); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de

aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 77); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 82).

[0096] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 55); uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 60); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 77); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 82).

[0097] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH, em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou

todas as seguintes: (i) uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 55); (ii) uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 60); ou (iii) uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66).

[0098] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL, em que a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); (ii) uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 77); ou (iii) uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de

homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 82).

[0099] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 55); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 60); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 77); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou

tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 82).

[00100] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 55); uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 60); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 77); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 82).

[00101] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH, em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 55); (ii) uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO:

59); ou (ii) uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66).

[00102] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL, em que a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas as seguintes: (i) uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); (ii) uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 77); ou (iii) uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 82).

[00103] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 55); uma HCDR2 compreendendo uma

sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 59); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 77); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 82).

[00104] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 55); uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 59); e uma HCDR3 compreendendo a sequência

de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 77); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 82).

[00105] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou têm pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 1).

[00106] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou têm pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 10).

[00107] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 1); e (ii) uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo



monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 10).

[00108] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 1); e (ii) uma VL compreendendo a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 10).

[00109] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou têm pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 2).

[00110] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou têm pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 10).

[00111] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 2); e (ii) uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 10).

[00112] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH que compreende a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 2); e (ii) uma VL compreendendo a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 10).

[00113] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou têm pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 3).

[00114] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou têm pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 10).

[00115] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 3); e (ii) uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 10).

[00116] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 3); e (ii) uma

VL compreendendo a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 10).

[00117] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou têm pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 4).

[00118] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou têm pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 10).

[00119] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 4); e (ii) uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 10).

[00120] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 4); e (ii) uma VL compreendendo a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 10).

[00121] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou têm pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 1).

[00122] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou têm pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 11).

[00123] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 1); e (ii) uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 11).

[00124] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 1); e (ii) uma VL compreendendo a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 11).

[00125] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos que difere em

não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou têm pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 2).

[00126] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou têm pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 11).

[00127] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 2); e (ii) uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 11).

[00128] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 2); e (ii) uma VL compreendendo a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 11).

[00129] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou têm pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou

100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 3).

[00130] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou têm pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 11).

[00131] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 3); e (ii) uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 11).

[00132] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 3); e (ii) uma VL compreendendo a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 11).

[00133] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou têm pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 4).

[00134] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou têm pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 11).

[00135] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 4); e (ii) uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 11).

[00136] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 4); e (ii) uma VL compreendendo a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 11).

[00137] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou têm pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 4).

[00138] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos que difere em

não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou têm pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 11).

[00139] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 4); e (ii) uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 11).

[00140] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 4); e (ii) uma VL compreendendo a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 11).

[00141] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH que compreende uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou têm pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 2).

[00142] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL que compreende uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou têm pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou



100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 11).

[00143] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 2); e (ii) uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 11).

[00144] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 2); e (ii) uma VL compreendendo a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 11).

[00145] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é o anticorpo monoclonal ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013.

[00146] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma ou mais regiões estruturais derivadas de uma sequência de linhagem germinativa de estrutura humana.

[00147] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH descritas na **Tabela 1**. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL descritas na **Tabela 1**. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH e uma VL descritas na **Tabela 1**. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma, duas ou três CDRs de uma VH descrita na **Tabela 1**.

Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma, duas ou três CDRs de uma VL descrita na **Tabela 1**. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma, duas ou três CDRs de uma VH descrita na **Tabela 1e**, e uma, duas ou três CDRs de uma VL descrita na **Tabela 1**.

[00148] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende duas VHs e duas VLs. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um fragmento de ligação ao antígeno. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um Fab, F(ab')<sub>2</sub>, Fv, scFv ou Fd.

[00149] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo IgG, *por exemplo*, compreendendo uma região constante da cadeia pesada de IgG, *por exemplo*, escolhida de IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4, *por exemplo*, IgG2 ou IgG4. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo IgG1, *por exemplo*, tendo uma região constante de IgG1 aqui descrita. Em outra modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo IgG2, *por exemplo*, tendo uma região constante de IgG2 aqui descrita. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo IgG3, *por exemplo*, tendo uma região constante de IgG3 aqui descrita. Em outra modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo IgG4, *por exemplo*, tendo uma região constante de IgG4 aqui descrita. Em outra modalidade, a molécula de anticorpo tem uma região constante quimérica que compreende os isótipos IgG2, IgG3 e / ou IgG4. Em uma modalidade, a região constante da cadeia pesada compreende uma ou mais modificações de aminoácidos na dobradiça, região CH2 ou CH3. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região constante da cadeia leve de cadeia leve kappa ou lambda.

[00150] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende

uma região Fc. Em uma modalidade, a região Fc compreende uma ou ambas as substituições de Met-428-Leu e Asn-434-Ser em resíduos correspondentes a metionina 428 e asparagina 434, respectivamente, cada uma na numeração EU. Em uma modalidade, a região Fc compreende uma, duas ou três substituições de Met-252-Tyr, Ser-254-Thr e Thr-256-Glu em resíduos correspondentes a metionina 252, serina 254 e treonina 256, respectivamente, cada um em numeração EU.

[00151] Em um aspecto, a divulgação apresenta uma molécula de anticorpo anti-C5 aqui descrita, *por exemplo*, uma molécula de anticorpo anti-C5 sintética ou isolada aqui descrita.

[00152] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 19 ou 54); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 28 ou 59); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo

monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35 ou 66), e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38 ou 71); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 43 ou 76); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 48 ou 81).

[00153] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo

monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 20 ou 55); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 28 ou 59); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35 ou 66), e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38 ou 71); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 43 ou 76); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 48 ou 81).

[00154] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a

região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 21 ou 54); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 29 ou 60); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35 ou 66), e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38 ou 71); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85,

90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 43 ou 76); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 48 ou 81).

[00155] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 22 ou 55); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 29 ou 60); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35 ou 66), e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de

complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38 ou 71); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 43 ou 76); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 48 ou 81).

[00156] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo* , SEQ ID NO: 19 ou 54); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos



85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 28 ou 59); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35 ou 66), e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38 ou 71); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44 ou 77); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49 ou 82).

[00157] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada

compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 20 ou 55); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 28 ou 59); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35 ou 66), e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38 ou 71); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44 ou 77); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de

aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49 ou 82).

[00158] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 21 ou 54); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 29 ou 60); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35 ou 66), e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de

aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38 ou 71); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44 ou 77); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49 ou 82).

[00159] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 22 ou 55); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 29 ou 60); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de

aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35 ou 66), e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38 ou 71); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-087 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44 ou 77); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49 ou 82).

[00160] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma

sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 22 ou 55); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 29 ou 60); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35 ou 66), e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38 ou 71); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44 ou 77); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo

monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49 ou 82).

[00161] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 20 ou 55); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 28 ou 59); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35 ou 66), e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo

monoclonal ATG- 013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38 ou 71); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44 ou 77); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49 ou 82).

[00162] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 19); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 28); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de



homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 43); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 48).

[00163] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 19); uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 28); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 43); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 48).

[00164] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de

aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 20); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 28); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 43); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 48).

[00165] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 20); uma HCDR2 compreendendo a

sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 28); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 43); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 48).

[00166] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 21); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 29); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de

homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 43); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 48).

[00167] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 21); uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 29); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 43); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 48).

[00168] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de

aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 22); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 29); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 43); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 48).

[00169] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 22); uma HCDR2 compreendendo a

sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 29); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 43); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 48).

[00170] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 19); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 28); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de

homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49).

[00171] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 19); uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 28); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49).

[00172] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de

aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 20); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 28); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49).

[00173] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 20); uma HCDR2 compreendendo a sequência



de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 28); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49).

[00174] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 21); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 29); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de

homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49).

[00175] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 21); uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 29); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49).

[00176] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de

aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 22); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 29); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49).

[00177] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 22); uma HCDR2 compreendendo a

sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 29); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49).

[00178] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 22); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 29); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de

homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49).

[00179] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 22); uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 29); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49).

[00180] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de

aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 20); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 28); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49).

[00181] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 20); uma HCDR2 compreendendo a

sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 28); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 35), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 38); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 44); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 49).

[00182] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 54); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 59); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de

homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 76); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 81).

[00183] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 54); uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 59); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 76); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 81).

[00184] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de



aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 55); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 59); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 76); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 81).

[00185] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 55); uma HCDR2 compreendendo a

sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 59); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 76); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 81).

[00186] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 54); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 60); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de

homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 76); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 81).

[00187] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 54); uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 60); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 76); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 81).

[00188] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de

aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 55); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 60); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 76); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 81).

[00189] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 55); uma HCDR2 compreendendo a sequência

de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 60); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 76); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 81).

[00190] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 54); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 59); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de

homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 77); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 82).

[00191] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 54); uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 59); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 77); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 82).

[00192] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de

aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 55); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 59); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 77); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 82).

[00193] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 55); uma HCDR2 compreendendo a

sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 59); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 77); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 82).

[00194] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 54); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 60); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de



homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 77); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 82).

[00195] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 54); uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 60); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 77); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 82).

[00196] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de

aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 55); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 60); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 77); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 82).

[00197] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 55); uma HCDR2 compreendendo a sequência

de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 60); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 77); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 82).

[00198] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 55); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 60); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de

homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 77); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 82).

[00199] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 55); uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 60); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 77); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 82).

[00200] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH compreendendo um, dois ou todos os seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de

aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG- 013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 55); uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 59); ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e

(ii) uma VL compreendendo uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 77); ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 82).

[00201] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende: (i) uma VH que compreende: uma HCDR1 que compreende a sequência de aminoácidos da HCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 55); uma HCDR2 compreendendo a sequência

de aminoácidos da HCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 59); e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da HCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 66), e (ii) uma VL compreendendo: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 71); uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR2 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 77); e uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR3 do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 82).

[00202] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma ou ambas: (i) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 1); ou (ii) uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 10).

[00203] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma ou ambas: (i) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 2); ou (ii) uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,

12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 10).

[00204] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma ou ambas: (i) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 3); ou (ii) uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 10).

[00205] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma ou ambas: (i) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 4); ou (ii) uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 10).

[00206] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma ou ambas: (i) uma VH compreendendo uma sequência de

aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 1); ou (ii) uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 11).

[00207] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma ou ambas: (i) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 2); ou (ii) uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 11).

[00208] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma ou ambas: (i) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 3); ou (ii) uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11,



12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 11).

[00209] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma ou ambas: (i) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 4); ou (ii) uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 11).

[00210] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma ou ambas: (i) uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 4); ou (ii) uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 11).

[00211] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma ou ambas: (i) uma VH compreendendo uma sequência de

aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VH do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 2); ou (ii) uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 ou 15 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 96, 97, 98, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da VL do anticorpo monoclonal ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NO: 11).

[00212] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada pela sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 100 (ou uma sequência de nucleotídeos substancialmente idêntica a esta) ou uma VL codificada pela sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 101 (ou uma sequência de nucleotídeos substancialmente idêntica a esta), ou ambas. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada pela sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 102 (ou uma sequência de nucleotídeos substancialmente idêntica à esta) ou uma VL codificada pela sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 103 (ou uma sequência de nucleotídeos substancialmente idêntica esta, ou ambas. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada pela sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 104 (ou uma sequência de nucleotídeos substancialmente idêntica a esta) ou uma VL codificada pela sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 105 (ou uma sequência de nucleotídeos substancialmente idêntica a esta), ou ambas. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada pela sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 106 (ou uma sequência de nucleotídeos substancialmente idêntica à esta) ou uma VL codificada pela sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 107 (ou uma sequência de nucleotídeos

substancialmente idêntica esta, ou ambas. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada pela sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 108 (ou uma sequência de nucleotídeos substancialmente idêntica a esta) ou uma VL codificada pela sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 109 (ou uma sequência de nucleotídeos substancialmente idêntica a esta), ou ambas. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada pela sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 110 (ou uma sequência de nucleotídeos substancialmente idêntica à esta) ou uma VL codificada pela sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 111 (ou uma sequência de nucleotídeos substancialmente idêntica esta, ou ambas. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada pela sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 112 (ou uma sequência de nucleotídeos substancialmente idêntica a esta) ou uma VL codificada pela sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 113 (ou uma sequência de nucleotídeos substancialmente idêntica a esta), ou ambas. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada pela sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 114 (ou uma sequência de nucleotídeos substancialmente idêntica à esta) ou uma VL codificada pela sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 115 (ou uma sequência de nucleotídeos substancialmente idêntica esta, ou ambas.

[00213] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é o anticorpo monoclonal ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NO: 1-9, uma VL que compreende a sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NO: 10-15, ou ambas.

[00214] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é qualquer um dos anticorpos ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005,

ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013.

[00215] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo sintética. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo isolada. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo recombinante. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é um anticorpo humanizado. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo monoespecífica. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo multiespecífico.

[00216] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende duas regiões variáveis da cadeia pesada e duas regiões variáveis da cadeia leve. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um fragmento de ligação ao antígeno. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um Fab, F(ab')<sub>2</sub>, Fv, scFv ou Fd.

[00217] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo IgG, *por exemplo*, compreendendo uma região constante da cadeia pesada de IgG, *por exemplo*, escolhida de IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4, *por exemplo*, IgG2 ou IgG4. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo IgG1, *por exemplo*, tendo uma região constante de IgG1 aqui descrita. Em outra modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo IgG2, *por exemplo*, tendo uma região constante de IgG2 aqui descrita. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo IgG3, *por exemplo*, tendo uma região constante de IgG3 aqui descrita. Em outra modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo IgG4, *por exemplo*, tendo uma região constante de IgG4 aqui descrita. Em outra modalidade, a molécula de anticorpo tem uma região constante quimérica que compreende os isótipos IgG2, IgG3 e / ou IgG4. Em uma modalidade, a região constante da cadeia pesada compreende uma ou mais modificações de aminoácidos na dobradiça,

região CH2 ou CH3. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região constante da cadeia leve de cadeia leve kappa ou lambda.

[00218] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região Fc. Em uma modalidade, a região Fc compreende uma ou mais mutações. Em uma modalidade, a região Fc compreende as substituições de Met-428-Leu e Asn-434-Ser em resíduos correspondentes a metionina 428 e asparagina 434, cada uma na numeração EU. Em uma modalidade, a região Fc compreende uma, duas ou três substituições de Met-252-Tyr, Ser-254-Thr e Thr-256-Glu em resíduos correspondentes a metionina 252, serina 254 e treonina 256, respectivamente, cada um em numeração EU.

[00219] Em um aspecto, a divulgação apresenta uma molécula de anticorpo, que:

a) compete pela ligação a C5 com uma molécula de anticorpo anti-C5 compreendendo as regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3) e as regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3) de qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001 , ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013, *por exemplo*, conforme descrito na **Tabela 1**; ou

b) se liga, ou se liga substancialmente, a um epítipo que se sobrepõe completamente ou parcialmente com o epítipo de uma molécula de anticorpo anti-C5 compreendendo as regiões determinantes complementares da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3) e as regiões determinantes complementares da cadeia leve (LCDR1 LCDR2 e LCDR3) de qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001 (*por exemplo*, SEQ ID NOS: 19, 28, 35, 38, 43 e / ou 48, respectivamente, de acordo com a numeração de Chothia ou SEQ ID NOS: 54, 59, 66 , 71, 76 e / ou 81, respectivamente, de acordo com a numeração de

Kabat), ATG-002 (*por exemplo*, SEQ ID NOS: 20, 28, 35, 38, 43 e / ou 48, respectivamente, de acordo com a numeração de Chothia ou SEQ ID NOS: 55, 59, 66, 71, 76 e / ou 81, respectivamente, de acordo com a numeração de Kabat), ATG-003 (*por exemplo*, SEQ ID NOS: 21, 29, 35, 38, 43 e / ou 48, respectivamente, de acordo com a numeração de Chothia ou SEQ ID NOS: 54, 60, 66, 71, 76 e / ou 81, respectivamente, de acordo com a numeração de Kabat), ATG-004 (*por exemplo*, SEQ ID NOS: 22, 29, 35, 38, 43 e / ou 48, respectivamente, de acordo com Chothia n umbering ou SEQ ID NOS: 55, 60, 66, 71, 76 e / ou 81, respectivamente, de acordo com a numeração de Kabat), ATG-005 (*por exemplo*, SEQ ID NOS: 19, 28, 35, 38, 44, e / ou 49, respectivamente, de acordo com a numeração de Chothia ou SEQ ID NOS: 54, 59, 66, 71, 77 e / ou 82, respectivamente, de acordo com a numeração de Kabat), ATG-006 (*por exemplo*, SEQ ID NOS: 20, 28, 35, 38, 44 e / ou 49, respectivamente, de acordo com a numeração de Chothia ou SEQ ID NOS: 55, 59, 66, 71, 77 e / ou 82, respectivamente, de acordo com a numeração de Kabat), ATG-007 (*por exemplo*, SEQ ID NOS: 21, 29, 35, 38, 44 e / ou 49, respectivamente, de acordo com a numeração de Chothia ou SEQ ID NOS: 54, 60, 66, 71, 77 e / ou 82, respectivamente, de acordo com a numeração de Kabat), ATG-008 (*por exemplo*, SEQ ID NOS: 22, 29, 35, 38, 44, e / ou 49, respectivamente, de acordo com a numeração de Chothia ou SEQ ID NOS: 55, 60, 66, 71, 77 e / ou 82, respectivamente, de acordo com a numeração de Kabat), ATG-012 (*por exemplo*, SEQ ID NOS: 22, 29, 35, 38, 44 e / ou 49, respectivamente, de acordo com a numeração de Chothia ou SEQ ID NOS : 55, 60, 66, 71, 77 e / ou 82, respectivamente, de acordo com a numeração de Kabat), ou ATG-013 (*por exemplo*, SEQ ID NOS: 22, 29, 35, 38, 44 e / ou 49, respectivamente, de acordo com a numeração de Chothia ou SEQ ID NOS: 55, 60, 66, 71, 77 e / ou 82, respectivamente, de acordo com a numeração de Kabat), *por exemplo*, conforme descrito na **Tabela**

1.

[00220] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compete pela ligação com uma molécula de anticorpo anti-C5 que compreende uma VH e uma VL de qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG -006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013.

[00221] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga, ou se liga substancialmente, a um epítipo que se sobrepõe completamente ou parcialmente ao epítipo de uma molécula de anticorpo anti-C5 que compreende uma VH e uma VL de qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002 , ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013.

[00222] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo sintética. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo isolada. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo recombinante. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é um anticorpo humanizado. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo monoespecífica. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo multiespecífico.

[00223] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compete pela ligação com dois, três, quatro, cinco, seis, sete ou todas as moléculas de anticorpo anti-C5 que compreendem a HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 e LCDR3 de qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013.

[00224] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compete pela ligação com duas, três, quatro, cinco, seis, sete ou todas as moléculas de anticorpo anti-C5 que compreende uma VH e uma VL de qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-

004, ATG-005, ATG -006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013.

[00225] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga, ou se liga substancialmente, a um epítopo que se sobrepõe completa ou parcialmente aos epítopos de dois, três, quatro, cinco, seis, sete ou todas as moléculas de anticorpo anti-C5 que compreendem a HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 e LCDR3 de qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG- 012 ou ATG-013.

[00226] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga, ou se liga substancialmente, a um epítopo que se sobrepõe completa ou parcialmente aos epítopos de dois, três, quatro, cinco, seis, sete ou todas as moléculas de anticorpo anti-C5 que compreendem uma VH e uma VL de qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG- 012 ou ATG-013.

[00227] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga, ou se liga substancialmente, a um epítopo que se sobrepõe completa ou parcialmente aos epítopos de dois, três, quatro, cinco, seis, sete ou todas as moléculas de anticorpo que compreendem a HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 e LCDR3 de qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG- 012 ou ATG-013.

[00228] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo que compreende a HCDR1, HCDR2, HCDR3, LCDR1, LCDR2 e LCDR3 de qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006 , ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013.

[00229] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga, ou se liga substancialmente, a um epítopo que se sobrepõe completa ou parcialmente aos epítopos de dois, três, quatro, cinco, seis, sete ou



todas as moléculas de anticorpo que compreendem uma VH e uma VL de qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013.

[00230] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo sintética. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo isolada. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo recombinante. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é um anticorpo humanizado. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo monoespecífica. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo multiespecífico.

[00231] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende duas regiões variáveis da cadeia pesada e duas regiões variáveis da cadeia leve. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um fragmento de ligação ao antígeno. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um Fab, F(ab')<sub>2</sub>, Fv, scFv ou Fd.

[00232] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo IgG, *por exemplo*, compreendendo uma região constante da cadeia pesada de IgG, *por exemplo*, escolhida de IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4, *por exemplo*, IgG2 ou IgG4. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo IgG1, *por exemplo*, tendo uma região constante de IgG1 aqui descrita. Em outra modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo IgG2, *por exemplo*, tendo uma região constante de IgG2 aqui descrita. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo IgG3, *por exemplo*, tendo uma região constante de IgG3 aqui descrita. Em outra modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo IgG4, *por exemplo*, tendo uma região constante de IgG4 aqui descrita. Em outra modalidade, a molécula de anticorpo tem uma região

constante quimérica que compreende os isótipos IgG2, IgG3 e / ou IgG4. Em uma modalidade, a região constante da cadeia pesada compreende uma ou mais modificações de aminoácidos na dobradiça, região CH2 ou CH3. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região constante da cadeia leve de cadeia leve kappa ou lambda.

[00233] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região Fc. Em uma modalidade, a região Fc compreende uma ou mais mutações. Em uma modalidade, a região Fc compreende as substituições de Met-428-Leu e Asn-434-Ser em resíduos correspondentes a metionina 428 e asparagina 434, cada uma na numeração EU. Em uma modalidade, a região Fc compreende uma, duas ou três substituições de Met-252-Tyr, Ser-254-Thr e Thr-256-Glu em resíduos correspondentes a metionina 252, serina 254 e treonina 256, respectivamente, cada um em numeração EU.

[00234] Em um aspecto, a divulgação apresenta uma composição, *por exemplo*, composição farmacêutica, compreendendo uma molécula de anticorpo aqui descrita. Em uma modalidade, a composição compreende ainda um transportador farmacêuticamente aceitável.

[00235] Em um aspecto, a divulgação apresenta uma molécula de ácido nucleico que codifica uma região variável da cadeia pesada (VH), uma região variável da cadeia leve (VL), ou ambas, de uma molécula de anticorpo aqui descrita.

[00236] Em um aspecto, a divulgação apresenta um vetor que compreende uma molécula de ácido nucleico aqui descrita.

[00237] Em um aspecto, a divulgação apresenta uma célula, *por exemplo*, uma célula isolada, compreendendo uma molécula de ácido nucleico aqui descrita ou um vetor aqui descrito.

[00238] Em um aspecto, a divulgação apresenta um kit que compreende uma molécula de anticorpo aqui descrita e instruções para

o uso da molécula de anticorpo.

[00239] Em um aspecto, a divulgação apresenta um recipiente que compreende uma molécula de anticorpo aqui descrita.

[00240] Em um aspecto, a divulgação apresenta um método de produção de uma molécula de anticorpo anti-C5, o método compreendendo cultivar uma célula aqui descrita sob condições que permitem a produção de uma molécula de anticorpo, produzindo assim a molécula de anticorpo.

[00241] Em uma modalidade, o método compreende ainda isolar a molécula de anticorpo.

[00242] Em um aspecto, a divulgação apresenta um método de tratamento de um distúrbio associado ao complemento, *por exemplo*, um distúrbio associado ao complemento aqui descrito, o método compreendendo administrar a um indivíduo em necessidade do mesmo uma quantidade eficaz de uma molécula de anticorpo aqui descrita ou uma composição descrita aqui, tratando assim o distúrbio associado ao complemento.

[00243] Em uma modalidade, o distúrbio associado ao complemento é uma inflamação. Em uma modalidade, o distúrbio associado ao complemento é escolhido do grupo que consiste em lesão de isquemia-reperfusão, síndrome hemolítico-urêmica atípica (aHUS), síndrome hemolítico-urêmica típica ou infecciosa (tHUS), doença de depósito denso (DDD), hemoglobinúria paroxística noturna (PNH), neuromielite óptica (NMO), degeneração macular, púrpura trombocitopênica trombótica (TTP); miastenia gravis, doença da aglutinina fria, síndrome de Guillain-Barre, doença de Degos, rejeição de enxerto, sepse, glomerulonefrite e microangiopatia trombótica (TMA). Em uma modalidade, o distúrbio associado ao complemento é PNH. Em uma modalidade, o distúrbio associado ao complemento é aHUS.

[00244] Em outra modalidade, o indivíduo é um ser humano. Em uma

modalidade, a molécula de anticorpo é administrada ao indivíduo por via intravenosa.

[00245] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada ao indivíduo em uma dose entre 0,1 mg / kg e 50 mg / kg, *por exemplo*, entre 0,2 mg / kg e 25 mg / kg, entre 0,5 mg / kg e 10 mg / kg, entre 0,5 mg / kg e 5 mg / kg, entre 0,5 mg / kg e 3 mg / kg, entre 0,5 mg / kg e 2,5 mg / kg, entre 0,5 mg / kg e 2 mg / kg, entre 0,5 mg / kg e 1,5 mg / kg, entre 0,5 mg / kg e 1 mg / kg, entre 1 mg / kg e 1,5 mg / kg, entre 1 mg / kg e 2 mg / kg, entre 1 mg / kg e 2,5 mg / kg, entre 1 mg / kg e 3 mg / kg, entre 1 mg / kg e 2,5 mg / kg, ou entre 1 mg / kg e 5 mg / kg.

[00246] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada ao indivíduo em uma dose fixa entre 10 mg e 1000 mg, *por exemplo*, entre 10 mg e 500 mg, entre 10 mg e 250 mg, entre 10 mg e 150 mg, entre 10 mg e 100 mg, entre 10 mg e 50 mg, entre 250 mg e 500 mg, entre 150 mg e 500 mg, entre 100 mg e 500 mg, entre 50 mg e 500 mg, entre 25 mg e 250 mg, entre 50 mg e 150 mg, entre 50 mg e 100 mg, entre 100 mg e 150 mg. entre 100 mg e 200 mg ou entre 150 mg e 250 mg.

[00247] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada uma vez por semana, duas vezes por semana, uma vez a cada duas semanas, uma vez a cada três semanas, uma vez a cada quatro semanas, uma vez a cada oito semanas, uma vez por mês, uma vez a cada dois meses ou uma vez a cada três meses.

[00248] Em uma modalidade, a administração da molécula de anticorpo reduz a atividade de C5 em um tecido, *por exemplo*, no sangue ou em células sanguíneas (*por exemplo*, glóbulos vermelhos).

[00249] Em uma modalidade, o método compreende ainda administrar ao indivíduo uma segunda terapia para o distúrbio associado ao complemento.

[00250] Em um aspecto, a divulgação apresenta um método de

redução de uma atividade de C5 em uma célula ou indivíduo, o método compreendendo contatar célula ou indivíduo, ou administrar a um indivíduo em necessidade de uma quantidade eficaz de, uma molécula de anticorpo aqui descrita ou um composição aqui descrita, reduzindo assim a atividade de C5.

[00251] Em uma modalidade, a célula é uma célula humana. Em outra modalidade, o indivíduo é um ser humano.

[00252] Em uma modalidade, a etapa de contato ocorre *in vitro*, *ex vivo*, ou *in vivo*. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada ao indivíduo por via intravenosa.

[00253] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada ao indivíduo em uma dose entre 0,1 mg / kg e 50 mg / kg, *por exemplo*, entre 0,2 mg / kg e 25 mg / kg, entre 0,5 mg / kg e 10 mg / kg, entre 0,5 mg / kg e 5 mg / kg, entre 0,5 mg / kg e 3 mg / kg, entre 0,5 mg / kg e 2,5 mg / kg, entre 0,5 mg / kg e 2 mg / kg, entre 0,5 mg / kg e 1,5 mg / kg, entre 0,5 mg / kg e 1 mg / kg, entre 1 mg / kg e 1,5 mg / kg, entre 1 mg / kg e 2 mg / kg, entre 1 mg / kg e 2,5 mg / kg, entre 1 mg / kg e 3 mg / kg, entre 1 mg / kg e 2,5 mg / kg, ou entre 1 mg / kg e 5 mg / kg.

[00254] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada ao indivíduo em uma dose fixa entre 10 mg e 1000 mg, *por exemplo*, entre 10 mg e 500 mg, entre 10 mg e 250 mg, entre 10 mg e 150 mg, entre 10 mg e 100 mg, entre 10 mg e 50 mg, entre 250 mg e 500 mg, entre 150 mg e 500 mg, entre 100 mg e 500 mg, entre 50 mg e 500 mg, entre 25 mg e 250 mg, entre 50 mg e 150 mg, entre 50 mg e 100 mg, entre 100 mg e 150 mg. entre 100 mg e 200 mg ou entre 150 mg e 250 mg.

[00255] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada uma vez por semana, duas vezes por semana, uma vez a cada duas semanas, uma vez a cada três semanas, uma vez a cada quatro semanas, uma vez a cada oito semanas, uma vez por mês, uma vez a

cada dois meses, uma vez a cada três meses.

[00256] Em uma modalidade, a administração da molécula de anticorpo reduz a atividade de C5 em um tecido, *por exemplo*, no sangue ou em células sanguíneas (*por exemplo*, glóbulos vermelhos).

[00257] Em um aspecto, a divulgação apresenta o uso de uma molécula de anticorpo aqui descrita ou uma composição aqui descrita no tratamento, ou na fabricação de um medicamento para o tratamento, de um distúrbio aqui descrito.

[00258] Em outro aspecto, a divulgação apresenta uma molécula de anticorpo aqui descrita ou uma composição aqui descrita para uso no tratamento de um distúrbio aqui descrito.

[00259] Em um aspecto, a divulgação apresenta um método de detecção de uma molécula C5, o método compreendendo contatar uma célula ou uma amostra de um indivíduo com uma molécula de anticorpo aqui descrita, detectando assim a molécula C5.

[00260] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é acoplada a um marcador detectável. Em uma modalidade, a molécula C5 é detectada *in vitro* ou *ex vivo*. Em outra modalidade, a molécula C5 é detectada *in vivo*.

[00261] A divulgação contempla todas as combinações de qualquer um ou mais dos aspectos e / ou modalidades anteriores, bem como combinações com qualquer uma ou mais das modalidades estabelecidas na descrição detalhada e nos exemplos.

[00262] Outras características, objetos e vantagens das composições e métodos neste documento serão evidentes a partir da descrição e dos desenhos e das reivindicações.

### **BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS**

[00263] **FIGS. 1A-1B** são uma série de diagramas que mostram uma avaliação da pureza e integridade de anticorpos monoclonais anti-C5 exemplificativos indicados usando (**FIG. 1A**) SDS-PAGE, em condições

de não redução ou redução, e (**FIG. 1B**) cromatografia de exclusão de tamanho (SEC). ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-005, ATG-006, ATG-007 compreendem suas respectivas sequências VH e VL conforme listado na Tabela 1 combinadas com a sequência da região constante da cadeia pesada de IgG-1; ATG-004 e ATG-008 compreendem suas respectivas sequências VH e VL como listadas na Tabela 1 combinadas com a sequência da região constante da cadeia pesada IgG2 / 4-LS; e ATG-012 e ATG-013 compreendem suas respectivas sequências VH e VL como listadas na Tabela 1 combinadas com a sequência da região constante da cadeia pesada IgG2 / 4-YTE.

[00264] **FIGS. 2A-2B** são uma série de diagramas que mostram a avaliação funcional de anticorpos monoclonais anti-C5 projetados. **FIG. 2A** mostra a ligação dos anticorpos monoclonais anti-C5 exemplificativos indicados a C5 humano. **FIG. 2B** mostra a inibição da hemólise de cRBC pelos anticorpos monoclonais anti-C5 exemplificativos indicados. ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-005, ATG-006, ATG-007 compreendem suas respectivas sequências VH e VL conforme listado na Tabela 1 combinadas com a sequência da região constante da cadeia pesada de IgG-1; ATG-004 e ATG-008 compreendem suas respectivas sequências VH e VL como listadas na Tabela 1 combinadas com a sequência da região constante da cadeia pesada IgG2 / 4-LS; e ATG-012 compreende suas respectivas sequências VH e VL como listadas na Tabela 1 combinadas com a sequência da região constante da cadeia pesada IgG2 / 4-YTE.

### **DESCRIÇÃO DETALHADA**

[00265] São divulgadas aqui moléculas de anticorpo que se ligam a C5, *por exemplo*, C5 humano, com alta afinidade e especificidade. Vantajosamente, várias das moléculas de anticorpo aqui descritas têm capacidade melhorada para reduzir (*por exemplo*, inibir, bloquear ou neutralizar) uma ou mais atividades biológicas de C5. As moléculas de

ácido nucleico que codificam as moléculas de anticorpo, vetores de expressão, células hospedeiras, composições (*por exemplo*, composições farmacêuticas), kits, e métodos para fazer as moléculas de anticorpo, também são fornecidos. As moléculas de anticorpo e composições farmacêuticas aqui divulgadas podem ser usadas (sozinhas ou em combinação com outros agentes ou modalidades terapêuticas) para tratar, prevenir e / ou diagnosticar distúrbios e condições, *por exemplo*, distúrbios e condições associadas à ativação de C5.

### **Definições**

[00266] Conforme usado neste documento, os artigos "um" e "uma" referem-se a um ou mais de um (*por exemplo*, a pelo menos um) do objeto gramatical do artigo.

[00267] O termo "ou" é usado neste documento para significar e é usado indistintamente com o termo "e / ou", a menos que o contexto indique claramente o contrário.

[00268] "A cerca de" e "aproximadamente" geralmente significam um grau aceitável de erro para a quantidade medida, dada a natureza ou precisão das medições. Graus exemplificativos de erro estão dentro de 20 por cento (%), normalmente, dentro de 10%, e mais tipicamente, dentro de 5% (*por exemplo*, dentro de 4%, 3%, 2% ou 1%) de um determinado valor ou faixa de valores.

[00269] As composições e métodos aqui divulgados abrangem polipeptídeos e ácidos nucleicos com as sequências especificadas, ou sequências substancialmente idênticas ou semelhantes às mesmas, *por exemplo*, sequências pelo menos 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% idênticas ou superior à sequência especificada.

[00270] No contexto de uma sequência de aminoácidos, o termo "substancialmente idêntico" é usado neste documento para se referir a



um primeiro aminoácido que contém um número suficiente ou mínimo de resíduos de aminoácidos que são a) idênticos a, ou b) substituições conservativas de resíduos de aminoácidos em uma segunda sequência de aminoácidos, de modo que a primeira e a segunda sequências de aminoácidos possam ter um domínio estrutural comum e / ou atividade funcional comum. Por exemplo, sequências de aminoácidos que contêm um domínio estrutural comum com pelo menos cerca de 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99 % de identidade com uma sequência de referência, *por exemplo*, uma sequência aqui fornecida.

[00271] No contexto da sequência de nucleotídeos, o termo "substancialmente idêntico" é usado neste documento para se referir a uma primeira sequência de ácido nucleico que contém um número suficiente ou mínimo de nucleotídeos que são idênticos aos nucleotídeos alinhados em uma segunda sequência de ácido nucleico de modo que a primeira e a segunda sequências de nucleotídeos codificam um polipeptídeo com atividade funcional comum ou codificam um domínio polipeptídico estrutural comum ou uma atividade polipeptídica funcional comum. Por exemplo, as sequências de nucleotídeos tendo pelo menos cerca de 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98% ou 99% de identidade com uma sequência de referência, *por exemplo*, uma sequência fornecida aqui.

[00272] O termo "variante funcional" refere-se a polipeptídeos que têm uma sequência de aminoácidos substancialmente idêntica à sequência de ocorrência natural ou são codificados por uma sequência de nucleotídeos substancialmente idêntica e são capazes de ter uma ou mais atividades da sequência de ocorrência natural.

[00273] Os cálculos de homologia ou identidade de sequência entre sequências (os termos são aqui utilizados de modo intercambiável) são executados como se segue.

[00274] Para determinar a porcentagem de identidade de duas sequências de aminoácidos, ou de duas sequências de ácido nucleico, as sequências são alinhadas para fins de comparação ideais (*por exemplo*, lacunas podem ser introduzidas em um ou ambos de um primeiro e um segundo aminoácido ou sequência de ácido nucleico para alinhamento ideal e sequências não homólogas podem ser desconsideradas para fins de comparação). Em uma modalidade típica, o comprimento de uma sequência de referência alinhada para fins de comparação é de pelo menos 30%, *por exemplo*, pelo menos 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% ou 100% do comprimento da sequência de referência. Os resíduos de aminoácidos ou os nucleotídeos nas posições de aminoácidos ou nas posições de nucleotídeos correspondentes são então comparados. Quando uma posição na primeira sequência é ocupada pelo mesmo resíduo de aminoácido ou nucleotídeo que a posição correspondente na segunda sequência, então as moléculas são idênticas nessa posição.

[00275] A identidade percentual entre as duas sequências é uma função do número de posições idênticas compartilhadas pelas sequências, levando em consideração o número de lacunas e o comprimento de cada lacuna, que precisa ser introduzida para o alinhamento ideal das duas sequências.

[00276] A comparação de sequências e a determinação da identidade percentual entre duas sequências pode ser realizada usando um algoritmo matemático. Em uma modalidade, a porcentagem de identificação entre duas sequências de aminoácidos ou nucleotídeos é determinada usando Clustal Omega (Sievers *et al. Mol Syst Biol.* 2011; 7:539). Em uma modalidade, a porcentagem de identificação entre duas sequências de aminoácidos ou nucleotídeos é determinada usando Kalign2 (Lassmann *et al. Nucleic Acids Res.* 2009; 37(3):858-65; Lassmann and Sonnhammer *BMC Bioinformatics.* 2005; 6:298). Em

uma modalidade, a porcentagem de identificação entre duas sequências de aminoácidos ou nucleotídeos é determinada usando MAFFT (Kato and Standley *Mol Biol Evol.* 2013; 30(4):772-80). Em uma modalidade, a porcentagem de identificação entre duas sequências de aminoácidos ou nucleotídeos é determinada usando MUSCLE (Edgar *Nucleic Acids Res.* 2004; 32(5):1792-7; Edgar *BMC Bioinformatics.* 2004; 5:113). Em uma modalidade, a porcentagem de identificação entre duas sequências de aminoácidos ou nucleotídeos é determinada usando MView (Brown *et al. Bioinformatics.* 1998; 14(4):380-1). Outros métodos para determinar a porcentagem de identificação entre duas sequências também são descritos, *por exemplo*, em Li *et al. Nucleic Acids Res.* 2015; 43(W1):W580-4; McWilliam *et al. Nucleic Acids Res.* 2013; 41(Web Server issue):W597-600.

[00277] Em uma modalidade, a porcentagem de identidade entre duas sequências de aminoácidos é determinada usando o algoritmo Needleman and Wunsch (*J Mol Biol.* 1970; 48(3):443-53) algoritmo que foi incorporado ao programa GAP no pacote de software GCG (disponível em [www.gcg.com](http://www.gcg.com)), usando uma matriz Blossum 62 ou uma matriz PAM250, e um peso de lacuna de 16, 14, 12, 10, 8, 6 ou 4 e um peso de comprimento de 1, 2, 3, 4, 5 ou 6. Em uma modalidade, a porcentagem de identidade entre duas sequências de nucleotídeos é determinada usando o programa GAP no pacote de software GCG (disponível em [www.gcg.com](http://www.gcg.com)), usando um NWSgapdna. Matriz CMP e um peso de lacuna de 40, 50, 60, 70 ou 80 e um peso de comprimento de 1, 2, 3, 4, 5 ou 6. Um conjunto adequado de parâmetros (e aquele que deve ser usado a menos que especificado de outra forma) é uma matriz de pontuação Blossum 62 com uma penalidade de lacuna de 12, uma penalidade de extensão de lacuna de 4 e uma penalidade de lacuna de frameshift de 5.

[00278] A porcentagem de identidade entre duas sequências de aminoácidos ou nucleotídeos pode ser determinada usando o algoritmo de Meyers and Miller (*Comput Appl Biosci.* 1988; 4(1):11-7) que foi incorporado ao programa ALIGN (versão 2.0), usando uma tabela de resíduos de peso PAM120, uma penalidade de comprimento de lacuna de 12 e uma penalidade de lacuna de 4.

[00279] As sequências de ácido nucleico e de proteína aqui descritas podem ser usadas como uma "sequência de consulta" para realizar uma pesquisa em bancos de dados públicos, por exemplo, para identificar outros membros da família ou sequências relacionadas. Essas pesquisas podem ser realizadas usando os programas NBLAST e XBLAST (versão 2.0) de Altschul, *et al.* 1990; *J. Mol. Biol.* 215:403-10. As pesquisas de nucleotídeos do BLAST podem ser realizadas com o programa NBLAST, pontuação = 100, comprimento de palavra = 12 para obter sequências de nucleotídeos homólogas a um ácido nucleico, conforme descrito neste documento. Pesquisas de proteína BLAST podem ser realizadas com o programa XBLAST, pontuação = 50, comprimento de palavra = 3 para obter sequências de aminoácido homólogas para as moléculas de proteína descritas aqui. Para obter alinhamentos com lacunas para fins de comparação, Gapped BLAST pode ser utilizado como descrito em Altschul *et al.*, *Nucleic Acids Res.* 1997; 25:3389-3402. Ao utilizar programas BLAST e gapped BLAST, os parâmetros padrões dos respectivos programas (*por exemplo*, XBLAST e NBLAST) podem ser usados. Ver [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov).

[00280] Conforme usado neste documento, o termo "hibrida sob condições de baixo rigor, médio rigor, alto rigor ou muito alto rigor" descreve as condições para hibridação e lavagem. A orientação para a realização de reações de hibridação pode ser encontrada em *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, NY (1989), 6.3.1-6.3.6, que é incorporado por referência. Métodos aquosos e não

aquosos são descritos na referência e qualquer um deles pode ser utilizado. As condições de hibridação específicas aqui referidas são as seguintes: 1) condições de hibridação de baixo rigor em 6X cloreto de sódio / citrato de sódio (SSC) a cerca de 45°C, seguido por duas lavagens em 0,2X SSC, 0,1% SDS pelo menos a 50°C (a temperatura das lavagens pode ser aumentada para 55°C para condições de baixo rigor); 2) condições de hibridação de rigor médio em 6X SSC a cerca de 45°C, seguido por uma ou mais lavagens em 0,2X SSC, 0,1% SDS em 60°C; 3) condições de hibridação de alto rigor em 6X SSC a cerca de 45°C, seguido por uma ou mais lavagens em 0,2X SSC, 0,1% SDS em 65°C; e de preferência 4) as condições de hibridação de rigor muito alto são fosfato de sódio 0,5 M, 7% SDS em 65°C, seguido por uma ou mais lavagens em 0,2X SSC, 1% SDS em 65°C. Condições de rigor muito alto 4) são condições adequadas e aquelas que devem ser usadas, a menos que especificado de outra forma.

[00281] Entende-se que as moléculas aqui descritas podem ter substituições de aminoácidos conservativas ou não essenciais adicionais, que não têm um efeito substancial em suas funções.

[00282] O termo "aminoácido" se destina a abranger todas as moléculas, sejam naturais ou sintéticas, que incluem uma funcionalidade de amino e uma funcionalidade de ácido e capaz de ser incluída em um polímero de aminoácidos de ocorrência natural. Aminoácidos exemplificativos incluem aminoácidos de ocorrência natural; análogos, derivados e congêneres dos mesmos; análogos de aminoácidos possuindo cadeias laterais variantes; e todos os estereoisômeros de qualquer um dos anteriores. Conforme usado neste documento, o termo "aminoácido" inclui os isômeros ópticos D- ou L- e peptidomiméticos.

[00283] Uma "substituição de aminoácido conservativa" é aquela em que o resíduo de aminoácido é substituído por um resíduo de

aminoácido com uma cadeia lateral semelhante. Famílias de resíduos de aminoácidos com cadeias laterais semelhantes foram definidas na técnica. Essas famílias incluem aminoácidos com cadeias laterais básicas (*por exemplo*, lisina, arginina, histidina), cadeias laterais acídicas (*por exemplo*, ácido aspártico, ácido glutâmico), cadeias laterais polares sem carga (*por exemplo*, glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína), cadeias laterais não polares (*por exemplo*, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptofano), cadeias laterais beta-ramificadas (*por exemplo*, treonina, valina, isoleucina) e cadeias laterais aromáticas (*por exemplo*, tirosina, fenilalanina, triptofano, histidina).

[00284] Os termos "polipeptídeo", "peptídeo" e "proteína" (se de cadeia única) são usados indistintamente neste documento para se referir a polímeros de aminoácidos de qualquer comprimento. O polímero pode ser linear ou ramificado, pode compreender aminoácidos modificados e pode ser interrompido por não aminoácidos. Os termos também abrangem um polímero de aminoácido que foi modificado, por exemplo, formação de ligação dissulfeto, glicosilação, lipidação, acetilação, fosforilação ou qualquer outra manipulação, como a conjugação com um componente de marcação. O polipeptídeo pode ser isolado de fontes naturais, pode ser produzido por técnicas recombinantes a partir de um hospedeiro eucariótico ou procariótico ou pode ser um produto de procedimentos sintéticos.

[00285] Os termos "ácido nucleico", "sequência de ácido nucleico", "sequência de nucleotídeo" ou "sequência de polinucleotídeo" e "polinucleotídeo" são usados indistintamente. Eles se referem a uma forma polimérica de nucleotídeos de qualquer comprimento, sejam desoxirribonucleotídeos ou ribonucleotídeos, ou análogos dos mesmos. O polinucleotídeo pode ser de fita simples ou dupla e, se for de fita simples, pode ser a fita codificadora ou a fita não codificadora

(antissenso). Um polinucleotídeo pode compreender nucleotídeos modificados, tais como nucleotídeos metilados e análogos de nucleotídeos. A sequência de nucleotídeos pode ser interrompida por componentes não nucleotídicos. Um polinucleotídeo pode ser modificado posteriormente após a polimerização, tal como por conjugação com um componente de marcação. O ácido nucleico pode ser um polinucleotídeo recombinante ou um polinucleotídeo de origem genômica, cDNA, semissintética ou sintética que não ocorre na natureza ou está ligado a outro polinucleotídeo em um arranjo não natural.

[00286] O termo "isolado", conforme usado neste documento, refere-se ao material que é removido de seu ambiente original ou nativo (*por exemplo*, o ambiente natural se ocorrer naturalmente). Por exemplo, um polinucleotídeo ou polipeptídeo de ocorrência natural presente em um animal vivo não é isolado, mas o mesmo polinucleotídeo ou polipeptídeo, separado por intervenção humana de alguns ou todos os materiais coexistentes no sistema natural, é isolado. Tais polinucleotídeos podem ser parte de um vetor e / ou tais polinucleotídeos ou polipeptídeos podem ser parte de uma composição, e ainda ser isolados em que tal vetor ou composição não faz parte do ambiente em que é encontrado na natureza.

[00287] Conforme usado neste documento, o termo "tratar", *por exemplo*, um distúrbio associado ao complemento, significa que um indivíduo (*por exemplo*, um humano) que tem um distúrbio, *por exemplo*, um distúrbio associado ao complemento e / ou experimenta um sintoma de um distúrbio, *por exemplo*, um distúrbio associado ao complemento, irá, em uma modalidade, sofrer menos um sintoma severo e / ou se recuperar mais rápido quando uma molécula de anticorpo é administrada do que se a molécula de anticorpo nunca fosse administrada. Em uma modalidade, quando um distúrbio associado ao complemento é tratado, o nível de C5a e / ou C5b pode ser menor em

um indivíduo tratado em comparação com um indivíduo não tratado comparável. Por exemplo, um ensaio de diagnóstico usando imunofluorescência ou microscopia eletrônica detectará C5a e / ou C5b em uma amostra biológica de um indivíduo após a administração de uma molécula de anticorpo aqui descrita para o tratamento eficaz do distúrbio inflamatório. Outros ensaios, *por exemplo*, exames de urina, exames de sangue, ultrassom, raios-X ou cistoscopia, também podem ser usados para monitorar o tratamento em um paciente ou para detectar a presença, *por exemplo*, presença diminuída (ou ausência) de um sintoma do distúrbio, *por exemplo*, o distúrbio associado ao complemento, após o tratamento do distúrbio no indivíduo. O tratamento pode, *por exemplo*, parcialmente ou completamente, aliviar, melhorar, aliviar, inibir ou reduzir a gravidade e / ou reduzir a incidência e, opcionalmente, retardar o início de uma ou mais manifestações dos efeitos ou sintomas, características e / ou causas de um distúrbio, *por exemplo*, um distúrbio associado ao complemento. Em uma modalidade, o tratamento é de um indivíduo que não exibe certos sinais de um distúrbio, *por exemplo*, um distúrbio associado ao complemento e / ou de um indivíduo que exibe apenas os primeiros sinais de um distúrbio, *por exemplo*, um distúrbio associado ao complemento. Em uma modalidade, o tratamento é de um indivíduo que exibe um ou mais sinais estabelecidos de um distúrbio, *por exemplo*, um distúrbio associado ao complemento. Em uma modalidade, o tratamento é de um indivíduo diagnosticado como sofrendo de um distúrbio, *por exemplo*, um distúrbio associado ao complemento. Em uma modalidade, o distúrbio é um distúrbio associado ao complemento aqui descrito.

[00288] Conforme usado neste documento, o termo "prevenir", um distúrbio, *por exemplo*, um distúrbio associado ao complemento, significa que um indivíduo (*por exemplo*, um humano) é menos provável de ter o distúrbio, *por exemplo*, um distúrbio associado ao complemento,



se o indivíduo recebe a molécula de anticorpo. Em uma modalidade, o indivíduo está em risco de desenvolver o distúrbio, *por exemplo*, um distúrbio associado ao complemento. Em uma modalidade, o distúrbio é um distúrbio associado ao complemento aqui descrito.

[00289] Vários aspectos das composições e métodos aqui são descritos em mais detalhes abaixo. Definições adicionais são estabelecidas ao longo do relatório descritivo.

### **Componente 5 do complemento**

[00290] O componente 5 do complemento, também conhecido como C5, C5D, C5a, C5b, CPAMD4, ECLZB ou complemento C5, é uma proteína que em humanos é codificada pelo gene C5 .

[00291] C5 é o quinto componente do sistema de complemento, que desempenha um papel nos processos inflamatórios e de morte celular. C5 é composto de cadeias polipeptídicas alfa e beta que são ligadas por uma ponte dissulfeto. C5 é clivado em C5a e C5b. Um peptídeo de ativação, C5a, que é uma anafilatoxina que possui atividade espasmogênica e quimiotática, é derivado do polipeptídeo alfa através da clivagem com uma C5-convertase. O produto de clivagem macromolecular C5b pode formar um complexo com o componente do complemento C6, e este complexo é a base para a formação do complexo de ataque à membrana, que inclui componentes adicionais do complemento.

[00292] Vias do complemento exemplificativas, incluindo tipos, funções e regulação, são descritas, *por exemplo*, por Srijana Khanal em [microbeonline.com/complement-system-pathways-functions-regulation/](https://microbeonline.com/complement-system-pathways-functions-regulation/) em 5 de novembro de 2017.

[00293] Sequências exemplificativas de aminoácidos e nucleotídeos de C5 humano são descritas, *por exemplo*, em SEQ ID NO: 53.

[00294] A sequência de aminoácidos de C5 humano é fornecida como segue.

*C5 humano (SEQ ID NO: 53)*

MGLLGILCFLIFLGKTWGQEQTYVISAPKIFRVGASENIVIQVYGYTEA  
FDATISIKSYDPDKKFSYSSGHVHLSSENKFQNSAILTIQPKQLPGGQN  
PVSYYVLEVVSKHFSKSKRMPITYDNGFLFIHTDKPVYTPDQSVKVRV  
YSLNDDLKPAKRETVLTFIDPEGSEVDMVEEIDHIGIISFPDFKIPSNPR  
YGMWTIKAKYKEDFSTTGAYFEVKEYVLPHFVSIEPEYNFIGYKNF  
KNFEITIKARYFYNKVVTEADVYITFGIREDLKDDQKEMMQTAMQNTM  
LINGIAQVTFDSETAVKELSYYSLEDLNNKYLYIAVTVIESTGGFSEEA  
EIPGIKYVLSPYKLNLVATPLFLKPGIPYPIKVQVKDSLQDQLVGGVPVTL  
NAQTIDVNQETSDDLDPKSVTRVDDGVASFVNLNLPSTVLEFNKVT  
DAPDLPEENQAREGYRAIAYSSLSQSYLYIDWTDNHKALLVGEHLNII  
VTPKSPYIDKITHYNYLILSKGKIIHFGTREKFSASYQSINIPVTQNMV  
PSSRLLVYYIVTGEQTAELVSDSVWLNIEEKCGNQLQVHLSPDADAY  
SPGQTVSLNMATGMDSWVALAAVDSAVYGVQRGAKKPLERVFQFL  
EKSDLGCGAGGGLNNANVFHLAGLTLTNANADDSQENDEPCKEILR  
PRRTLQKKIEEIAAKYKHSVVKCCYDGACVNNDTCEQRAARISLG  
PRCIKAFTECCVVASQLRANISHKDMQLGRLHMKTLLPVSKPEIRSYF  
PESWLWEVHLVPRRKQLQFALPDSLTTWEIQGVGISNTGICVADTVK  
AKVFKDVFLEMNIPYSVVRGEQIQLKGTVYNYRTSGMQFCVKMSAVE  
GICTSESPVIDHQGTKSSKCVRQKVEGSSSHLVTFTVLPLEIGLHNINF  
SLETWFGKEILVKTLRVVPEGVKRESYSGVTLDPRGIYGTISRRKEFP  
YRIPLDLVPKTEIKRILSVKGLLVGEILSAVLSQEGINILTHLPKGSAAEAE  
LMSVVPVFYVFHYLETGNHWNIFHSDPLIEKQKLKKKLKEGMLSIMSY  
RNADYSYSVWKGGASASTWLTAFALRVLGQVNKYVEQNQNSICNSLL  
WLVENYQLDNGSFKENSQYQPIKLQGTLPVEARENSLYLTAFTVIGIR  
KAFDICPLVKIDTALIKADNFLENTLPAQSTFTLAISAYALSLGDKTHP  
QFRSIVSALKREALVKGNPPIYRFWKDNLQHKDSSVPNTGTARMVET  
TAYALLTSLNLKDINYVNPVIKWLSEEQRYGGGFYSTQDTINAIEGLTE  
YSLLVKQLRLSMDIDVSYKHKGALHNYKMTDKNFLGRPVEVLLNDDLI  
VSTGFGSGLATVHVTTVVHKTSTSEEVC SFYKIDTQDIEASHYRGY

NSDYKRIVACASYKPSREESSSGSSHAVMDISLPTGISANEEDLKALV  
 EGVDQLFTDYQIKDGHVILQLNSIPSSDFLCVRFRIEFLFEVGLSPAT  
 FTVYEHYHRPDKQCTMFYSTSNIKIQKVCEGAACKCVEADCGQMQUEE  
 LDLTISAETRKQTACKPEIAYAYKVSITSITVENVFVKYKATLLDIYKTG  
 EAVAEKDSEITFIKKVTCTNAELVKGRQYLIMGKEALQIKYNFSFRYIY  
 PLDSLWIEYWPRDTCSSCQAFLANLDEFAEDIFLNGC

[00295] Outras sequências variantes e alternativas de C5 humano são fornecidas, *por exemplo*, como Números de Acesso ao Genbank NP\_001304092.1 (isoforma 2), NP\_001304093.1 (precursor da isoforma 3) e NP\_001726.2 (isoforma 1 preproteína), conforme listado em 11 de junho de 2018. As respectivas sequências de nucleotídeos que codificam as sequências C5 humanas listadas acima são fornecidas como Números de Acesso ao Genbank NM\_001317163.1, NM\_001317164.1 e NM\_001735.2, conforme listado em 11 de junho de 2018.

[00296] Sequências exemplificativas de aminoácidos e nucleotídeos de C5 de camundongo (também referidas como complemento hemolítico, Hc, He, C5a ou Hfib2) são descritas, *por exemplo*, nos Números de Acesso ao Genbank NP\_034536.2 e NM\_010406.2, respectivamente, conforme listado em 11 de junho de 2018.

[00297] A sequência de aminoácidos de C5 de camundongo é fornecida como segue.

*SEQ ID NO: 93*

MPLPAMGLWGILCLLIFLDKTWGQEQTYYVISAPKILRVGSSENVVIQV  
 HGYTEAFDATLSLKSYPDKKVTFFSSGYVNLSPENKFQNAALLTLQPN  
 QVPREESPVSHVYLEVVSKHFSKSKKIPITYNNGILFIHTDKPVYTPDQ  
 SVKIRVYSLGDDLKPAKRETVLTFIDPEGSEVDIVEENDYTGIISFPDFK  
 IPSNPKYGVWTIKANYKKDFTTTGTAYFEIKEYVLPRFSVSIELERTFIG  
 YKNFKNFEITVKARYFYNKVVPDAEVYAFFGLREDIKDEEKQMMHKA  
 TQAAKLVDGVAQISFDSETAVKELSYNSLEDLNNKYLYIAVTVTESSG

GFSEAEIPGVKYVLSPYTLNLVATPLFVKPGIPFSIKAQVKDSLEQAV  
GGVPVTLMAQTVDVNQETSLETKRSTHDTDGVAVFVLNLPSNVTV  
LKFEIRTDPELPEENQASKEYEAVAYSSLSQSYIYIAWTENYKPM LV  
GEYLNIMVTPKSPYIDKITHYNYLILSKGKIVQYGTREKLFSSTYQNINI  
PVTQNMVPSARLLVYYIVTGEQTAELVADAVWINIEEKCGNQLQVHL  
SPDEYVYSPGQTVSLDMVTEADSWVALSAVDRAVYKVQGN AKRAM  
QRVFQALDEKSDLGCGAGGGHDNADVFLAGLTFLTANANADD SHYR  
DDSCKEILRSKRNLHLLRQKIEEQAAKYKHSVPPKCCYDGARVNFYE  
TCEERVARVTIGPLCIRAFNECCTIANKIRKESPHKPVQLGRIHIKTLLP  
VMKADIRSYFPESWLWEIHRVPKRKQLQVTL PDSLTTWEIQGIGISDN  
GICVADTLKAKVFKEVFLEMNIPYSVVRGEQIQLKGTVYNYMTSGTKF  
CVKMSAVEGICTSGSSAASLHTRPSRCVFQRIEGSSSHLVTFTLLPL  
EIGLHSINFSLETSFGKDILVKTLRVVPEGVKRESYAGVILDPKGIRGIV  
NRRKEFPYRIPLDLVPKTKVERILSVKGLLVGEFLSTVLSKEGINILTHL  
PKGSAAEELMSIAPVFYVFHYLEAGNHNIFYPDTLSKRQSLEKKIKQ  
GVVSVMSYRNADYSYSMWKGASASTWLTAFALRVLGQVAKYVKQD  
ENSICNSLLWLVEKCQLENGSFKENSQYLPIKLQGTLPAAEQEKTLYL  
TAFSVIGIRKAVDICPTMKIHTALDKADSFLLENTLPSKSTFTLAIVAYAL  
SLGDRTHPRFRLIVSALRKEAFVKGDPPYRYWRDTLKRPDSSVPSS  
GTAGMVETTAYALLASLKLKDMNYANPIIKWLSEEQRYGGGFYSTQD  
TINAIEGLTEYSLLLKQIHLDM DINVAYKHEGDFH KYKVTEKHFLGRPV  
EVSLNDDL VVSTGYSSGLATVYVKT VVHKISVSEEFCSFYLKIDTQDIE  
ASSHFRLSDSGFKRIIACASYKPSKEESTSGSSHAVMDISLPTGIGAN  
EEDLRALVEGVDQLLTDYQIKDGHVILQLNSIPSRDFLCVRF RIFELFQ  
VGFLNPATFTVYEHYRDPKQCTMIYSISDTRLQKVCEGA ACTCVEAD  
CAQLQAEVDLAISADSRKEKACKPETAYAYKVRITSATEENVFVKYTA  
TLLV TYKTGEAADENSEVTFIKKMSCTNANLVKGKQYLIMGKEVLQIK  
HNFSFKYIYPLDSSTWIEYWPTDTTCPSCQAFVENLNNFAEDLFLNSC  
E

[00298] Em uma modalidade, quando uma molécula de anticorpo

anti-C5 se liga, ou se liga substancialmente, a C5, ela se liga, ou se liga substancialmente, a uma ou mais isoformas de C5, *por exemplo*, uma ou mais isoformas de C5 humano aqui descritas. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga ou substancialmente se liga a C5 tendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 53.

### **Moléculas de Anticorpo**

[00299] São divulgadas aqui moléculas de anticorpo que se ligam a C5, *por exemplo*, uma molécula de anticorpo anti-C5 aqui descrita.

[00300] Como usado neste documento, o termo "molécula de anticorpo" refere-se a uma proteína, *por exemplo*, uma cadeia de imunoglobulina ou um fragmento da mesma, compreendendo pelo menos uma sequência de domínio variável de imunoglobulina. O termo "molécula de anticorpo" inclui, por exemplo, um anticorpo de comprimento total e um fragmento de ligação ao antígeno de um anticorpo.

[00301] Por exemplo, uma molécula de anticorpo pode incluir uma sequência de domínio variável da cadeia pesada (H) (abreviada neste documento como VH) e uma sequência de domínio variável da cadeia leve (L) (abreviada neste documento como VL). Em outro exemplo, uma molécula de anticorpo inclui duas sequências de domínio variável da cadeia pesada (H) e duas sequências de domínio variável da cadeia leve (L), formando assim dois sítios de ligação ao antígeno, tais como Fab, Fab', F(ab')<sub>2</sub>, Fc, Fd, Fd', Fv, anticorpos de cadeia simples (scFv ou sc (Fv)<sub>2</sub>, por exemplo), anticorpos de domínio variável único, diacorpos (Dab) (bivalentes e biespecíficos) e anticorpos quiméricos (*por exemplo*, humanizados), que podem ser produzidos pela modificação de anticorpos inteiros ou aqueles sintetizados *de novo* usando tecnologias de DNA recombinante. Estes fragmentos de anticorpos funcionais retêm a capacidade de se ligarem seletivamente ao seu respectivo antígeno ou receptor. Os anticorpos e fragmentos de

anticorpos podem ser de qualquer classe de anticorpos, incluindo, mas não se limitando a, IgG, IgA, IgM, IgD e IgE, e de qualquer subclasse (*por exemplo*, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) de anticorpos. As moléculas de anticorpo podem ser monoclonais ou policlonais. Em modalidades, a molécula de anticorpo é um anticorpo IgG inteiro. A molécula de anticorpo também pode ser um anticorpo humano, humanizado, enxertado com CDR ou gerado *in vitro*. A molécula de anticorpo pode ter uma região constante da cadeia pesada escolhida de, *por exemplo*, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 ou uma quimera de dois ou mais isótipos. A molécula de anticorpo também pode ter uma cadeia leve escolhida a partir, *por exemplo*, kappa ou lambda. O termo "imunoglobulina" (Ig) é usado permutavelmente com o termo "anticorpo" neste documento. Em modalidades, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo multiespecífico (*por exemplo*, uma molécula de anticorpo biespecífico).

[00302] Exemplos de fragmentos de ligação ao antígeno incluem: (i) um fragmento Fab, um fragmento monovalente que consiste nos domínios VL, VH, CL e CH1; (ii) um fragmento F(ab')<sub>2</sub>, um fragmento bivalente compreendendo dois fragmentos Fab ligados por uma ponte dissulfeto na região de dobradiça; (iii) um fragmento Fd que consiste nos domínios VH e CH1; (iv) um fragmento Fv que consiste nos domínios VL e VH de um único braço de um anticorpo, (v) um fragmento de diacorpo (dAb), que consiste em um domínio VH; (vi) um camelídeo ou domínio variável camelizado; (vii) um Fv de cadeia única (scFv), ver, *por exemplo*, Bird *et al.* (1988) *Science* 242:423-426; and Huston *et al.* (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883); (viii) um anticorpo de domínio único. Estes fragmentos de anticorpo podem ser obtidos usando qualquer método adequado, incluindo várias técnicas convencionais conhecidas pelos versados na técnica, e os fragmentos podem ser rastreados quanto à utilidade da mesma maneira que os anticorpos intactos.

[00303] O termo "anticorpo" inclui moléculas intactas, bem como fragmentos funcionais das mesmas. As regiões constantes dos anticorpos podem ser alteradas, *por exemplo*, mutadas, para modificar as propriedades do anticorpo (*por exemplo*, para aumentar ou diminuir um ou mais de: ligação ao receptor Fc, glicosilação do anticorpo, o número de resíduos de cisteína, função da célula efetora ou função complemento).

[00304] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é um anticorpo de cadeia única. Um anticorpo de cadeia única (scFv) pode ser modificado (*ver*, por exemplo, Colcher, D. *et al.* (1999) *Ann N Y Acad Sci* 880:263-80; and Reiter, Y. (1996) *Clin Cancer Res* 2:245-52). O anticorpo de cadeia única pode ser dimerizado ou multimerizado para gerar anticorpos multivalentes com especificidades para diferentes epítomos da mesma proteína alvo.

[00305] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é um anticorpo de domínio único. Os anticorpos de domínio único podem incluir anticorpos cujas regiões determinantes complementares são parte de um polipeptídeo de domínio único. Os exemplos incluem, mas não estão limitados a, anticorpos de cadeia pesada, anticorpos naturalmente desprovidos de cadeias leves, anticorpos de domínio único derivados de anticorpos convencionais de 4 cadeias, anticorpos engenheirados e espinhas dorsais de domínio único diferentes daqueles derivados de anticorpos. Os anticorpos de domínio único podem ser qualquer um da técnica, ou quaisquer anticorpos de domínio único futuro. Os anticorpos de domínio único podem ser derivados de qualquer espécie, incluindo, mas não se limitando a camundongo, humano, camelo, lhama, peixe, tubarão, cabra, coelho e bovino. Em uma modalidade, um anticorpo de domínio único é um anticorpo de domínio único de ocorrência natural conhecido como anticorpo de cadeia pesada desprovido de cadeias leves. Esses anticorpos de domínio único são divulgados em WO

94/04678, por exemplo. Por razões de clareza, este domínio variável derivado de um anticorpo de cadeia pesada naturalmente desprovido de cadeia leve é conhecido aqui como uma VHH ou nanocorpo para distingui-lo da VH convencional de imunoglobulinas de quatro cadeias. Tal molécula de VHH pode ser derivada de anticorpos produzidos em espécies de *Camelidae*, por exemplo em camelo, lhama, dromedário, alpaca e guanaco. Outras espécies além de *Camelidae* podem produzir anticorpos de cadeia pesada naturalmente desprovidos de cadeia leve; tais VHHs também estão dentro do escopo da invenção.

[00306] As regiões VH e VL podem ser subdivididas em regiões de hipervariabilidade, denominadas regiões determinantes de complementaridade (CDR), intercaladas com regiões mais conservadas, denominadas regiões estruturais (FR ou FW). Os termos "região determinante de complementaridade" e "CDR", conforme usados neste documento, referem-se às sequências de aminoácidos dentro das regiões variáveis do anticorpo que conferem especificidade ao antígeno e afinidade de ligação. Em geral, existem três CDRs em cada região variável da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2, HCDR3) e três CDRs em cada região variável da cadeia leve (LCDR1, LCDR2, LCDR3). Conforme usado neste documento, os termos "estrutura", "FW" e "FR" são usados indistintamente.

[00307] A extensão da região de estrutura e CDRs foi definida com precisão por uma série de métodos (*ver*, Kabat, E. A., *et al.* (1991) *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, Fifth Edition, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication No. 91-3242 ("Kabat" numbering scheme); Chothia, C. *et al.* (1987) *J. Mol. Biol.* 196:901-917 (esquema de numeração "Chothia"); e a definição AbM usada pelo software de modelagem de anticorpos AbM da Oxford Molecular. *Ver*, geralmente, *por exemplo*, *Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains*. In: *Antibody*



Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. and Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg). Conforme usado neste documento, as CDRs definidas de acordo com o esquema de número "Chothia" também são às vezes referidas como "alças hipervariáveis". Sob todas as definições, cada VH e VL inclui tipicamente três CDRs e quatro FRs, arranjadas do terminal amino ao terminal carbóxi na seguinte ordem: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

[00308] Por exemplo, sob Kabat, os resíduos de aminoácidos CDR no domínio variável da cadeia pesada (VH) são numerados 31-35 (HCDR1), 50-65 (HCDR2) e 95-102 (HCDR3); e os resíduos de aminoácidos de CDR no domínio variável da cadeia leve (VL) são numerados 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCDR2) e 89-97 (LCDR3). Em Chothia, os aminoácidos CDR na VH são numerados 26-32 (HCDR1), 52-56 (HCDR2) e 95-102 (HCDR3); e os resíduos de aminoácidos em VL são numerados 26-32 (LCDR1), 50-52 (LCDR2) e 91-96 (LCDR3). Ao combinar as definições de CDR de Kabat e Chothia, as CDRs consistem nos resíduos de aminoácidos 26-35 (HCDR1), 50-65 (HCDR2) e 95-102 (HCDR3) em VH humano e resíduos de aminoácidos 24-34 (LCDR1), 50-56 (LCDR2) e 89-97 (LCDR3) em VL humana.

[00309] Geralmente, a menos que especificamente indicado, as moléculas de anticorpo anti-C5 aqui descritas podem incluir qualquer combinação de uma ou mais CDRs de Kabat e / ou alças hipervariáveis de Chothia, *por exemplo*, descrito na **Tabela 1**.

[00310] Conforme usado neste documento, uma "sequência de domínio variável de imunoglobulina" refere-se a uma sequência de aminoácidos que pode formar a estrutura de um domínio variável de imunoglobulina. Por exemplo, a sequência pode incluir toda ou parte da sequência de aminoácidos de um domínio variável de ocorrência natural. Por exemplo, a sequência pode ou não incluir um, dois ou mais aminoácidos N- ou C-terminais, ou pode incluir outras alterações que

são compatíveis com a formação da estrutura da proteína.

[00311] O termo "região de ligação ao antígeno" refere-se à parte de uma molécula de anticorpo que compreende determinantes que formam uma interface que se liga a um antígeno, *por exemplo*, C5, *por exemplo*, C5 humano ou um epítopo do mesmo. No que diz respeito às proteínas (ou miméticos de proteínas), a região de ligação ao antígeno inclui tipicamente uma ou mais alças (de pelo menos, *por exemplo*, quatro aminoácidos ou miméticos de aminoácidos) que formam uma interface que se liga ao antígeno, *por exemplo*, C5, *por exemplo*, C5 humano. Normalmente, a região de ligação ao antígeno de uma molécula de anticorpo inclui pelo menos uma ou duas CDRs e / ou alças hipervariáveis, ou mais tipicamente pelo menos três, quatro, cinco ou seis CDRs e / ou alças hipervariáveis.

[00312] Os termos "competir" ou "competição cruzada" são usados indistintamente neste documento para se referir à capacidade de uma molécula de anticorpo de interferir na ligação de uma molécula de anticorpo anti-C5, *por exemplo*, uma molécula de anticorpo anti-C5 fornecida neste documento, a um alvo, *por exemplo*, C5, *por exemplo*, C5 humano. A interferência com a ligação pode ser direta ou indireta (*por exemplo*, por meio de uma modulação alostérica da molécula de anticorpo ou do alvo). A extensão em que uma molécula de anticorpo é capaz de interferir com a ligação de outra molécula de anticorpo ao alvo e, portanto, se ela pode competir, pode ser determinada usando um ensaio de ligação de competição, por exemplo, um ensaio FACS, um ELISA, ou um ensaio BIACORE. Em uma modalidade, um ensaio de ligação de competição é um ensaio de competição quantitativa. Em uma modalidade, uma primeira molécula de anticorpo anti-C5 é dita competir pela ligação ao alvo com uma segunda molécula de anticorpo anti-C5 quando a ligação da primeira molécula de anticorpo ao alvo é reduzida em 10% ou mais, *por exemplo*, 20% ou mais, 30% ou mais, 40% ou

mais, 50% ou mais, 55% ou mais, 60% ou mais, 65% ou mais, 70% ou mais, 75% ou mais, 80% ou mais, 85% ou mais, 90% ou mais, 95% ou mais, 98% ou mais, 99% ou mais em um ensaio de ligação de competição (*por exemplo*, um ensaio de competição aqui descrito).

[00313] Os termos "anticorpo monoclonal" ou "composição de anticorpo monoclonal", como usado neste documento, referem-se a uma preparação de moléculas de anticorpo de composição molecular única. Uma composição de anticorpo monoclonal exhibe uma única especificidade de ligação e afinidade para um epítopo particular. Um anticorpo monoclonal pode ser feito por tecnologia de hibridoma ou por métodos que não usam tecnologia de hibridoma (*por exemplo*, métodos recombinantes).

[00314] Uma proteína "efetivamente humana" é uma proteína que não evoca uma resposta de anticorpo neutralizante, *por exemplo*, a resposta de anticorpo humano antimurino (HAMA). O HAMA pode ser problemático em várias circunstâncias, *por exemplo*, se a molécula de anticorpo for administrada repetidamente, *por exemplo*, no tratamento de uma doença crônica ou recorrente. Uma resposta HAMA pode tornar a administração repetida de anticorpos potencialmente ineficaz devido a um aumento da depuração de anticorpos do soro e reações alérgicas potenciais (*ver, por exemplo, Saleh et al., Cancer Immunol. Immunother., 32:180-190 (1990); LoBuglio et al., Hybridoma, 5:5117-5123 (1986)*).

[00315] A molécula de anticorpo pode ser um anticorpo policlonal ou monoclonal. Em uma modalidade, o anticorpo pode ser produzido de forma recombinante, *por exemplo*, produzido por qualquer exibição de fago adequada ou métodos combinatórios.

[00316] Vários métodos combinatórios e de exibição de fago para gerar anticorpos são conhecidos na técnica (conforme descrito em, *por exemplo, Ladner et al. Patente U.S. 5.223.409; Kang et al. Publicação*

Internacional WO 92/18619; Dower *et al.* Publicação Internacional WO 91/17271; Winter *et al.* Publicação Internacional WO 92/20791; Markland *et al.* Publicação Internacional WO 92/15679; Breitling *et al.* Publicação Internacional WO 93/01288; McCafferty *et al.* Publicação Internacional WO 92/01047; Garrard *et al.* Publicação Internacional WO 92/09690; Ladner *et al.* Publicação Internacional WO 90/02809; Fuchs *et al.* (1991) *Bio/Technology* 9:1370-1372; Hay *et al.* (1992) *Hum Antibod Hybridomas* 3:81-85; Huse *et al.* (1989) *Science* 246:1275-1281; Griffiths *et al.* (1993) *EMBO J* 12:725-734; Hawkins *et al.* (1992) *J Mol Biol* 226:889-896; Clackson *et al.* (1991) *Nature* 352:624-628; Gram *et al.* (1992) *PNAS* 89:3576-3580; Garrard *et al.* (1991) *Bio/Technology* 9:1373-1377; Hoogenboom *et al.* (1991) *Nuc Acid Res* 19:4133-4137; and Barbas *et al.* (1991) *PNAS* 88:7978-7982, cujos conteúdos são aqui incorporados por referência).

[00317] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é um anticorpo totalmente humano (*por exemplo*, um anticorpo feito em um camundongo que foi geneticamente modificado para produzir um anticorpo a partir de uma sequência de imunoglobulina humana), ou um anticorpo não humano, *por exemplo*, um roedor (*por exemplo*, camundongo ou rato), cabra, primata (*por exemplo*, macaco), anticorpo de camelo. Em uma modalidade, o anticorpo não humano é um roedor (*por exemplo*, anticorpo de camundongo ou rato). Os métodos de produção de anticorpos de roedores são conhecidos na técnica.

[00318] Os anticorpos monoclonais humanos podem ser gerados usando camundongos transgênicos que carregam os genes da imunoglobulina humana em vez do sistema de camundongo. Os esplenócitos destes camundongos transgênicos imunizados com o antígeno de interesse são usados para produzir hibridomas que secretam mAbs humanos com afinidades específicas para epítopos de uma proteína humana (*ver*, *por exemplo*, Wood *et al.* Pedido

Internacional WO 91/00906, Kucherlapati *et al.* Publicação PCT WO 91/10741; Lonberg *et al.* Pedido Internacional WO 92/03918; Kay *et al.* Pedido Internacional 92/03917; Lonberg, N. *et al.* 1994 *Nature* 368:856-859; Green, L.L. *et al.* 1994 *Nature Genet.* 7:13-21; Morrison, S.L. *et al.* 1994 *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:6851-6855; Bruggeman *et al.* 1993 *Year Immunol* 7:33-40; Tuailon *et al.* 1993 *PNAS* 90:3720-3724; Bruggeman *et al.* 1991 *Eur J Immunol* 21:1323-1326).

[00319] Um anticorpo pode ser aquele em que a região variável, ou uma porção da mesma, *por exemplo*, as CDRs, são geradas em um organismo não humano, *por exemplo*, um rato ou camundongo. Os anticorpos quiméricos, enxertados com CDR e humanizados estão dentro da invenção. Os anticorpos gerados em um organismo não humano, *por exemplo*, um rato ou camundongo, e então modificados, *por exemplo*, na estrutura variável ou região constante, para diminuir a antigenicidade em um humano estão dentro da invenção.

[00320] Os anticorpos quiméricos podem ser produzidos por qualquer técnica de DNA recombinante adequada. Vários são conhecidos na técnica (*ver* Robinson *et al.*, Publicação de Pedido de Patente Internacional WO1987 / 002671; Akira, *et al.*, Publicação do Pedido de Patente Europeia 184,187; Taniguchi, M., Publicação do Pedido de Patente Europeia 171.496; Morrison *et al.*, Publicação do Pedido de Patente Europeia 173.494; Neuberger *et al.*, Publicação de Pedido de Patente Internacional WO 86/01533; Cabilly *et al.* Patente U.S. 4.816.567; Cabilly *et al.*, Publicação do Pedido de Patente Europeia 125.023; Better *et al.* (1988 *Science* 240:1041-1043); Liu *et al.* (1987) *PNAS* 84:3439-3443; Liu *et al.*, 1987, *J. Immunol.* 139:3521-3526; Sun *et al.* (1987) *PNAS* 84:214-218; Nishimura *et al.*, 1987, *Canc. Res.* 47:999-1005; Wood *et al.* (1985) *Nature* 314:446-449; and Shaw *et al.*, 1988, *J. Natl Cancer Inst.* 80:1553-1559).

[00321] Um anticorpo humanizado ou enxertado com CDR terá pelo

menos um ou dois, mas geralmente todas as três CDRs receptoras (de cadeias de imunoglobulinas pesadas e ou leves) substituídas por uma CDR doadora. O anticorpo pode ser substituído por pelo menos uma porção de uma CDR não humana ou apenas algumas das CDRs podem ser substituídas por CDRs não humanos. É apenas necessário substituir o número de CDRs necessários para a ligação do anticorpo humanizado ao lipopolissacarídeo. Em uma modalidade, o doador será um anticorpo de roedor, *por exemplo*, um anticorpo de rato ou camundongo, e o receptor será uma estrutura humana ou uma estrutura de consenso humano. Normalmente, a imunoglobulina que fornece as CDRs é chamada de "doador" e a imunoglobulina que fornece a estrutura é chamada de "aceitadora". Em uma modalidade, a imunoglobulina doadora é um não humano (*por exemplo*, roedor). A estrutura aceitadora é tipicamente uma estrutura de ocorrência natural (*por exemplo*, um humano) ou uma estrutura de consenso, ou uma sequência de cerca de 85% ou mais, *por exemplo*, 90%, 95%, 99% ou mais idêntica a ela.

[00322] Conforme usado neste documento, o termo "sequência de consenso" refere-se à sequência formada a partir dos aminoácidos de ocorrência mais frequente (ou nucleotídeos) em uma família de sequências relacionadas (*ver, por exemplo*, Winnaker, *From Genes to Clones* (Verlagsgesellschaft, Weinheim, Germany 1987). Em uma família de proteínas, cada posição na sequência de consenso é ocupada pelo aminoácido que ocorre com mais frequência nessa posição na família. Se dois aminoácidos ocorrem com igual frequência, qualquer um pode ser incluído na sequência de consenso. Uma "estrutura de consenso" refere-se à região de estrutura na sequência de imunoglobulina de consenso.

[00323] Um anticorpo pode ser humanizado por qualquer método adequado e vários desses métodos conhecidos na técnica (*ver, por exemplo*, Morrison, S. L., 1985, *Science* 229:1202-1207, by Oi *et al.*,

1986, *BioTechniques* 4:214, e por Queen *et al.* US 5.585.089, US 5.693.761 e US 5.693.762, cujos conteúdos são aqui incorporados por referência).

[00324] Os anticorpos humanizados ou enxertados com CDR podem ser produzidos por enxerto de CDR ou substituição de CDR, em que uma, duas ou todas as CDRs de uma cadeia de imunoglobulina podem ser substituídas. *Ver, por exemplo*, Patente U.S. 5.225.539; Jones *et al.* 1986 *Nature* 321:552-525; Verhoeyan *et al.* 1988 *Science* 239:1534; Beidler *et al.* 1988 *J. Immunol.* 141:4053-4060; Winter US 5.225.539, cujos conteúdos são aqui expressamente incorporados por referência. Winter descreve um método de enxerto de CDR que pode ser usado para preparar anticorpos humanizados (Pedido de Patente UK GB 2188638A, depositado em 26 de março de 1987; Winter US 5.225.539), cujo conteúdo é expressamente incorporado por referência.

[00325] Também são fornecidos anticorpos humanizados nos quais aminoácidos específicos foram substituídos, deletados ou adicionados. Os critérios para selecionar aminoácidos do doador são descritos em, *por exemplo*, US 5.585.089, *por exemplo*, colunas 12-16 de US 5.585.089, cujos conteúdos são aqui incorporados por referência. Outras técnicas para humanizar anticorpos são descritas em Padlan *et al.* EP 519596 A1, publicado em 23 de dezembro de 1992.

[00326] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo tem uma região constante da cadeia pesada escolhida de, *por exemplo*, as regiões constantes da cadeia pesada de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD e IgE; particularmente, escolhidas de, *por exemplo*, as regiões constantes da cadeia pesada (*por exemplo*, humana) de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. Em outra modalidade, a molécula de anticorpo tem uma região constante da cadeia leve escolhida de, *por exemplo*, as regiões constantes da cadeia leve (*por exemplo*, humana) de kappa ou lambda. A região constante pode ser alterada, *por exemplo*, mutada,

para modificar as propriedades da molécula de anticorpo (*por exemplo*, para aumentar ou diminuir um ou mais de: ligação ao receptor Fc, glicosilação do anticorpo, o número de resíduos de cisteína, função da célula efetora e / ou função complemento). Em uma modalidade, a molécula de anticorpo tem função efetora e pode fixar o complemento. Em outra modalidade, a molécula de anticorpo não recruta células efectoras ou fixa o complemento. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo tem capacidade reduzida ou nenhuma capacidade de se ligar a um receptor Fc. Por exemplo, pode ser um isótipo ou subtipo, fragmento ou outro mutante, que não suporta a ligação a um receptor Fc, *por exemplo*, tem uma região de ligação ao receptor Fc mutada ou deletada.

[00327] Em uma modalidade, uma região constante da molécula de anticorpo é alterada. Os métodos para alterar uma região constante do anticorpo são conhecidos na técnica. As moléculas de anticorpo com função alterada, *por exemplo*, afinidade alterada para um ligando efetor, como FcR em uma célula, ou o componente C1 do complemento podem ser produzidos substituindo pelo menos um resíduo de aminoácido na porção constante do anticorpo por um resíduo diferente (*ver, por exemplo*, EP 388,151 A1, Pat. U.S. 5.624.821 e Pat. U.S. 5.648.260, os conteúdos de todos os quais são aqui incorporados por referência). Mutações de aminoácidos que estabilizam a estrutura do anticorpo, tais como S228P (nomenclatura EU, S241P na nomenclatura Kabat) em IgG4 humana também estão contempladas. Podem ser descritos tipos semelhantes de alterações que, se aplicadas à imunoglobulina murina ou de outra espécie, reduziriam ou eliminariam essas funções.

[00328] Em uma modalidade, os únicos aminoácidos na molécula de anticorpo são aminoácidos canônicos. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende aminoácidos de ocorrência natural; análogos, derivados e congêneres dos mesmos; análogos de aminoácidos



possuindo cadeias laterais variantes; e / ou todos os estereoisômeros de qualquer um dos anteriores. A molécula de anticorpo pode compreender os isômeros ópticos D- ou L- de aminoácidos e peptidomiméticos.

[00329] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um anticorpo monoclonal (*por exemplo*, um anticorpo de comprimento total que tem uma região Fc de imunoglobulina). Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um anticorpo de comprimento total ou uma cadeia de imunoglobulina de comprimento total. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma ligação de antígeno ou fragmento funcional de um anticorpo de comprimento total ou cadeia de imunoglobulina de comprimento total.

[00330] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo monoespecífica, *por exemplo*, ela se liga a um único epítipo. Por exemplo, uma molécula de anticorpo monoespecífica pode ter uma pluralidade de sequências de região variável de imunoglobulina, cada uma das quais se liga ao mesmo epítipo.

[00331] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo multiespecífico, *por exemplo*, compreende uma pluralidade de sequências de região variável de imunoglobulina, em que uma primeira sequência de região variável de imunoglobulina da pluralidade tem especificidade de ligação para um primeiro epítipo e uma segunda sequência de região variável de imunoglobulina da pluralidade tem especificidade de ligação para um segundo epítipo. Em uma modalidade, o primeiro e o segundo epítipos estão no mesmo antígeno, *por exemplo*, a mesma proteína (ou subunidade de uma proteína multimérica). Em uma modalidade, o primeiro e o segundo epítipos se sobrepõem. Em uma modalidade, o primeiro e o segundo epítipos não se sobrepõem. Em uma modalidade, o primeiro e o segundo epítipos estão em diferentes antígenos, *por exemplo*, as

diferentes proteínas (ou diferentes subunidades de uma proteína multimérica). Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo multiespecífico compreende um terceiro, quarto ou quinto domínio variável de imunoglobulina. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo multiespecífico é uma molécula de anticorpo biespecífico, uma molécula de anticorpo triespecífico ou molécula de anticorpo tetrasspecífico.

[00332] Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo multiespecífico é uma molécula de anticorpo biespecífico. Um anticorpo biespecífico tem especificidade para não mais do que dois antígenos. Uma molécula de anticorpo biespecífico é tipicamente caracterizada por uma primeira sequência de domínio variável de imunoglobulina que tem especificidade de ligação para um primeiro epítipo e uma segunda sequência de domínio variável de imunoglobulina que tem especificidade de ligação para um segundo epítipo. Em uma modalidade, o primeiro e o segundo epítipos estão no mesmo antígeno, *por exemplo*, a mesma proteína (ou subunidade de uma proteína multimérica). Em uma modalidade, o primeiro e o segundo epítipos se sobrepõem. Em uma modalidade, o primeiro e o segundo epítipos não se sobrepõem. Em uma modalidade, o primeiro e o segundo epítipos estão em diferentes antígenos, *por exemplo*, as diferentes proteínas (ou diferentes subunidades de uma proteína multimérica). Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo biespecífico compreende uma sequência de região variável da cadeia pesada e uma sequência de região variável da cadeia leve que têm especificidade de ligação para um primeiro epítipo e uma sequência de região variável da cadeia pesada e uma sequência de região variável da cadeia leve que têm especificidade de ligação para um segundo epítipo. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo biespecífico compreende um semianticorpo com especificidade de ligação para um primeiro epítipo

e um semianticorpo tendo especificidade de ligação para um segundo epítopo. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo biespecífico compreende um semianticorpo, ou um fragmento do mesmo, tendo especificidade de ligação para um primeiro epítopo, e um semianticorpo, ou fragmento do mesmo, tendo especificidade de ligação para um segundo epítopo. Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo biespecífico compreende um scFv, ou um fragmento do mesmo, tem especificidade de ligação para um primeiro epítopo e um scFv, ou um fragmento do mesmo, tem especificidade de ligação para um segundo epítopo.

[00333] Os protocolos para gerar moléculas de anticorpos biespecíficos ou heterodiméricos são conhecidos na técnica; incluindo, mas não se limitando a, por exemplo, a abordagem "botão em um buraco" descrita em, *por exemplo*, US5731168; o emparelhamento Fc de direção eletrostática, conforme descrito em, *por exemplo*, WO 09/089004, WO 06/106905 e WO 2010/129304; Formação de heterodímero de Strand Exchange Engineered Domains (SEED), conforme descrito em, *por exemplo*, WO 07/110205; Troca de braço Fab conforme descrito em, *por exemplo*, WO 08/119353, WO 2011/131746, e WO 2013/060867; conjugado duplo de anticorpo, *por exemplo*, por reticulação de anticorpo para gerar uma estrutura biespecífica usando um reagente heterobifuncional com um grupo reativo com amina e um grupo reativo com sulfidril, conforme descrito em, *por exemplo*, US4433059; determinantes de anticorpos biespecíficos gerados pela recombinação de semianticorpos (pares de cadeia pesada-leve ou Fabs) de diferentes anticorpos através do ciclo de redução e oxidação de ligações dissulfeto entre as duas cadeias pesadas, conforme descrito em, *por exemplo*, US 4444878; anticorpos trifuncionais, *por exemplo*, três fragmentos Fab' reticulados através de grupos reativos sulfidril, conforme descrito em, *por exemplo*, US5273743; proteínas de ligação

biossintética, *por exemplo*, par de scFvs reticulados através das caudas C-terminais, de preferência através de dissulfeto ou reticulação química reativa com amina, conforme descrito em, *por exemplo*, US5534254; anticorpos bifuncionais, *por exemplo*, fragmentos Fab com diferentes especificidades de ligação dimerizados através de zíperes de leucina (*por exemplo*, c-fos e c-jun) que substituíram o domínio constante, conforme descrito em, *e.g.*, US5582996; receptores biespecíficos e oligosspecíficos mono e oligovalentes, *e.g.*, regiões VH-CH1 de dois anticorpos (dois fragmentos Fab) ligados através de um espaçador polipeptídico entre a região CH1 de um anticorpo e a região VH do outro anticorpo tipicamente com cadeias leves associadas, conforme descrito em, *por exemplo*, US5591828; conjugados biespecíficos de DNA-anticorpo, *por exemplo*, reticulação de anticorpos ou fragmentos Fab através de um pedaço de DNA de fita dupla, conforme descrito em, *por exemplo*, US5635602; proteínas de fusão biespecíficas, *por exemplo*, uma construção de expressão contendo dois scFvs com um ligante peptídico helicoidal hidrofílico entre eles e uma região constante completa, conforme descrito em, *por exemplo*, US5637481; proteínas de ligação multivalentes e multiespecíficas, *por exemplo*, dímero de polipeptídeos tendo primeiro domínio com região de ligação da região variável da cadeia pesada de Ig e segundo domínio com região de ligação da região variável da cadeia leve de Ig, geralmente denominados diacorpos (estruturas de ordem superior também são divulgadas criando moléculas biespecíficas, triespecíficas ou tetrasspecíficas, conforme descrito em, *por exemplo*, US5837242; construtos de minicorpo com cadeias VL e VH ligadas adicionalmente conectadas com espaçadores de peptídeos a uma região de dobradiça de anticorpo e região CH3, que pode ser dimerizada para formar moléculas biespecíficas / multivalentes, conforme descrito em, *por exemplo*, US5837821; domínios VH e VL ligados a um ligante peptídico

curto (*por exemplo*, 5 ou 10 aminoácidos) ou nenhum ligante em qualquer orientação, que pode formar dímeros para formar diacorpos biespecíficos; trímeros e tetrâmeros, conforme descrito em, *por exemplo*, US5844094; Sequência de domínios VH (ou domínios VL em membros da família) conectados por ligações de peptídeos com grupos reticuláveis no C-terminal ainda associados a domínios VL para formar uma série de FVs (ou scFvs), conforme descrito em, *por exemplo*, US5864019; e polipeptídeos de ligação de cadeia única com um domínio VH e um VL ligados através de um ligante de peptídeo são combinados em estruturas multivalentes através de reticulação não covalente ou química para formar, *por exemplo*, estruturas homobivalentes, heterobivalentes, trivalentes e tetravalentes usando o formato do tipo scFV ou diacorpo, conforme descrito em, *por exemplo*, US5869620. O conteúdo dos pedidos acima mencionados é incorporado neste documento por referência em sua totalidade.

[00334] Métodos adicionais de produção de moléculas de anticorpo multiespecífico ou biespecífico podem ser encontrados, por exemplo, em US5910573, US5932448, US5959083, US5989830, US6005079, US6239259, US6294353, US6333396, US6476198, US6511663, US6670761.5007, US63256186453, US6743.896, US6.326.489.673, US6.446.486.786. 94. 461.967. US6.486.4967. , US7527787, US7534866, US7612181, US2002 / 004587, US2002 / 076406, US2002 / 103345, US2003 / 207346, US2003 / 211078, US2004 / 219643, US2004 / 220388, US2004 / 242847, US2005 / 003.2004, US2005 / 003403 , US2005 / 079170, US2005 / 100543, US2005 / 136049, US2005 / 136051, US2005 / 163782, US2005 / 266425, US2006 / 083747, US2006 / 120960, US2006 / 204493, US2006 / 263367, US2007 / 004907 / US2007 / 087 / 128150, US2007 / 141049, US2007 / 154901, US2007 / 274985, US2008 / 050370, US2008 / 069820, US2008 / 152645, US2008 / 171855, US2008 / 241884, US2008 /

254512, US2008 / 260738, US2008 / 152645, US2008 / 171855, US2008 / 241884, US2008 / 254512, US2008 / 260738, US2009 / 130106, US2009/155275, US2009/162359, US2009/162360, US2009/175851, US2009/175867, US2009/232811, US2009/234105, US2009/263392, US2009/274649, EP346087, WO00 / 06605, WO02 / 072635, WO04 / 081051, WO06 / 020258, WO2007 / 044887, WO2007 / 095338A2, WO2007 / 137760A2, WO2008 / 119353, WO2009 / 021754, WO2009 / 068630, WO91 / 034537, WO93 / 034537. WO94 / 09131, WO94 / 12625, WO95 / 09917, WO96 / 37621, WO99 / 64460. O conteúdo dos pedidos acima mencionados é incorporado neste documento por referência em sua totalidade.

[00335] Um polipeptídeo de uma molécula de anticorpo aqui descrito pode ser linear ou ramificado, pode compreender aminoácidos modificados e pode ser interrompido por não aminoácidos. A molécula de anticorpo também pode ser modificada; por exemplo, por formação de ligação dissulfeto, glicosilação, lipidação, acetilação, fosforilação ou qualquer outra manipulação, como a conjugação com um componente de marcação. O polipeptídeo pode ser isolado de fontes naturais, pode ser produzido por técnicas recombinantes a partir de um hospedeiro eucariótico ou procariótico ou pode ser um produto de procedimentos sintéticos.

[00336] A molécula de anticorpo aqui descrita pode ser usada sozinha na forma não conjugada ou pode ser ligada a uma substância, *por exemplo*, uma toxina ou fração (*por exemplo*, uma droga terapêutica; um composto que emite radiação; moléculas de origem vegetal, fúngica ou bacteriana; ou uma proteína biológica (*por exemplo*, uma toxina de proteína) ou partícula (*por exemplo*, uma partícula viral recombinante, *por exemplo*, por meio de uma proteína de revestimento viral). Por exemplo, o anticorpo anti-C5 pode ser acoplado a um isótopo radioativo, como um emissor  $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\gamma$ , ou um emissor  $\beta$  e  $\gamma$ .

[00337] Uma molécula de anticorpo pode ser derivatizada ou ligada a outra molécula funcional (*por exemplo*, outro peptídeo ou proteína). Conforme usado neste documento, uma molécula de anticorpo "derivatizada" é aquela que foi modificada. Os métodos de derivatização incluem, mas não estão limitados à adição de uma fração fluorescente, um radionucleotídeo, uma toxina, uma enzima ou um ligando de afinidade, como a biotina. Conseqüentemente, as moléculas de anticorpo pretendem incluir formas derivatizadas e de outra forma modificadas dos anticorpos aqui descritos, incluindo moléculas de imunoadesão. Por exemplo, uma molécula de anticorpo pode ser funcionalmente ligada (por acoplamento químico, fusão genética, associação não covalente ou de outra forma) a uma ou mais outras entidades moleculares, como outro anticorpo (*por exemplo*, um anticorpo biespecífico ou um diacorpo), um agente detectável, uma toxina, um agente farmacêutico e / ou uma proteína ou peptídeo que pode mediar a associação do anticorpo ou porção de anticorpo com outra molécula (tal como uma região central de estreptavidina ou um marcador de poli-histidina).

[00338] Alguns tipos de moléculas derivadas de anticorpos são produzidos por reticulação de dois ou mais anticorpos (do mesmo tipo ou de tipos diferentes, *por exemplo*, para criar anticorpos biespecíficos). Os reticulantes adequados incluem aqueles que são heterobifuncionais, tendo dois grupos distintamente reativos separados por um espaçador apropriado (*por exemplo*, éster de m-maleimidobenzoil-N-hidroxisuccinimida) ou homobifuncionais (*por exemplo*, suberato de dissuccinimidil). Esses ligantes estão disponíveis em Pierce Chemical Company, Rockford, Ill.

[00339] Agentes detectáveis úteis com os quais uma molécula de anticorpo antidengue pode ser derivatizada (ou marcada) para incluir compostos fluorescentes, várias enzimas, grupos protéticos, materiais

luminescentes, materiais bioluminescentes, átomos de metal emissores fluorescentes, *por exemplo*, európio (Eu) e outros antanídeos e materiais radioativos (descritos abaixo). Agentes detectáveis fluorescentes exemplificativos incluem fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, cloreto de 5-dimetilamina-1-naftalenossulfonil, ficoeritrina e semelhantes. Um anticorpo também pode ser derivatizado com enzimas detectáveis, tais como fosfatase alcalina, peroxidase de rábano,  $\beta$ -galactosidase, acetilcolinesterase, glicose oxidase e semelhantes. Quando um anticorpo é derivatizado com uma enzima detectável, ele é detectado pela adição de reagentes adicionais que a enzima usa para produzir um produto de reação detectável. Por exemplo, quando o agente detectável peroxidase de rábano está presente, a adição de peróxido de hidrogênio e diaminobenzidina leva a um produto de reação colorido, que é detectável. Uma molécula de anticorpo também pode ser derivatizada com um grupo protético (*por exemplo*, estreptavidina / biotina e avidina / biotina). Por exemplo, um anticorpo pode ser derivatizado com biotina e detectado por meio de medição indireta da ligação de avidina ou estreptavidina. Exemplos de materiais fluorescentes adequados incluem umbeliferona, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, rodamina, diclorotriazinilamina fluoresceína, cloreto de dansil ou ficoeritrina; um exemplo de um material luminescente inclui luminol; e exemplos de materiais bioluminescentes incluem luciferase, luciferina e aequorina.

[00340] As moléculas de anticorpo marcadas podem ser usadas, por exemplo, em diagnóstico e / ou experimentalmente em vários contextos, incluindo (i) para isolar um antígeno predeterminado por técnicas padrão, tais como cromatografia de afinidade ou imunoprecipitação; (ii) para detectar um antígeno predeterminado (*por exemplo*, em um lisado celular ou sobrenadante celular) para avaliar a abundância e o padrão de expressão da proteína; (iii) monitorar os níveis de proteína no tecido



como parte de um procedimento de teste clínico, *por exemplo*, para determinar a eficácia de um determinado regime de tratamento.

[00341] Uma molécula de anticorpo aqui descrita pode ser conjugada a outra entidade molecular, normalmente um marcador ou um agente terapêutico (*por exemplo*, antimicrobiano (*por exemplo*, antibacteriano ou bactericida), imunomodulatório, imunoestimulatório, citotóxico ou citostático) ou fração. Os isótopos radioativos podem ser usados em aplicações diagnósticas ou terapêuticas. Os isótopos radioativos que podem ser acoplados às moléculas de anticorpo incluem, mas não estão limitados a emissores  $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\gamma$ , ou emissores  $\beta$  e  $\gamma$ . Esses isótopos radioativos incluem, mas não estão limitados a iodo ( $^{131}\text{I}$  ou  $^{125}\text{I}$ ), ítrio ( $^{90}\text{Y}$ ), lutécio ( $^{177}\text{Lu}$ ), actínio ( $^{225}\text{Ac}$ ), praseodímio, astato ( $^{211}\text{At}$ ), rênio ( $^{186}\text{Re}$ ), bismuto ( $^{212}\text{Bi}$  ou  $^{213}\text{Bi}$ ), índio ( $^{111}\text{In}$ ), tecnécio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ), fósforo ( $^{32}\text{P}$ ), ródio ( $^{188}\text{Rh}$ ), enxofre ( $^{35}\text{S}$ ), carbono ( $^{14}\text{C}$ ), trítio ( $^3\text{H}$ ), cromo ( $^{51}\text{Cr}$ ), cloro ( $^{36}\text{Cl}$ ), cobalto ( $^{57}\text{Co}$  ou  $^{58}\text{Co}$ ), ferro ( $^{59}\text{Fe}$ ), selênio ( $^{75}\text{Se}$ ), ou gálio ( $^{67}\text{Ga}$ ). Radioisótopos úteis como agentes terapêuticos incluem ítrio ( $^{90}\text{Y}$ ), lutécio ( $^{177}\text{Lu}$ ), actínio ( $^{225}\text{Ac}$ ), praseodímio, astato ( $^{211}\text{At}$ ), rênio ( $^{186}\text{Re}$ ), bismuto ( $^{212}\text{Bi}$  ou  $^{213}\text{Bi}$ ), e ródio ( $^{188}\text{Rh}$ ). Radioisótopos úteis como marcadores, *por exemplo*, para uso em diagnósticos, inclui iodo ( $^{131}\text{I}$  ou  $^{125}\text{I}$ ), índio ( $^{111}\text{In}$ ), tecnécio ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ), fósforo ( $^{32}\text{P}$ ), carbono ( $^{14}\text{C}$ ), e trítio ( $^3\text{H}$ ), ou um ou mais dos isótopos terapêuticos listados acima.

[00342] A presente divulgação fornece moléculas de anticorpo radiomarcadas e métodos de marcação das mesmas. Em uma modalidade, um método de marcação de uma molécula de anticorpo é divulgado. O método inclui contatar uma molécula de anticorpo, com um agente quelante, para assim produzir um anticorpo conjugado. O anticorpo conjugado é radiomarcado com um radioisótopo, *por exemplo*,  $^{111}\text{In}$ Índio,  $^{90}\text{Y}$ Ítrio e  $^{177}\text{Lu}$ Lutécio, para assim produzir uma molécula de anticorpo marcada.

[00343] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é conjugada a

um agente terapêutico. Radioisótopos terapeuticamente ativos são divulgados aqui. Exemplos de outros agentes terapêuticos incluem, mas não estão limitados a, taxol, citocalasina B, gramicidina D, brometo de etídio, emetina, mitomicina, etoposídeo, tenoposídeo, vincristina, vinblastina, colchicina, doxorubicina, daunorubicina, di-hidróxi antracina diona, mitoxantrona, mitramicina, actinomicina D, 1-desidrotosterona, glicocorticoides, procaína, tetracaína, lidocaína, propranolol, puromicina, maitansinoides, *por exemplo*, maitansinol (*ver* , *por exemplo*, Pat. U.S. 5.208.020), CC-1065 (*ver* , *por exemplo*, Pat. U.S. 5.475.092, 5.585.499, 5.846.545) e análogos ou homólogo dos mesmos. Os agentes terapêuticos incluem, mas não estão limitados a, antimetabólitos (*por exemplo*, metotrexato, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, citarabina, 5-fluorouracil decarbazina), agentes alquilantes (*por exemplo* , mecloretamina, tioepa clorambucil, CC-1065, melfalano, carmustina (BSNU) e lomustina (CCNU), ciclotosfamida, bussulfano, dibromomanitol, estreptozotocina, mitomicina C e cis-diclorodiamina platina (II) (DDP) cisplatina), antraciclina (*por exemplo*, daunorubicina (anteriormente daunomicina) e doxorubicina), antibióticos (*por exemplo* , dactinomicina (anteriormente actinomicina), bleomicina, mitramicina e antramicina (AMC)) e agentes antimetabólicos (*por exemplo*, vincristina, vinblastina, taxol e maitansinoides).

[00344] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo anti-C5 (*por exemplo*, uma molécula de anticorpo monoespecífico, biespecífico ou multiespecífico) é covalentemente ligada, *por exemplo*, fundida, a outro parceiro, *por exemplo*, uma proteína, *por exemplo*, como uma molécula de fusão (*por exemplo*, uma proteína de fusão).

[00345] Como utilizado neste documento, uma "proteína de fusão" e "polipeptídeo de fusão" referem-se a um polipeptídeo tendo pelo menos duas porções covalentemente ligadas entre si, onde cada uma das porções é um polipeptídeo. Em uma modalidade, cada uma das porções

é um polipeptídeo que tem uma propriedade diferente. A propriedade pode ser uma propriedade biológica, tal como atividade *in vitro* ou *in vivo*. A propriedade pode também ser propriedade química ou física simples, tal como ligação a uma molécula alvo, catálise de uma reação. etc. As duas porções podem ser ligadas diretamente por uma única ligação peptídica ou através de um ligante (*por exemplo*, ligante peptídico), mas estão em fase de leitura uma com a outra.

[00346] Em um aspecto, a invenção apresenta um método para fornecer um agente de ligação ao alvo que se liga especificamente a C5 (*por exemplo*, C5 humano). Por exemplo, a molécula de ligação ao alvo é uma molécula de anticorpo. O método inclui: fornecer uma proteína alvo que compreende pelo menos uma porção de proteína não humana, sendo a porção homóloga a (*por exemplo*, pelo menos 70, 75, 80, 85, 87, 90, 92, 94, 95, 96, 97, 98% idêntica a) uma porção correspondente de uma proteína alvo humana, mas diferindo em pelo menos um aminoácido (*por exemplo*, pelo menos um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito ou nove aminoácidos); obter um agente de ligação (*por exemplo*, uma molécula de anticorpo) que se liga especificamente à proteína alvo; e avaliação da eficácia do agente de ligação na modulação de uma atividade da proteína alvo. O método pode ainda incluir administrar agente de ligação (*por exemplo*, molécula de anticorpo) ou um derivado (*por exemplo*, uma molécula de anticorpo humanizado) a um indivíduo (*por exemplo*, um indivíduo humano).

[00347] Em outro aspecto, esta divulgação fornece um método para fazer uma molécula de anticorpo aqui divulgada. O método inclui: fornecer um antígeno, *por exemplo*, C5 (*por exemplo*, C5 humano) ou um fragmento do mesmo; obter uma molécula de anticorpo que se liga especificamente ao antígeno; avaliar a eficácia da molécula de anticorpo na modulação da atividade do antígeno e / ou organismo que expressa o antígeno, *por exemplo*, C5, *por exemplo*, C5 humano. O método pode

ainda incluir administrar a molécula de anticorpo, incluindo um derivado da mesma (*por exemplo*, uma molécula de anticorpo humanizado) a um indivíduo, *por exemplo*, um humano.

[00348] Esta divulgação fornece uma molécula de ácido nucleico isolada que codifica a molécula de anticorpo acima, vetores e células hospedeiras da mesma. A molécula de ácido nucleico inclui, mas não está limitada a, RNA, DNA genômico e cDNA.

[00349] As sequências de aminoácidos e de nucleotídeos de moléculas de anticorpo exemplificativas são descritas nas **Tabelas 1-5**.

**Tabela 1.** Sequências de aminoácidos de regiões variáveis da cadeia pesada (VHs) e regiões variáveis da cadeia leve (VLs) de moléculas de anticorpo exemplificativas

Anticorpo	Cadeia	Sequência de aminoácidos	SEQ ID NO	Chothia CDR		SEQ ID NO	Kabat CDR		SEQ ID NO
ATG-001	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGYIFTNYWMQWVRQAPGQGL EWMGEILPGTGSTEYAQKFQGRV TMTRDTSISTVYMEVRRLRSDDT AVYYCARYFFGSTPNWYFDVWG QGTLTVSS	1	HCDR1	GYIFTNY	19	HCDR1	NYWMQ	54
				HCDR2	LPGTGS	28	HCDR2	EILPGTGSTEYAQKFQG	59
				HCDR3	YFFGSTPNWY FDV	35	HCDR3	YFFGSTPNWYFDV	66
	VL	EIVMTQSPSSLSASVGRVTITCG ATENIYGALNWWYQHEPGKAPKLLI YGASNLADGVTSRFSGSGSGTDF TLTISTLQPEDFATYYCQNVLNTP LSFGGGTKVDIK	10	LCDR1	GATENIYGALN	38	LCDR1	GATENIYGALN	71
				LCDR2	GASNLAD	43	LCDR2	GASNLAD	76
				LCDR3	QNVLNTPLS	48	LCDR3	QNVLNTPLS	81
ATG-002	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGYIFTDFYMQWVRQAPGQGL EWMGEILPGTGSTEYAQKFQGRV TMTRDTSISTVYMEVRRLRSDDT AVYYCARYFFGSTPNWYFDVWG QGTLTVSS	2	HCDR1	GYIFTDFY	20	HCDR1	DFYMQ	55
				HCDR2	LPGTGS	28	HCDR2	EILPGTGSTEYAQKFQG	59
				HCDR3	YFFGSTPNWY FDV	35	HCDR3	YFFGSTPNWYFDV	66
	VL	EIVMTQSPSSLSASVGRVTITCG ATENIYGALNWWYQHEPGKAPKLLI YGASNLADGVTSRFSGSGSGTDF TLTISTLQPEDFATYYCQNVLNTP LSFGGGTKVDIK	10	LCDR1	GATENIYGALN	38	LCDR1	GATENIYGALN	71
				LCDR2	GASNLAD	43	LCDR2	GASNLAD	76
				LCDR3	QNVLNTPLS	48	LCDR3	QNVLNTPLS	81

ATG-003	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGHIFTNYWMQWVRQAPGQGL EWMGEILPGTGHTHEYAQKFQGR VTMTRDTSISTVYMEVRRRLRSDD TAVYYCARYFFGSTPNWYFDVW QGGLTVTVSS	3	HCDR1	GHIFTNY	21	HCDR1	NYWMQ	54
				HCDR2	LPGTGH	29	HCDR2	EILPGTGHTHEYAQKFQG	60
				HCDR3	YFFGSTPNWY FDV	35	HCDR3	YFFGSTPNWYFDV	66
	VL	EIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCG ATENIYGALNWXQHEPGKAPKLLI YGASNLADGVTSRFSGSGSGTDF TLTISTLQPEDFATYYCQNVLNTP LSFGGGTKVDIK	10	LCDR1	GATENIYGALN	38	LCDR1	GATENIYGALN	71
				LCDR2	GASNLAD	43	LCDR2	GASNLAD	76
				LCDR3	QNVLNTPLS	48	LCDR3	QNVLNTPLS	81
ATG-004	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGHIFTDFYMQWVRQAPGQGL EWMGEILPGTGHTHEYAQKFQGR VTMTRDTSISTVYMEVRRRLRSDD TAVYYCARYFFGSTPNWYFDVW QGGLTVTVSS	4	HCDR1	GHIFTDFY	22	HCDR1	DFYMQ	55
				HCDR2	LPGTGH	29	HCDR2	EILPGTGHTHEYAQKFQG	60
				HCDR3	YFFGSTPNWY FDV	35	HCDR3	YFFGSTPNWYFDV	66
	VL	EIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCG ATENIYGALNWXQHEPGKAPKLLI YGASNLADGVTSRFSGSGSGTDF TLTISTLQPEDFATYYCQNVLNTP LSFGGGTKVDIK	10	LCDR1	GATENIYGALN	38	LCDR1	GATENIYGALN	71
				LCDR2	GASNLAD	43	LCDR2	GASNLAD	76
				LCDR3	QNVLNTPLS	48	LCDR3	QNVLNTPLS	81
ATG-005	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGYIFTNYWMQWVRQAPGQGL EWMGEILPGTGSTEY AQKFQGRV TMRDTSISTVYMEVRRRLRSDDT AVYYCARYFFGSTPNWYFDVWG QGGLTVTVSS	1	HCDR1	GYIFTNY	19	HCDR1	NYWMQ	54
				HCDR2	LPGTGS	28	HCDR2	EILPGTGSTEY AQKFQG	59
				HCDR3	YFFGSTPNWY FDV	35	HCDR3	YFFGSTPNWYFDV	66

	VL	EIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCG ATENIYGALNWWYQHEPGKAPKLLI YGASNRYTGVTSRFSGSGSGTDF TLTISTLQPEDFATYYCQQVLNTP VSFGGGTKVDIK	11	LCDR1	GATENIYGALN	38	LCDR1	GATENIYGALN	71
				LCDR2	GASNRYT	44	LCDR2	GASNRYT	77
				LCDR3	QQVLNTPVS	49	LCDR3	QQVLNTPVS	82
ATG-006	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGYIFTDFYMQWVRQAPGQGL EWMGEILPGTGSTEYAQKFQGRV TMTTRDTSISTVYMEVRRRLRSDDT AVYYCARYFFGSTPNWYFDVWG QGTLTVSS	2	HCDR1	GYIFTDFY	20	HCDR1	DFYMQ	55
				HCDR2	LPGTGS	28	HCDR2	EILPGTGSTEYAQKFQGG	59
				HCDR3	YFFGSTPNWY FDV	35	HCDR3	YFFGSTPNWYFDV	66
	VL	EIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCG ATENIYGALNWWYQHEPGKAPKLLI YGASNRYTGVTSRFSGSGSGTDF TLTISTLQPEDFATYYCQQVLNTP VSFGGGTKVDIK	11	LCDR1	GATENIYGALN	38	LCDR1	GATENIYGALN	71
				LCDR2	GASNRYT	44	LCDR2	GASNRYT	77
				LCDR3	QQVLNTPVS	49	LCDR3	QQVLNTPVS	82
ATG-007	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGHIFTNYWMQWVRQAPGQGL EWMGEILPGTGHTTEYAQKFQGR VTMTRDTSISTVYMEVRRRLRSDD TAVYYCARYFFGSTPNWYFDVW GGTLTVSS	3	HCDR1	GHIFTNY	21	HCDR1	NYWMQ	54
				HCDR2	LPGTGH	29	HCDR2	EILPGTGHTTEYAQKFQGG	60
				HCDR3	YFFGSTPNWY FDV	35	HCDR3	YFFGSTPNWYFDV	66
	VL	EIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCG ATENIYGALNWWYQHEPGKAPKLLI YGASNRYTGVTSRFSGSGSGTDF TLTISTLQPEDFATYYCQQVLNTP VSFGGGTKVDIK	11	LCDR1	GATENIYGALN	38	LCDR1	GATENIYGALN	71
				LCDR2	GASNRYT	44	LCDR2	GASNRYT	77
				LCDR3	QQVLNTPVS	49	LCDR3	QQVLNTPVS	82

ATG-008	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGHIFTDFYMQWVRQAPGQGL EWMGEILPGTGHTHEYAQKFQGR VTMTRDTSISTVYMEVRRLRSD TAVYYCARYFFGSTPNWYFDVW GQGLTVTVSS	4	HCDR1	GHIFTDFY	22	HCDR1	DFYMQ	55
				HCDR2	LPGTGH	29	HCDR2	EILPGTGHTHEYAQKFQG	60
				HCDR3	YFFGSTPNWY FDV	35	HCDR3	YFFGSTPNWYFDV	66
	VL	EIVMTQSPSSLSASVGDRTITCG ATENIYGALNWYQHEPGKAPKLLI YGASNRYTGVTSRFSGSGSGTDF TLTISTLQPEDFATYYCQQVLNTP VSFGGGTKVDIK	11	LCDR1	GATENIYGALN	38	LCDR1	GATENIYGALN	71
				LCDR2	GASNRYT	44	LCDR2	GASNRYT	77
				LCDR3	QQVLNTPVS	49	LCDR3	QQVLNTPVS	82
ATG-012	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGHIFTDFYMQWVRQAPGQGL EWMGEILPGTGHTHEYAQKFQGR VTMTRDTSISTVYMEVRRLRSD TAVYYCARYFFGSTPNWYFDVW GQGLTVTVSS	4	HCDR1	GHIFTDFY	22	HCDR1	DFYMQ	55
				HCDR2	LPGTGH	29	HCDR2	EILPGTGHTHEYAQKFQG	60
				HCDR3	YFFGSTPNWY FDV	35	HCDR3	YFFGSTPNWYFDV	66
	VL	EIVMTQSPSSLSASVGDRTITCG ATENIYGALNWYQHEPGKAPKLLI YGASNRYTGVTSRFSGSGSGTDF TLTISTLQPEDFATYYCQQVLNTP VSFGGGTKVDIK	11	LCDR1	GATENIYGALN	38	LCDR1	GATENIYGALN	71
				LCDR2	GASNRYT	44	LCDR2	GASNRYT	77
				LCDR3	QQVLNTPVS	49	LCDR3	QQVLNTPVS	82
ATG-013	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCK ASGYIFTDFYMQWVRQAPGQGL EWMGEILPGTGSTEY AQKFQGRV TMRDTSISTVYMEVRRLRSDDT AVYYCARYFFGSTPNWYFDVWG QGLTVTVSS	2	HCDR1	GYIFTDFY	20	HCDR1	DFYMQ	55
				HCDR2	LPGTGS	28	HCDR2	EILPGTGSTEY AQKFQG	59
				HCDR3	YFFGSTPNWY FDV	35	HCDR3	YFFGSTPNWYFDV	66



	VL	EIVMTQSPSSLSASVGDRTITCG ATENIYGALN WYQHEPGKAPKLLI YGASNRYTGVTSRFSGSGSGTDF TLTISTLQPEDFATYYCQVLNTP VSFSGGKVDIK	11	LCDR1	GATENIYGALN	38	LCDR1	GATENIYGALN	71
				LCDR2	GASNRYT	44	LCDR2	GASNRYT	77
				LCDR3	QQVLNTPVS	49	LCDR3	QQVLNTPVS	82

**Tabela 2.** Lista de sequências VH e VL exemplificativas

<b>Descrição</b>	<b>SEQ ID NO:</b>	<b>Sequência de aminoácidos</b>
VH-3	1	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYIFTNYWMQWVRQAPGQGLEWMGEILPGTGSTEYAQKFQ GRVTMTRDTSISTVYMEVRRLRSDDTAVYYCARYFFGSTPNWYFDVWGQGTLVTVSS
VH-4	2	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYIFTDFYMQWVRQAPGQGLEWMGEILPGTGSTEYAQKFQ GRVTMTRDTSISTVYMEVRRLRSDDTAVYYCARYFFGSTPNWYFDVWGQGTLVTVSS
VH-5	3	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGHIFTNYWMQWVRQAPGQGLEWMGEILPGTGHTEYAQKFQ GRVTMTRDTSISTVYMEVRRLRSDDTAVYYCARYFFGSTPNWYFDVWGQGTLVTVSS
VH-6	4	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGHIFTDFYMQWVRQAPGQGLEWMGEILPGTGHTEYAQKFQ GRVTMTRDTSISTVYMEVRRLRSDDTAVYYCARYFFGSTPNWYFDVWGQGTLVTVSS
VH-7	5	QVKLLEQSGAEVKKPGASVKVSCASGYIFSNYWIQWVRQAPGQRLEWMGEILAGSGSTEYSQKFR GRVTFTRDTSATTAYMGLSSLRPEDTAVYYCARYYFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS
VH-8	6	QVKLLEQSGAEVKKPGASVKVSCASGFIFSNYWIQWVRQAPGQRLEWMGEVLPGSGSTEYSQKFR GRVTMTRDTSATTAYMGLSSLRPEDTAVYYCARYYFGSSPNWYFDVWGQGTLVTVSS
VH-9	7	QVKLLEQSGAEVKKPGASVKVSCASGYIFTSYWIQWVRQAPGQRLEWMGEILPGDGSTEYSQKFR GRVTMTRDTSATTAYMGLSSLRPEDTAVYYCARYFFGSSPNWAMDYWGQGTLVTVSS
VH-10	8	QVKLLEQSGAEVKKPGASVKVSCASGYIFTSYWIQWVRQAPGQRLEWMGEILPTNGSTEYSQKFR GRVTMTRDTSATTAYMGLSSLRPEDTAVYYCARYFFGSSPNWAMDYWGQGTLVTVSS
VH-11	9	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTGNMHWVRQAPGQGLEVMGWINPKSGDTNYAQKF QGRVTMTRDTSISTVYMEVRRLRSDDTAVYYCATGWGMDVWGQGTLVTVSS
VL-12	10	EIVMTQSPSSLSASVGDRTITCGATENIYGALNWIYQHEPGKAPKLLIYGASNLADGVTSRFGSGSG TDFTLTISTLQPEDFATYYCQVNLNTPVLSFGGGTKVDIK
VL-13	11	EIVMTQSPSSLSASVGDRTITCGATENIYGALNWIYQHEPGKAPKLLIYGASNRYTGVTSRFGSGSG TDFTLTISTLQPEDFATYYCQVNLNTPVLSFGGGTKVDIK

VL-14	12	ELVMTQSPSSLSASVGDRVNIACRASEGIYGALAWYQQKPGKAPRLLIYDASNLESGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFAIYYCQQVLNTPFTFGGGTKVEIK
VL-15	13	ELQMTQSPSSLSASVGDRVNIACRASESIYGALNWWYQQKPGKAPRLLIYDASNLESGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFAIYYCQNVLSTPWTFGGGGTKVEIK
VL-16	14	ELQMTQSPSSLSASVGDRVNIACGASENIYGALHWYQQKPGKAPRLLIYGASTRESGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFAIYYCQNVLNTPTYTFGGGGTKVEIK
VL-17	15	DIVMTQSPSSLSASVGDRVITICRASQNNINYLHWYQHEPGKAPKLLIYAASNLQGGVTSRFSGSGSG TDFTLTISTLQPEDFATYYYCLQTHAYPLTFGGGGTKVDIK

**Tabela 3.** Lista de sequências exemplificativas de Chothia CDR

<b>Descrição</b>	<b>SEQ ID NO:</b>	<b>Sequência aminoácidos</b>	<b>de</b>
Sequências HCDR1	16	GYIFSNY	
	17	GFIFSNY	
	18	GYIFTSY	
	19	GYIFTNY	
	20	GYIFTDFY	
	21	GHIFTNY	
	22	GHIFTDFY	
	23	GYTFTGNY	
Sequências HCDR2	24	LAGSGS	
	25	LPGSGS	
	26	LPGDGS	
	27	LPTNGS	
	28	LPGTGS	
	29	LPGTGH	
	30	NPKSGD	
Sequências HCDR3	31	YFPGSSPNWEFDY	
	32	YYFGSSPNWYFDV	
	33	GSSPNWAMDY	
	34	YFFGSSPNWAMDY	
	35	YFFGSTPNWYFDV	
	36	GWWGMDV	
Sequências LCDR1	37	RASQNINNYLH	
	38	GATENIYGALN	
	39	RASESIYGALN	
	40	GASENIYGALH	
	41	RASEGIYGALA	
Sequências LCDR2	42	AASNLQG	
	43	GASNLAD	
	44	GASNRYT	
	45	DASNLES	
	46	GASTRES	
Sequências	47	LQTHAYPLT	

LCDR3	48	QNVLNTPLS
	49	QQVLNTPVS
	50	QNVLSTPWT
	51	QNVLNTPYT
	52	QQVLNTPLT

**Tabela 4.** Lista de sequências exemplificativas de Kabat CDR

<b>Descrição</b>	<b>SEQ ID NO:</b>	<b>Sequência de aminoácidos</b>
Sequências HCDR1	54	NYWMQ
	55	DFYMQ
	56	NYWIQ
	57	SYWIQ
	58	GNYMH
Sequências HCDR2	59	EILPGTGSTEYAQKFQG
	60	EILPGTGHTEYAQKFQG
	61	EILAGSGSTEYSQKFRG
	62	EVLPGSGSTEYSQKFRG
	63	EILPGDGSTEYSQKFRG
	64	EILPTNGSTEYSQKFRG
	65	WINPKSGDTNYAQKFQG
Sequências HCDR3	66	YFFGSTPNWYFDV
	67	YFGSSPNWEFDY
	68	YYFGSSPNWYFDV
	69	YFFGSSPNWAMDY
	70	GW-----WGMDV
Sequências LCDR1	71	GATENIYGALN
	72	RASEGIYGALA
	73	RASESIYGALN
	74	GASENIYGALH
	75	RASQNINNYLH
Sequências LCDR2	76	GASNLAD
	77	GASNRYT
	78	DASNLES
	79	GASTRES

	80	AASNLQG
Sequências LCDR3	81	QNVLNTPLS
	82	QQVLNTPVS
	83	QQVLNTPLT
	84	QNVLSTPWT
	85	QNVLNTPYT
	86	LQTHAYPLT

**Tabela 5.** Sequências de nucleotídeos de regiões variáveis da cadeia pesada (VHs) e regiões variáveis da cadeia leve (VLs) de moléculas de anticorpo exemplificativas

<b>Anticorpo</b>	<b>Cadeia</b>	<b>Sequência de nucleotídeos</b>	<b>SEQ ID NO</b>
ATG-001	VH	caggtgcagctggtgcagagcggcgcggaagtgaaaaaccgggcgcgagcgtgaaagtg agctgcaaagcgagcggctatattttaccaactattggatgcagtgggtgcgccaggcg ccgggccaggcctggaatggatgggcgaaattctgccgggcaccggcagcaccgaatat gcgcagaaatttcagggccgctgacatgaccgcgataccagcattagcaccgtgat atggaagtgcgccgctgcgcagcgtgataccgcggtgtattattgcgcgctatttt ttggcagcaccgccgaactggtattttgatgtgtggggccagggcaccctggtgaccgtg agcagc	100
	VL	gaaattgtgatgaccagagcccagcagcctgagcgcgagcgtgggcatcgctgacc attacctgcccgcgaccgaaaacatttatggcgcgctgaactggtatcagcatgaaccg ggcaaagcggcgaactgctgatttatggcgcgagcaacctggcggatggcgtgaccagc cgcttagcggcagcggcagcggcaccgattttaccctgaccattagcaccctgcagccg gaagattttgcgacctattatgccagaacgtgctgaacaccccgctgagctttggcggc ggcaccaaagtggatattaa	101
ATG-002	VH	caggtgcagctggtgcagagcggcgcggaagtgaaaaaccgggcgcgagcgtgaaagtg agctgcaaagcgagcggctatattttaccgattttatagcagtgggtgcgccaggcg ccgggccaggcctggaatggatgggcgaaattctgccgggcaccggcagcaccgaatat gcgcagaaatttcagggccgctgacatgaccgcgataccagcattagcaccgtgat atggaagtgcgccgctgcgcagcgtgataccgcggtgtattattgcgcgctatttt ttggcagcaccgccgaactggtattttgatgtgtggggccagggcaccctggtgaccgtg agcagc	102

	VL	gaaattgtagatgaccagagcccagcagcctgagcgcgagcgtgggcgatcgcgtgacc attacctgcgccgagaccgaaaacatttatggcgcgctgaactggtatcagcatgaaccg ggcaaagcgccgaaactgctgatttatggcgcgagcaacctggcggatggcgtgaccagc cgcttagcggcagcggcagcggcaccgattttaccctgaccattagcaccctgcagccg gaagattttgcgacctattattgccagaacgtgctgaacaccccgctgagctttggcggc ggcaccaaagtggatattaa	103
ATG-003	VH	caggtgcagctggtgcagagcggcgcggaagtgaaaaaccggcgagcgtgaaagtg agctgcaaagcgagcggccatattttaccaactattggatgcagtgggtgcgccaggcg ccgggccaggcctggaatggatgggcaaattctgccggcaccggccataccgaatat gcgcagaaatttcagggccgctgaccatgaccgcgataccagcattagcaccgtgat atggaagtgcgccgctgcgcagcgtgataccgcggtgtattattgcgcgctatttt ttggcagcaccgcaactggtattttgatgtgtgggcccaggccaccctggtgaccgtg agcagc	104
	VL	gaaattgtagatgaccagagcccagcagcctgagcgcgagcgtgggcgatcgcgtgacc attacctgcgccgagaccgaaaacatttatggcgcgctgaactggtatcagcatgaaccg ggcaaagcgccgaaactgctgatttatggcgcgagcaacctggcggatggcgtgaccagc cgcttagcggcagcggcagcggcaccgattttaccctgaccattagcaccctgcagccg gaagattttgcgacctattattgccagaacgtgctgaacaccccgctgagctttggcggc ggcaccaaagtggatattaa	105
ATG-004	VH	caggtgcagctggtgcagagcggcgcggaagtgaaaaaccggcgagcgtgaaagtg agctgcaaagcgagcggccatattttaccgattttatgcagtgggtgcgccaggcg ccgggccaggcctggaatggatgggcaaattctgccggcaccggccataccgaatat gcgcagaaatttcagggccgctgaccatgaccgcgataccagcattagcaccgtgat atggaagtgcgccgctgcgcagcgtgataccgcggtgtattattgcgcgctatttt	106



		tttggcagcacccccgaactggtatTTTgatgtgtggggccagggcaccctggtgaccgtg agcagc	
	VL	gaaattgtgatgaccagagcccgagcagcctgagcgcgagcgtgggcgatcgcgtgacc attacctgcggcgcgaccgaaaacatttatggcgcgctgaactggtatcagcatgaaccg ggcaaagcgcggaaactgctgatttatggcgcgagcaacctggcggatggcgtgaccagc cgctttagcggcagcggcagcggcaccgattttaccctgaccattagcaccctgcagccg gaagattttgcgacctattattgccagaacgtgctgaacacccccgctgagctttggcggc ggcaccaaagtggatattaaa	107
ATG-005	VH	caggtgcagctggtgcagagcggcgcggaagtgaaaaaccgggcgcgagcgtgaaagtg agctgcaaagcgcgagcggctatTTTTaccactattggatgcagtgggtgcgccagggc ccgggccagggcctggaatggatgggcgaaattctgccgggcaccggcagcaccgaatat gcgcagaaaatttcagggccgcgtgaccatgaccgcgataccagcattagcaccgtgat atggaagtgcgccgctgcgcagcgtgataccgcgggtgtattattgcgcgcgctatTTT tttggcagcacccccgaactggtatTTTgatgtgtggggccagggcaccctggtgaccgtg agcagc	108
	VL	gaaattgtgatgaccagagcccgagcagcctgagcgcgagcgtgggcgatcgcgtgacc attacctgcggcgcgaccgaaaacatttatggcgcgctgaactggtatcagcatgaaccg ggcaaagcgcggaaactgctgatttatggcgcgagcaaccgctataaccggcgtgaccagc cgctttagcggcagcggcagcggcaccgattttaccctgaccattagcaccctgcagccg gaagattttgcgacctattattgccagcaggtgctgaacacccccggtgagctttggcggc ggcaccaaagtggatattaaa	109
ATG-006	VH	caggtgcagctggtgcagagcggcgcggaagtgaaaaaccgggcgcgagcgtgaaagtg agctgcaaagcgcgagcggctatTTTTaccgattttatgcagtgggtgcgccagggc ccgggccagggcctggaatggatgggcgaaattctgccgggcaccggcagcaccgaatat gcgcagaaaatttcagggccgcgtgaccatgaccgcgataccagcattagcaccgtgat	110

		atggaagtgcgccgctgcgagcgatgataccgcggtgtattattgcgcgctat tttggcagcaccggaactggtatggtggtggtggccagggcaccctggtgaccgtg agcagc	
	VL	gaaattgtgatgaccagagcccagcagcctgagcgcgagcgtgggcgatcgcgtgacc attacctgcgccgagaccgaaaacatttatggcgcgctgaactggtatcagcatgaaccg ggcaaagcgccgaaactgctgattatggcgcgagcaaccgctataccggcgtgaccagc cgcttagcggcagcggcagcggcaccgattttaccctgaccattagcaccctgcagccg gaagattttgcgacctattatgccagcaggtgctgaacaccccggtgagctttggcggc ggcaccaaagtggatattaa	111
ATG-007	VH	caggtgcagctggtgagagcggcgcggaagtgaaaaaccgggcgagcgtgaaagt agctgcaaagcgagcggccatattttaccaactattggtgagtggtgcccagggc ccgggcccaggcctggaatggatgggcgaaattctgccggcaccggccataccgaat gcgagaaattcagggccgctgaccatgaccgcgataccagcattagcaccgtgat atggaagtgcgccgctgcgagcgatgataccgcggtgtattattgcgcgctat tttggcagcaccggaactggtatggtggtggtggccagggcaccctggtgaccgtg agcagc	112
	VL	gaaattgtgatgaccagagcccagcagcctgagcgcgagcgtgggcgatcgcgtgacc attacctgcgccgagaccgaaaacatttatggcgcgctgaactggtatcagcatgaaccg ggcaaagcgccgaaactgctgattatggcgcgagcaaccgctataccggcgtgaccagc cgcttagcggcagcggcagcggcaccgattttaccctgaccattagcaccctgcagccg gaagattttgcgacctattatgccagcaggtgctgaacaccccggtgagctttggcggc ggcaccaaagtggatattaa	113
ATG-008	VH	caggtgcagctggtgagagcggcgcggaagtgaaaaaccgggcgagcgtgaaagt agctgcaaagcgagcggccatattttaccgattttatgagtggtgcccagggc ccgggcccaggcctggaatggatgggcgaaattctgccggcaccggccataccgaat	114

		gcgcagaaatttcagggccgctgacatgacccgcgataccagcattagcaccgtgat atggaagtgcgccgctgcgcagcgatgataccgcggtgtattattgcgcgctat ttggcagcaccggaactggtatggtgatgtgtggggccagggcaccctggtgaccgtg agcagc	
	VL	gaaattgatgaccagagcccagcagcctgagcgcgagcgtggcgatcgcgtagc attacctgcggcgcgaccgaaaacattatggcgcgctgaactggtatcagcatgaaccg ggcaaagcgccgaaactgctgattatggcgcgagcaaccgctataccggcgtgaccagc cgcttagcggcagcggcagcggcaccgattttaccctgaccattagcaccctgcagccg gaagatttgcgacctattatgccagcaggtgctgaacaccccggtgagcttggcggc ggcaccaaagtggatattaa	115

[00350] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma, duas ou três CDRs da região VH de uma molécula de anticorpo aqui descrita, *por exemplo*, na **Tabela 1** (*por exemplo*, qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013), usando as definições de Kabat ou Chothia de CDRs. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma, duas ou três CDRs da região VL de uma molécula de anticorpo aqui descrita, *por exemplo*, na **Tabela 1** (*por exemplo*, qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013), usando as definições de Kabat ou Chothia de CDRs. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma ou mais (*por exemplo*, duas ou três) CDRs da região VH e / ou uma ou mais (*por exemplo*, duas ou três) CDRs da região VL de uma molécula de anticorpo aqui descrita, *por exemplo*, na **Tabela 1** (*por exemplo*, qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013 ), usando as definições de Kabat ou Chothia de CDRs.

[00351] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma, duas ou três CDRs VH descritas na **Tabela 1**. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma, duas ou três CDRs VL descritas na **Tabela 1**. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma ou mais (*por exemplo*, duas ou três) CDRs VH e / ou um ou mais (*por exemplo*, duas ou três) VL CDRs descritas na **Tabela 1**.

[00352] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma, duas, três ou quatro estruturas da região VH de uma molécula de anticorpo descrita na **Tabela 1** (*por exemplo*, qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013). Em uma

modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma, duas, três ou quatro estruturas da região VL de uma molécula de anticorpo descrita na **Tabela 1** (*por exemplo*, qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013). Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma ou mais (*por exemplo*, duas, três ou quatro) estruturas da região VH e / ou uma ou mais (*por exemplo*, duas, três ou quatro) estruturas da região VL de um anticorpo molécula descrita na **Tabela 1** (*por exemplo*, qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013).

[00353] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região variável da cadeia pesada de uma molécula de anticorpo aqui descrita, *por exemplo*, na **Tabela 1** (*por exemplo*, qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013). Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região variável da cadeia leve de uma molécula de anticorpo aqui descrita, *por exemplo*, na **Tabela 1** (*por exemplo*, qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013). Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região variável da cadeia pesada e uma região variável da cadeia leve de uma molécula de anticorpo aqui descrita, *por exemplo*, na **Tabela 1** (*por exemplo*, qualquer um dos anticorpos monoclonais ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013).

[00354] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região variável da cadeia pesada possuindo uma sequência de aminoácidos descrita na **Tabela 1**, ou uma sequência de aminoácidos

substancialmente idêntica à mesma. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região variável da cadeia leve tendo uma sequência de aminoácidos descrita na **Tabela 1**, ou uma sequência de aminoácidos substancialmente idêntica à mesma. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região variável da cadeia pesada tendo uma sequência de aminoácidos descrita na **Tabela 1** (ou uma sequência de aminoácidos substancialmente idêntica à mesma) e uma região variável da cadeia leve tendo uma sequência de aminoácidos descrita na **Tabela 1** (ou uma sequência de aminoácidos substancialmente idêntica à mesma).

[00355] Sequências de aminoácidos VH e VL exemplificativas também são descritas na **Tabela 2**. Sequências de aminoácidos CDR exemplificativas de Chothia e Kabat também são descritas nas **Tabelas 3-4**, respectivamente.

[00356] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região variável da cadeia pesada codificada por uma sequência de nucleotídeos descrita na **Tabela 5**, ou uma sequência de nucleotídeos substancialmente idêntica à mesma. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região variável da cadeia leve codificada por uma sequência de nucleotídeos descrita na **Tabela 5**, ou uma sequência de nucleotídeos substancialmente idêntica à mesma. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região variável da cadeia pesada codificada por uma sequência de nucleotídeos descrita na **Tabela 5** (ou uma sequência de nucleotídeos substancialmente idêntica à mesma) e uma região variável da cadeia leve codificada por uma sequência de nucleotídeos descrita na **Tabela 5** (ou uma sequência de nucleotídeo substancialmente idêntica à mesma).

[00357] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende ainda uma região constante da cadeia pesada. Em uma modalidade, a

região constante da cadeia pesada é uma região constante de IgG1 ou uma porção funcional da mesma. Em outra modalidade, a região constante da cadeia pesada é uma região constante de IgG2 ou uma porção funcional da mesma. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende ainda uma região constante da cadeia leve. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende ainda uma região constante da cadeia pesada. Em uma modalidade, a região constante da cadeia pesada é uma região constante de IgG3 ou uma porção funcional da mesma. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende ainda uma região constante da cadeia pesada. Em uma modalidade, a região constante da cadeia pesada é uma região constante de IgG4 ou uma porção funcional da mesma. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo tem uma região constante quimérica que compreende os isótipos IgG2, IgG3 e / ou IgG4. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende ainda uma região constante da cadeia pesada e uma região constante da cadeia leve. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região constante da cadeia pesada, uma região constante da cadeia leve e regiões variáveis da cadeia pesada e leve de uma molécula de anticorpo descrita na **Tabela 1**. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma região constante da cadeia pesada, uma região constante da cadeia leve e regiões variáveis que compreendem uma, duas, três, quatro, cinco ou seis CDRs de uma molécula de anticorpo descrita na **Tabela 1**.

[00358] As regiões constantes da cadeia pesada e leve exemplificativas são descritas abaixo.

Constante pesada >IgG2/4 (IgG2/4)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT  
SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKV  
DKTVERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV

VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV  
 LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ  
 EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS  
 GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK  
 (SEQ ID NO: 116)

Constante pesada >IgG2/4 com substituições de Met-252-Tyr, Ser-254-  
 Thr e Thr-256-Glu (IgG2/4-YTE)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT  
 SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKV  
 DKTVERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLYITREPEVTCV  
 VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV  
 LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ  
 EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS  
 GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLGK  
 (SEQ ID NO: 117)

Constante pesada >IgG2/4 com substituições Met-429-Leu e Asn-435-  
 Ser (IgG2/4-LS)

ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT  
 SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSNFGTQTYTCNVDHKPSNTKV  
 DKTVERKCCVECPAPPVAGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV  
 VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTV  
 LHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ  
 EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDS  
 GSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVLHEALHSHYTQKSLSLGLGK  
 (SEQ ID NO: 118)

Constante pesada de >IgG1 (IgG1)

ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALT  
 SGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKV  
 DKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE  
 VTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS



VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTL  
 PPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVVL  
 DSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSL  
 PGK (SEQ ID NO: 119)

>constante leve

RTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNAL  
 QSGNSQESVTEQDSKDSSTLSKADYEEKHKVYACEVTHQG  
 LSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 120)

[00359] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma ou mais (*por exemplo*, todas) das CDRs de ATG-004 ou ATG-008 e uma região constante da cadeia pesada quimérica de IgG2 / 4 humana com substituições Met-429-Leu e/ou Asn-435-Ser conforme descrito aqui. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma ou mais (*por exemplo*, todas) das CDRs de ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013 e uma região constante de IgG1 humana como aqui descrito.

[00360] Em algumas modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma região variável da cadeia pesada (VH) e uma região variável da cadeia leve (VL), em que a VH compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3),

em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes:

(i) um HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos:

$$GX_1X_2FX_3X_4X_5Y,$$

em que:  $X_1$  é Y, F, ou H;

$X_2$  é I ou T;

$X_3$  é S ou T;

$X_4$  é N, S, D, ou G; e

$X_5$  é F, N, ou ausente

(SEQ ID NO: 87);

(ii) uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos:

$X_1X_2X_3X_4GX_5$ ,

em que:  $X_1$  é L ou N;  
 $X_2$  é A ou P;  
 $X_3$  é G, T, ou K;  
 $X_4$  é S, D, N, T, ou S; e  
 $X_5$  é S, H, ou D

(SEQ ID NO: 88);

(iii) uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos:

$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}$ ,

em que:  $X_1$  é Y ou G;  
 $X_2$  é P, Y, S, F, ou W;  
 $X_3$  é F, S ou W;  
 $X_4$  é G ou P;  
 $X_5$  é S, N, ou M;  
 $X_6$  é S, W, T, ou D;  
 $X_7$  é P, A, ou V;  
 $X_8$  é N, M, ou ausente;  
 $X_9$  é W, D, ou ausente;  
 $X_{10}$  é E, Y, A, ou ausente;  
 $X_{11}$  é F, M, ou ausente;  
 $X_{12}$  é D ou ausente; e  
 $X_{13}$  é Y, V ou ausente

(SEQ ID NO: 89); e

em que a VL compreende uma, duas ou todas as seguintes:

(iv) uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos:

$X_1AX_2X_3X_4IX_5X_6X_7LX_8$ ,

em que:  $X_1$  é R ou G;

$X_2$  é S ou T;

$X_3$  é Q ou E;

$X_4$  é N, S, ou G;

$X_5$  é N ou Y;

$X_6$  é N ou G;

$X_7$  é Y ou A; e

$X_8$  é H, N, ou A

(SEQ ID NO: 90);

(v) uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos:

$X_1ASX_2X_3X_4X_5$ ,

em que:  $X_1$  é A, G, ou D;

$X_2$  é N ou T;

$X_3$  é L ou R;

$X_4$  é Q, A, Y, ou E; ou

$X_5$  é G, D, T, ou S

(SEQ ID NO: 91); e

(vi) uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos:

$X_1X_2X_3X_4X_5X_6PX_7X_8$ ,

em que:  $X_1$  é L ou Q;

$X_2$  é Q ou N;

$X_3$  é T ou V;

$X_4$  é H ou L;

$X_5$  é A, N, ou S;

$X_6$  é Y ou T;

$X_7$  é L, V, W ou Y; ou

$X_8$  é T ou S

(SEQ ID NO: 92).

[00361] Em uma modalidade, a VH compreende uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos:

GX<sub>1</sub>X<sub>2</sub>FX<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>Y (SEQ ID NO: 87), que não tem um, dois, três, quatro ou todos os seguintes: X<sub>1</sub> é Y, X<sub>2</sub> é I, X<sub>3</sub> é S, X<sub>4</sub> é S, ou X<sub>5</sub> é N. Em uma modalidade, X<sub>1</sub> não é Y. Em uma modalidade, X<sub>2</sub> não é I. Em uma modalidade, X<sub>3</sub> não é S. Em uma modalidade, X<sub>4</sub> não é S. Em uma modalidade, X<sub>5</sub> não é N. Em uma modalidade, a HCDR1 não compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 16.

[00362] Em uma modalidade, a VH compreende uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos:

X<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>GX<sub>5</sub> (SEQ ID NO: 88), que não tem um, dois, três, quatro ou todos os seguintes: X<sub>1</sub> é L, X<sub>2</sub> é P, X<sub>3</sub> é G, X<sub>4</sub> é S, ou X<sub>5</sub> é S. Em uma modalidade, X<sub>1</sub> não é L. Em uma modalidade, X<sub>2</sub> não é P. Em uma modalidade, X<sub>3</sub> não é G. Em uma modalidade, X<sub>4</sub> não é S. Em uma modalidade, X<sub>5</sub> não é S. Em uma modalidade, a HCDR1 não compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 56.

[00363] Em uma modalidade, a VH compreende uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos:

X<sub>1</sub>X<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>X<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub>X<sub>8</sub>X<sub>9</sub>X<sub>10</sub>X<sub>11</sub>X<sub>12</sub>X<sub>13</sub> (SEQ ID NO: 89), que não tem um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove, dez, onze, doze ou todos os seguintes: X<sub>1</sub> é Y, X<sub>2</sub> é F, X<sub>3</sub> é F, X<sub>4</sub> é G, X<sub>5</sub> é S, X<sub>6</sub> é S, X<sub>7</sub> é P, X<sub>8</sub> é N, X<sub>9</sub> é W, X<sub>10</sub> é Y, X<sub>11</sub> é F, X<sub>12</sub> é D, ou X<sub>13</sub> é V. Em uma modalidade, X<sub>1</sub> não é Y. Em uma modalidade X<sub>2</sub> não é F. Em uma modalidade X<sub>3</sub> não é F. Em uma modalidade X<sub>4</sub> não é G. Em uma modalidade X<sub>5</sub> não é S. Em uma modalidade X<sub>6</sub> não é S. Em uma modalidade X<sub>7</sub> não é P. Em uma modalidade X<sub>8</sub> não é N. Em uma modalidade X<sub>9</sub> não é W. Em uma modalidade X<sub>10</sub> não é Y. Em uma modalidade X<sub>11</sub> não é F. Em uma modalidade X<sub>12</sub> não é D. Em uma modalidade ou X<sub>13</sub> não é V.

[00364] Em uma modalidade, a VL compreende uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos:

X<sub>1</sub>AX<sub>2</sub>X<sub>3</sub>X<sub>4</sub>IX<sub>5</sub>X<sub>6</sub>X<sub>7</sub>LX<sub>8</sub> (SEQ ID NO: 90), que não tem um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete ou todos os seguintes: X<sub>1</sub> é G, X<sub>2</sub> é S, X<sub>3</sub> é E,

$X_4$  é N,  $X_5$  é Y,  $X_6$  é G,  $X_7$  é A, ou  $X_8$  é N. Em uma modalidade,  $X_1$  não é G. Em uma modalidade  $X_2$  não é S. Em uma modalidade  $X_3$  não é E. Em uma modalidade  $X_4$  não é N. Em uma modalidade  $X_5$  não é Y. Em uma modalidade  $X_6$  não é G. Em uma modalidade  $X_7$  não é A. Em uma modalidade ou  $X_8$  não é N.

[00365] Em uma modalidade, a VL compreende uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos:

$X_1ASX_2X_3X_4X_5$  (SEQ ID NO: 91), que não tem um, dois, três, quatro ou todos os seguintes:  $X_1$  é G,  $X_2$  é N,  $X_3$  é L,  $X_4$  é A, ou  $X_5$  é D.  $X_1$  não é G,  $X_2$  não é N,  $X_3$  não é L,  $X_4$  não é A, ou  $X_5$  não é D.

[00366] Em uma modalidade, a VL compreende uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos:

$X_1X_2X_3X_4X_5X_6PX_7X_8$  (SEQ ID NO: 92), que não tem um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete ou todos os seguintes:  $X_1$  é Q,  $X_2$  é N,  $X_3$  é V,  $X_4$  é L,  $X_5$  é N,  $X_6$  é T,  $X_7$  é L, ou  $X_8$  é T. Em uma modalidade,  $X_1$  não é Q. Em uma modalidade,  $X_2$  não é N. Em uma modalidade,  $X_3$  não é V. Em uma modalidade,  $X_4$  não é L. Em uma modalidade,  $X_5$  não é N. Em uma modalidade,  $X_6$  não é T. Em uma modalidade,  $X_7$  não é L. Em uma modalidade,  $X_8$  não é T.

[00367] Em modalidades, a molécula de anticorpo compreende uma VH e uma VL, em que a VH compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a VL compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a VH compreende uma, duas ou todas as seguintes:

(i) um HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos:

$X_1X_2X_3X_4X_5$

em que:  $X_1$  é N, D, S, ou G;

$X_2$  é Y, F, ou N;

$X_3$  é W ou Y;

$X_4$  é M ou I; e

$X_5$  é Q ou H

(SEQ ID NO: 94);

(ii) uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos:

$X_1X_2X_3X_4X_5X_6GX_7TX_8YX_9QKFX_{10}G$

em que:  $X_1$  é E ou W;

$X_2$  é I ou V;

$X_3$  é L ou N;

$X_4$  é P ou A;

$X_5$  é G, T, ou K;

$X_6$  é T, S, D ou N;

$X_7$  é S, H ou D;

$X_8$  é E ou N;

$X_9$  é A ou S; e

$X_{10}$  é Q ou R

(SEQ ID NO: 95);

(iii) uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos:

$X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8WX_9X_{10}DX_{11}$

em que:  $X_1$  é Y ou G;

$X_2$  é F, P, Y ou W;

$X_3$  é F ou ausente;

$X_4$  é G ou ausente;

$X_5$  é S ou ausente;

$X_6$  é T, S ou ausente;

$X_7$  é P ou ausente;

$X_8$  é N ou ausente;

$X_9$  é Y, E, A, ou G;

$X_{10}$  é F ou M; e

$X_{11}$  é V ou Y

(SEQ ID NO: 96); e

em que a VL compreende uma, duas ou todas as seguintes:

(iv) uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos:

$X_1AX_2X_3X_4IX_5X_6X_7LX_8$

em que:  $X_1$  é G ou R;

$X_2$  é T ou S;

$X_3$  é E ou Q;

$X_4$  é N, G, ou S;

$X_5$  é Y ou N;

$X_6$  é G ou N;

$X_7$  é A ou Y; e

$X_8$  é N, A ou H

(SEQ ID NO: 97);

(v) uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos:

$X_1ASX_2X_3X_4X_5$

em que:  $X_1$  é G, D, ou A;

$X_2$  é N ou T;

$X_3$  é L ou R;

$X_4$  é A, Y, E ou Q; e

$X_5$  é D, T, S, ou G

(SEQ ID NO: 98); e

(vi) uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos:

$X_1X_2X_3X_4X_5X_6PX_7X_8$

em que:  $X_1$  é Q ou L;

$X_2$  é N ou Q;

$X_3$  é V ou T;

$X_4$  é L ou H;

$X_5$  é N, S ou A;

$X_6$  é T ou Y;

$X_7$  é L, V, W ou Y; e

$X_8$  é S ou T

(SEQ ID NO: 99).

[00368] Em uma modalidade, a VH compreende uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos:  $X_1X_2X_3X_4X_5$  (SEQ ID NO: 94), que não tem um, dois, três, quatro ou todos os seguintes:  $X_1$  é N,  $X_2$  é Y,  $X_3$  é W,  $X_4$  é I, ou  $X_5$  é Q. Em uma modalidade,  $X_1$  não é N. Em uma modalidade,  $X_2$  não é Y. Em uma modalidade,  $X_3$  não é W. Em uma modalidade,  $X_4$  não é I. Em uma modalidade,  $X_5$  não é Q.

[00369] Em uma modalidade, a VH compreende uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos:  $X_1X_2X_3X_4X_5X_6GX_7TX_8YX_9QKFX_{10}G$  (SEQ ID NO: 95), que não tem um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete ou todos os seguintes:  $X_1$  é E,  $X_2$  é I,  $X_3$  é L,  $X_4$  é P,  $X_5$  é G,  $X_6$  é S,  $X_7$  é S, ou  $X_8$  é E. Em uma modalidade,  $X_1$  não é E. Em uma modalidade,  $X_2$  não é I. Em uma modalidade,  $X_3$  não é L. Em uma modalidade,  $X_4$  não é P. Em uma modalidade,  $X_5$  não é G. Em uma modalidade,  $X_6$  não é S. Em uma modalidade,  $X_7$  não é S. Em uma modalidade, ou  $X_8$  não é E.

[00370] Em uma modalidade, a VH compreende uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos:  $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8WX_9X_{10}DX_{11}$  (SEQ ID NO: 96), que não tem um, dois, três, quatro ou todos os seguintes:  $X_1$  é Y,  $X_2$  é F,  $X_3$  é F,  $X_4$  é G,  $X_5$  é S,  $X_6$  é S,  $X_7$  é P,  $X_8$  é N,  $X_9$  é Y,  $X_{10}$  é F, ou  $X_{11}$  é V. Em uma modalidade,  $X_1$  não é Y. Em uma modalidade,  $X_2$  não é F. Em uma modalidade,  $X_3$  não é F. Em uma modalidade,  $X_4$  não é G. Em uma modalidade,  $X_5$  não é S. Em uma modalidade,  $X_6$  não é S. Em uma modalidade,  $X_7$  não é P. Em uma modalidade,  $X_8$  não é N. Em uma modalidade,  $X_9$  não é Y. Em uma modalidade,  $X_{10}$  não é F. Em uma modalidade, ou  $X_{11}$  não é V.

[00371] Em uma modalidade, a VL compreende uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos:  $X_1AX_2X_3X_4IX_5X_6X_7LX_8$  (SEQ ID NO: 97), que não tem um, dois, três, quatro, cinco, seis, sete



ou todos os seguintes:  $X_1$  é G,  $X_2$  é S,  $X_3$  é E,  $X_4$  é N,  $X_5$  é Y,  $X_6$  é G,  $X_7$  é A, ou  $X_8$  é N. Em uma modalidade,  $X_1$  não é Y. Em uma modalidade,  $X_2$  não é F. Em uma modalidade,  $X_3$  não é F. Em uma modalidade,  $X_4$  não é G. Em uma modalidade,  $X_5$  não é S. Em uma modalidade,  $X_6$  não é S. Em uma modalidade,  $X_7$  não é P. Em uma modalidade,  $X_8$  não é N. Em uma modalidade,  $X_9$  não é Y. Em uma modalidade,  $X_{10}$  não é F. Em uma modalidade, ou  $X_{11}$  não é V.

[00372] Em uma modalidade, a VL compreende uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos:  $X_1ASX_2X_3X_4X_5$  (SEQ ID NO: 98), que não tem um, dois, três, quatro ou todos os seguintes:  $X_1$  é G,  $X_2$  é N,  $X_3$  é L,  $X_4$  é A, ou  $X_5$  é D. Em uma modalidade,  $X_1$  não é G. Em uma modalidade,  $X_2$  não é N. Em uma modalidade,  $X_3$  não é L. Em uma modalidade,  $X_4$  não é A. Em uma modalidade, ou  $X_5$  não é D.

[00373] Em modalidades, a VL compreende uma LCDR3 que compreende a sequência de aminoácidos:  $X_1X_2X_3X_4X_5X_6PX_7X_8$  (SEQ ID NO: 99), que não tem um, dois, três, quatro ou todos os seguintes:  $X_1$  é Q,  $X_2$  é N,  $X_3$  é V,  $X_4$  é L,  $X_5$  é N,  $X_6$  é T,  $X_7$  é L, ou  $X_8$  é T. Em uma modalidade,  $X_1$  não é Q. Em uma modalidade,  $X_2$  não é N. Em uma modalidade,  $X_3$  não é V. Em uma modalidade,  $X_4$  não é L. Em uma modalidade,  $X_5$  não é N. Em uma modalidade,  $X_6$  não é T. Em uma modalidade,  $X_7$  não é L. Em uma modalidade, ou  $X_8$  não é T.

[00374] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas os seguintes : uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85,

90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 19; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 28; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 43; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 48.

[00375] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 19; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 28; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 43; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 48.

[00376] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas os seguintes : uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 19; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 28; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região

variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 43; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 48.

[00377] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 19; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 28; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 43; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da

SEQ ID NO: 48.

[00378] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas os seguintes : uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 54; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 59; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO : 76; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 81.

[00379] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 54; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 59; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos do LCDR1 da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 76; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 81.

[00380] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas os seguintes : uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85,

90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 54; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 59; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 76; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 81.

[00381] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 54; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 59; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 76; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 81.

[00382] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1 e uma VL que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10.

[00383] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada por um ácido nucleico que compreende a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 100. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL codificado por um ácido nucleico que compreende a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 101. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada por um ácido nucleico que compreende a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 100 e uma VL codificada por um ácido nucleico que compreende a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 101.

[00384] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a



região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas as seguintes : uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 20; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 28; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 43; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 48.

[00385] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 20; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 28; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 43; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 48.

[00386] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas os seguintes : uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 20; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de

homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 28; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 43; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 48.

[00387] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 20; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 28; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região

variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 43; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 48.

[00388] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas os seguintes : uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 55; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 59; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de

aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 76; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 81.

[00389] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 55; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 59; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos do LCDR1 da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 76; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 81.

[00390] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a

região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas as seguintes : uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 55; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 59; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 76; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 81.

[00391] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 55; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 59; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 76; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 81.

[00392] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 2. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 2 e uma VL que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10.

[00393] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada por um ácido nucleico que compreende a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 102. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL codificado por um ácido nucleico que compreende a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 103. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada

por um ácido nucleico que compreende a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 102 e uma VL codificada por um ácido nucleico que compreende a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 103.

[00394] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas as seguintes : uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 21; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 29; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que



difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 43; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 48.

[00395] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 21; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 29; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 43; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 48.

[00396] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas os seguintes : uma HCDR1

compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 21; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 29; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 43; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 48.

[00397] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1,

HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 21; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 29; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 43; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 48.

[00398] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas os seguintes : uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 54; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 60; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos

da SEQ ID NO: 66, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 76; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 81.

[00399] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 54; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 60; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos do LCDR1 da SEQ ID NO:

71; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 76; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 81.

[00400] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas as seguintes : uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 54; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 60; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em

não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 76; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 81.

[00401] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 54; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 60; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 76; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 81.

[00402] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3 e uma VL que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10.

[00403] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada por um ácido nucleico que compreende a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 104. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL codificado por um ácido nucleico que compreende a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 105. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada por um ácido nucleico que compreende a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 104 e uma VL codificada por um ácido nucleico que compreende a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 105.

[00404] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas os seguintes : uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 22; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 29; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que

a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 43; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 48.

[00405] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos SEQ ID NO: 22; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 29; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 43; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 48.

[00406] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende



um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas os seguintes : uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 22; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 29; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 43; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de

aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 48.

[00407] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos SEQ ID NO: 22; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 29; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 43; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 48.

[00408] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas os seguintes : uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 55; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de

aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 60; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 76; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 81.

[00409] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 55; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 60; e uma HCDR3

compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos do LCDR1 da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 76; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 81.

[00410] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas os seguintes : uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 55; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 60; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que

a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 76; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 81.

[00411] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 55; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 60; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 76; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 81.

[00412] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende

uma VH que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 4. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 4 e uma VL que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10.

[00413] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada por um ácido nucleico que compreende a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 106. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL codificado por um ácido nucleico que compreende a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 107. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada por um ácido nucleico que compreende a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 106 e uma VL codificada por um ácido nucleico que compreende a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 107.

[00414] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas os seguintes : uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 19; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 28; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em

não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 44; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 49.

[00415] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 19; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 28; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que

a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 44; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 49.

[00416] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 19; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 28; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de



homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 44; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 49.

[00417] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 19; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 28; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 44; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 49.

[00418] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1,

HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas os seguintes : uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 54; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 59; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 77; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 82.

[00419] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a

região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 54; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 59; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 77; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 82.

[00420] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas os seguintes : uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 54; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 59; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em

não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 77; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 82.

[00421] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 54; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 59; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que

a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 77; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 82.

[00422] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1 e uma VL que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11.

[00423] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada por um ácido nucleico que compreende a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 108. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL codificado por um ácido nucleico que compreende a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 109. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada por um ácido nucleico que compreende a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 108 e uma VL codificada por um ácido nucleico que compreende a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 109.

[00424] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas os seguintes : uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85,

90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 20; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 28; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 44; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 49.

[00425] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 20; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 28; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 44; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 49.

[00426] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas os seguintes : uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 20; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 28; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região

variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 44; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 49.

[00427] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 20; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 28; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 44; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da



SEQ ID NO: 49.

[00428] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas os seguintes : uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 55; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 59; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO : 77; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 82.

[00429] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 55; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 59; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 77; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 82.

[00430] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas os seguintes : uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85,

90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 55; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 59; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 77; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 82.

[00431] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de

aminoácidos da SEQ ID NO: 55; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 59; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 77; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 82.

[00432] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 2. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 2 e uma VL que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11.

[00433] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada por um ácido nucleico que compreende a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 110. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL codificado por um ácido nucleico que compreende a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 111. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada por um ácido nucleico que compreende a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 110 e uma VL codificada por um ácido nucleico que compreende a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 111.

[00434] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a

região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas as seguintes : uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 21; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 29; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 44; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 49.

[00435] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 21; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 29; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 44; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 49.

[00436] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas os seguintes : uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 21; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de

homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 29; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 44; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 49.

[00437] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 21; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 29; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região

variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 44; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 49.

[00438] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas os seguintes : uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 54; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 60; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de



aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 77; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 82.

[00439] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 54; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 60; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 77; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 82.

[00440] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a

região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas as seguintes : uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 54; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 60; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 77; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 82.

[00441] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 54; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 60; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 77; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 82.

[00442] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3 e uma VL que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11.

[00443] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada por um ácido nucleico que compreende a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 112. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL codificado por um ácido nucleico que compreende a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 113. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada

por um ácido nucleico que compreende a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 112 e uma VL codificada por um ácido nucleico que compreende a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 113.

[00444] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas as seguintes : uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 22; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 29; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que

difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 44; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 49.

[00445] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos SEQ ID NO: 22; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 29; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 44; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 49.

[00446] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas os seguintes : uma HCDR1

compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 22; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 29; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 44; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 49.

[00447] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1,

HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos SEQ ID NO: 22; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 29; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 44; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 49.

[00448] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas os seguintes : uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 55; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 60; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos

da SEQ ID NO: 66, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da LCDR1 da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 77; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 82.

[00449] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 55; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 60; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da LCDR1 da SEQ ID NO:



71; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 77; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 82.

[00450] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas as seguintes : uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 55; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 60; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em

não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 77; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 82.

[00451] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 55; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 60; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 77; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 82.

[00452] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas os seguintes : uma HCDR1

compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 22; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 29; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 44; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 49.

[00453] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1,

HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos SEQ ID NO: 22; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 29; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 44; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 49.

[00454] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas os seguintes : uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 55; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 60; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos

da SEQ ID NO: 66, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 77; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 82.

[00455] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 55; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 60; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 71; uma

LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 77; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 82.

[00456] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas as seguintes : uma HCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 20; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 28; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em

não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 44; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 49.

[00457] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 20; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 28; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 35, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 38; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 44; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 49.

[00458] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende um ou ambos:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1, HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende uma, duas ou todas os seguintes : uma HCDR1

compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 55; uma HCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 59; ou uma HCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, ou

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende uma, duas ou todas as seguintes: uma LCDR1 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com, a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO : 77; ou uma LCDR3 compreendendo uma sequência de aminoácidos que difere em não mais que 1, 2 ou 3 resíduos de aminoácidos de, ou tem pelo menos 85, 90, 95, 99 ou 100% de homologia com a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 82.

[00459] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende:

(i) uma região variável da cadeia pesada (VH), em que a região variável da cadeia pesada compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia pesada (HCDR1,



HCDR2 e HCDR3), em que a região variável da cadeia pesada compreende: uma HCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 55; uma HCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 59; e uma HCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 66, e

(ii) uma região variável da cadeia leve (VL), em que a região variável da cadeia leve compreende três regiões determinantes de complementaridade da cadeia leve (LCDR1, LCDR2 e LCDR3), em que a região variável da cadeia leve compreende: uma LCDR1 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 71; uma LCDR2 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 77; ou uma LCDR3 compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 82.

[00460] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 4. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 4 e uma VL que compreende a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11.

[00461] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada por um ácido nucleico que compreende a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 114. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VL codificado por um ácido nucleico que compreende a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 115. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma VH codificada por um ácido nucleico que compreende a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 114 e uma VL codificada por um ácido nucleico que compreende a sequência de nucleotídeos da SEQ ID NO: 115.

[00462] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende

ainda uma região constante da cadeia pesada, *por exemplo*, uma região constante da cadeia pesada aqui descrita. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende ainda uma região constante da cadeia leve, *por exemplo*, uma região constante da cadeia leve aqui descrita. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende ainda uma região constante da cadeia pesada, *por exemplo*, uma região constante da cadeia pesada aqui descrita, e uma região constante da cadeia leve, *por exemplo*, uma região constante da cadeia leve aqui descrita.

[00463] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo aqui descrita tem uma ou mais (*por exemplo*, 2, 3, 4, 5 ou todas) das seguintes propriedades: liga-se especificamente a C5 (*por exemplo*, C5 humano); evita a clivagem de C5, *por exemplo*, em C5a e C5b; previne a destruição de glóbulos vermelhos baseada em C5; previne a destruição crônica dos glóbulos vermelhos ou hemólise; reduz a inflamação; ou qualquer combinação dos mesmos. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compreende uma ou mais (*por exemplo*, 2, 3, 4, 5 ou todas) CDRs, uma ou ambas da região variável da cadeia pesada ou regiões variáveis da cadeia leve, ou uma ou ambas da cadeia pesada ou cadeia leve de qualquer uma das moléculas de anticorpo ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG-013. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é adequada para uso no tratamento de um distúrbio no rim, *por exemplo*, nefropatia por IgA. Em outra modalidade, a molécula de anticorpo é adequada para uso no tratamento de uma doença ou distúrbio, *por exemplo*, um distúrbio associado ao complemento, *por exemplo*, um distúrbio associado ao complemento aqui descrito.

[00464] As moléculas de anticorpo aqui descritas podem ter várias propriedades vantajosas. Por exemplo, as moléculas de anticorpo podem ser usadas para tratar, prevenir ou diagnosticar de forma eficaz

um distúrbio associado a C5, *por exemplo*, um distúrbio aqui descrito, *por exemplo*, um distúrbio associado ao complemento, *por exemplo*, um distúrbio associado ao complemento aqui descrito.

[00465] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a C5, *por exemplo*, C5 humano) com alta afinidade, *por exemplo*, com um  $K_D'$  de cerca de 50 nM ou menos, *por exemplo*, cerca de 20 nM ou menos, 10 nM ou menos, 9 nM ou menos, 8 nM ou menos, 7 nM ou menos, 6 nM ou menos, 5 nM ou menos, 4 nM ou menos, 3 nM ou menos, 2 nM ou menos, 1 nM ou menos, 0,5 nM ou menos, 0,2 nM ou menos, 0,1 nM ou menos, 0,05 nM ou menos, 0,02 nM ou menos, 0,01 nM ou menos, 0,005 nM ou menos, 0,002 nM ou menos, ou 0,001 nM ou menos, *por exemplo*, entre 0,001 nM e 10 nM, entre 0,001 nM e 5 nM, entre 0,001 nM e 2 nM, entre 0,001 nM e 1 nM, entre 0,001 nM e 0,5 nM, entre 0,001 nM e 0,2 nM, entre 0,001 nM e 0,1 nM, entre 0,001 e 0,05 nM, entre 0,001 e 0,02 nM, entre 0,001 e 0,005 nM, entre 5 nM e 10 nM, entre 2 nM e 10 nM, entre 1 nM e 10 nM, entre 0,5 nM e 10 nM, entre 0,2 nM e 10 nM, entre 0,1 nM e 10 nM, entre 0,05 nM e 10 nM, entre 0,02 nM e 10 nM, entre 0,01 nM e 10 nM, entre 0,005 nM e 10 nM, entre 0,002 e 10 nM, ser entre 0,002 nM e 5 nM, entre 0,005 nM e 2 nM, entre 0,01 nM e 1 nM, entre 0,02 nM e 0,5 nM, entre 0,05 nM e 0,2 nM, entre 0,001 nM e 0,002 nM, entre 0,002 nM e 0,005 nM, entre 0,005 nM e 0,01 nM, entre 0,01 nM e 0,02 nM, entre 0,02 nM e 0,05 nM, entre 0,05 nM e 0,1 nM, entre 0,1 nM e 0,2 nM, entre 0,2 nM e 0,5 nM, entre 0,5 nM e 1 nM, entre 1 nM e 2 nM, entre 2 nM e 5 nM, ou entre 5 nM e 10 nM.

[00466] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a C5 com um  $K_{off}$  mais lento que  $1 \times 10^{-4}$ ,  $5 \times 10^{-5}$ , ou  $1 \times 10^{-5} \text{ s}^{-1}$ . Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a C5 com um  $K_{on}$  mais rápido que  $1 \times 10^4$ ,  $5 \times 10^4$ ,  $1 \times 10^5$ , ou  $5 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ .

[00467] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a C5, *por exemplo*, C5 humano) com alta afinidade, *por exemplo*, com um

EC<sub>50</sub> de cerca de 2 µg / ml ou menos, *por exemplo*, cerca de 1 µg / ml ou menos, 0,9 µg / ml ou menos, 0,8 µg / ml ou menos, 0,7 µg / ml ou menos, 0,6 µg / ml ou menos, 0,5 µg / ml ou menos, 0,4 µg / ml ou menos, 0,3 µg / ml ou menos, 0,2 µg / ml ou menos, 0,1 µg / ml ou menos, 0,09 µg / ml ou menos, 0,08 µg / ml ou menos, 0,07 µg / ml ou menos, 0,06 µg / ml ou menos, 0,05 µg / ml ou menos, 0,04 µg / ml ou menos, 0,03 µg / ml ou menos, 0,02 µg / ml ou menos, 0,01 µg / ml ou menos, 0,005 µg / ml ou menos, 0,002 µg / ml ou menos, 0,001 µg / ml ou menos, *por exemplo*, entre 0,001 µg / ml e 2 µg / ml, *por exemplo*, entre 0,001 µg / ml e 1 µg / ml, entre 0,001 µg / ml e 0,5 µg / ml, entre 0,001 µg / ml e 0,2 µg / ml, entre 0,001 µg / ml e 0,1 µg / ml, entre 0,001 µg / ml e 0,05 µg / ml, entre 0,001 µg / ml e 0,02 µg / ml, entre 0,001 µg / ml e 0,01 µg / ml, entre 0,001 µg / ml e 0,005 µg / ml, entre 0,002 µg / ml e 1 µg / ml, entre 0,005 µg / ml e 1 µg / ml, entre 0,01 µg / ml e 1 µg / ml, entre 0,02 µg / ml e 1 µg / ml, entre 0,05 µg / ml e 1 µg / ml, entre 0,1 µg / ml e 1 µg / ml, entre 0,2 µg / ml e 1 µg / ml, entre 0,5 µg / ml e 1 µg / ml, entre 0,001 µg / ml e 1 µg / ml, entre 0,002 µg / ml e 0,5 µg / ml, entre 0,005 µg / ml e 0,2 µg / ml, entre 0,01 µg / ml e 0,1 µg / ml, entre 0,02 µg / ml e 0,05 µg / ml, *por exemplo*, conforme determinado por um método aqui descrito.

[00468] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo reduz (*por exemplo*, inibe, bloqueia ou neutraliza) uma ou mais atividades biológicas de C5 (*por exemplo*, C5 humano), *por exemplo*, a um IC<sub>50</sub> de cerca de 50 µg/ml ou menos, *por exemplo*, cerca de 20 µg / ml ou menos, 10 µg / ml ou menos, 9 µg / ml ou menos, 8 µg / ml ou menos, 7 µg / ml ou menos, 6 µg / ml ou menos, 5 µg / ml ou menos, 4 µg / ml ou menos, 3 µg / ml ou menos, 2 µg / ml ou menos, 1 µg / ml ou menos, 0,5 µg / ml ou menos, 0,2 µg / ml ou menos, 0,1 µg / ml ou menos, 0,05 µg / ml ou menos, 0,02 µg / ml ou menos, 0,01 µg / ml ou menos, 0,005 µg / ml ou menos, 0,002 µg / ml ou menos, ou 0,001 µg / ml ou menos,

*por exemplo*, entre 0,001 µg / ml e 10 µg / ml, entre 0,001 µg / ml e 5 µg / ml, entre 0,001 µg / ml e 2 µg / ml, entre 0,001 µg / ml e 1 µg / ml, entre 0,001 µg / ml e 0,5 µg / ml, entre 0,001 µg / ml e 0,2 µg / ml, entre 0,001 µg / ml e 0,1 µg / ml, entre 0,001 e 0,05 µg / ml, entre 0,001 e 0,02 µg / ml, entre 0,001 e 0,005 µg / ml, entre 5 µg / ml e 10 µg / ml, entre 2 µg / ml e 10 µg / ml, entre 1 µg / ml e 10 µg / ml, entre 0,5 µg / ml e 10 µg / ml, entre 0,2 µg / ml e 10 µg / ml, entre 0,1 µg / ml e 10 µg / ml, entre 0,05 µg / ml e 10 µg / ml, entre 0,02 µg / ml e 10 µg / ml, entre 0,01 µg / ml e 10 µg / ml, entre 0,005 µg / ml e 10 µg / ml, entre 0,002 e 10 µg / ml, entre 0,002 µg / ml e 5 µg / ml, entre 0,005 µg / ml e 2 µg / ml, entre 0,01 µg / ml e 1 µg / ml, entre 0,02 µg / ml e 0,5 µg / ml, entre 0,05 µg / ml e 0,2 µg / ml, entre 0,001 µg / ml e 0,002 µg / ml, entre 0,002 µg / ml e 0,005 µg / ml, entre 0,005 µg / ml e 0,01 µg / ml, entre 0,01 µg / ml e 0,02 µg / ml, entre 0,02 µg / ml e 0,05 µg / ml, entre 0,05 µg / ml e 0,1 µg / ml, entre 0,1 µg / ml e 0,2 µg / ml, entre 0,2 µg / ml e 0,5 µg / ml, entre 0,5 µg / ml e 1 µg / ml, entre 1 µg / ml e 2 µg / ml, entre 2 µg / ml e 5 µg / ml, ou entre 5 µg / ml e 10 µg / ml, *por exemplo*, conforme determinado por um método aqui descrito.

[00469] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga a um epítopo linear ou conformacional em C5. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo se liga, ou substancialmente se liga, ao mesmo epítopo semelhante ou sobreposto em C5, como uma segunda molécula de anticorpo (*por exemplo*, um anticorpo monoclonal descrito na **Tabela 1**). Em uma modalidade, a molécula de anticorpo compete com uma segunda molécula de anticorpo (*por exemplo*, um anticorpo monoclonal descrito na **Tabela 1**) pela ligação a C5. Em uma modalidade, o epítopo é um epítopo conformacional.

[00470] Em uma modalidade, LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1 e HCDR2 pertencem às classes canônicas Chothia CDR 2, 1, 1, 1 e 2, respectivamente. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo

compreende pelo menos um dos contatos paratopo-paratopo descritos na **Tabela 6**.

**Tabela 6. Contatos de paratopo-paratopo exemplificativos em anticorpos anti-C5**

Aminoácido-1	Aminoácido-2
VH-30 (Thr)	VH-28 (Ile)
VH-31 (Asp)	VH-28 (Ile), VH-29 (Phe)
VH-32 (Phe)	VH-94 (Arg), VH-96 (Phe), VH-100 (Trp)
VH-94 (Arg)	VH-101 (Asp)
VL-25 (Ala)	VL-29 (Ile), VL-71 (Phe)
VL-55 (Tyr)	VL-47 (Leu), VL-58 (Val)
VL-90 (Gln)	VL-92 (Leu), VL-93 (Asn), VL-95 (Pro), VL-97 (Ser)
VL-96 (Val)	VL-98 (Phe)

### **Epítopo**

[00471] A molécula de anticorpo aqui descrita pode se ligar a um epítopo em C5 (*por exemplo*, C5 humano). Por exemplo, um epítopo ligado por uma molécula de anticorpo aqui descrita pode incluir um ou mais pontos de contato de epítopo em uma sequência de proteína C5 aqui descrita.

### **Modelos Animais**

[00472] As moléculas de anticorpo aqui descritas podem ser avaliadas *in vivo*, *por exemplo*, usando vários modelos animais. Por exemplo, um modelo animal pode ser usado para testar a eficácia de uma molécula de anticorpo aqui descrita na inibição da clivagem C5 e / ou no tratamento ou prevenção de um distúrbio aqui descrito, *por exemplo*, um distúrbio associado ao complemento, *por exemplo*, um distúrbio associado ao complemento aqui descrito. Os modelos animais também podem ser usados, *por exemplo*, para investigar os efeitos colaterais, medir as concentrações de moléculas de anticorpo *in situ*,

demonstrar correlações entre uma função C5 e um distúrbio associado ao complemento, *por exemplo*, um distúrbio associado ao complemento aqui descrito.

[00473] Modelos animais exemplificativos para um distúrbio associado ao complemento, *por exemplo*, um distúrbio associado ao complemento aqui descrito que pode ser usado para avaliar uma molécula de anticorpo aqui descrita incluem, mas não estão limitados a, camundongos deficientes em C5, *por exemplo*, reconstituídos com C5 humano.

[00474] Modelos animais exemplificativos para outros distúrbios aqui descritos também são conhecidos na técnica. Tipos exemplificativos de animais que podem ser usados para avaliar as moléculas de anticorpo aqui descritas incluem, mas não estão limitados a, camundongos, ratos, coelhos, porquinhos-da-índia e macacos.

### **Composições e kits farmacêuticos**

[00475] Em um aspecto, esta divulgação fornece composições, *por exemplo*, composições farmacêuticamente aceitáveis, que incluem uma molécula de anticorpo aqui descrita (*por exemplo*, uma molécula de anticorpo humanizado aqui descrita), formuladas em conjunto com um transportador farmacêuticamente aceitável.

[00476] Conforme usado neste documento, "transportador farmacêuticamente aceitável" inclui todos e quaisquer solventes, meios de dispersão, agentes isotônicos e de retardamento de absorção e semelhantes que são fisiologicamente compatíveis. O transportador pode ser adequado para administração intravenosa, intramuscular, subcutânea, parenteral, retal, espinhal ou epidérmica (*por exemplo*, por injeção ou infusão). Em uma modalidade, menos que cerca de 5%, *por exemplo*, menos que cerca de 4%, 3%, 2% ou 1% das moléculas de anticorpo na composição farmacêutica estão presentes como agregados. Em outras modalidades, pelo menos cerca de 95%, *por*

*exemplo*, pelo menos cerca de 96%, 97%, 98%, 98,5%, 99%, 99,5%, 99,8% ou mais das moléculas de anticorpo na composição farmacêutica estão presentes como monômeros. Em uma modalidade, o nível de agregados ou monômeros é determinado por cromatografia, *por exemplo*, cromatografia de exclusão de tamanho de alto desempenho (HP-SEC).

[00477] As composições estabelecidas aqui podem estar em uma variedade de formas. Essas incluem, por exemplo, formas de dosagem líquidas, semissólidas e sólidas, como soluções líquidas (*por exemplo*, soluções injetáveis e infusíveis), dispersões ou suspensões, lipossomas e supositórios. Uma forma adequada depende do modo de administração pretendido e da aplicação terapêutica. As composições adequadas típicas estão na forma de soluções injetáveis ou infusíveis. Um modo adequado de administração é parenteral (*por exemplo*, intravenoso, subcutâneo, intraperitoneal, intramuscular). Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada por infusão intravenosa ou injeção. Em uma modalidade, o anticorpo é administrado por injeção intramuscular ou subcutânea.

[00478] As frases "administração parenteral" e "administrado parenteralmente", como utilizadas neste documento, significam modos de administração diferentes da administração enteral e tópica, geralmente por injeção e incluem, sem limitação, injeção intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutânea, subcuticular, intra-articular, subcapsular, subaracnoide, intraespinal, epidural e intraesternal e infusão.

[00479] As composições terapêuticas normalmente devem ser estéreis e estáveis nas condições de fabricação e armazenamento. A composição pode ser formulada como uma solução, microemulsão, dispersão, lipossoma ou outra estrutura ordenada adequada para alta



concentração de anticorpos. As soluções injetáveis estéreis podem ser preparadas por incorporação do composto ativo (*isto é*, anticorpo ou porção de anticorpo) na quantidade necessária em um solvente apropriado com um ou uma combinação de ingredientes enumerados anteriormente, como requerido, seguido de esterilização por filtração. Geralmente, as dispersões são preparadas ao incorporar o ativo composto em um veículo estéril que contém um meio de dispersão básico e os outros ingredientes necessários a partir daqueles acima enumeradas. No caso de pós estéreis para a preparação de soluções injetáveis estéreis, os métodos preferenciais de preparação são de secagem a vácuo e secagem por congelamento, que produz um pó do ingrediente ativo mais qualquer ingrediente adicional desejado a partir de uma solução previamente filtrada estéril da mesma. A fluidez adequada de uma solução pode ser mantida, por exemplo, pelo uso de um revestimento, tal como lecitina, pela manutenção do tamanho de partícula necessária em caso de dispersão e pelo uso de tensoativos. A absorção prolongada de composições injetáveis pode ser provocada ao incluir na composição um agente que retarda absorção, por exemplo, sais de monoestearato e gelatina.

[00480] As moléculas de anticorpo aqui descritas podem ser administradas por uma variedade de métodos. Várias são conhecidos na técnica e, para muitas aplicações terapêuticas, profiláticas ou de diagnóstico, uma via / modo de administração apropriado é a injeção ou infusão intravenosa. Por exemplo, as moléculas de anticorpo podem ser administradas por infusão intravenosa a uma taxa inferior a 10 mg / min; preferencialmente menor ou igual a 5 mg / min para atingir uma dose de cerca de 1 a 100 mg/m<sup>2</sup>, preferencialmente cerca de 5 a 50 mg/m<sup>2</sup>, cerca de 7 a 25 mg/m<sup>2</sup> e mais preferencialmente, cerca de 10 mg/m<sup>2</sup>. Como será apreciado pelo versado na técnica, a via e / ou modo de administração irá variar dependendo dos resultados desejados. Em uma

modalidade, o composto ativo pode ser preparado com um transportador que irá proteger o composto contra a liberação rápida, como uma formulação de liberação controlada, incluindo implantes, adesivos transdérmicos e sistemas de distribuição microencapsulados. Podem ser usados polímeros biodegradáveis, biocompatíveis, tais como acetato de vinila, polianidridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres e ácido polilático. Muitos métodos para a preparação de tais formulações são patenteados ou geralmente conhecidos pelos versados na técnica. Ver, *por exemplo*, *Sustained and Controlled Release Drug Delivery Systems*, J. R. Robinson, ed., Marcel Dekker, Inc., New York, 1978.

[00481] Em uma modalidade, uma molécula de anticorpo pode ser administrada oralmente, por exemplo, com um diluente inerte ou um transportador comestível assimilável. A molécula de anticorpo (e outros ingredientes, se desejado) também pode ser encerrada em uma cápsula de gelatina dura ou mole, comprimida em comprimidos ou incorporada diretamente na dieta do indivíduo. Para a administração terapêutica oral, a molécula de anticorpo pode ser incorporada com excipientes e utilizado na forma de comprimidos ingeríveis, comprimidos bucais, trociscos, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, hóstias e semelhantes. Para administrar a molécula de anticorpo por outra que não a administração parenteral, pode ser necessário revestir o composto com, ou coadministrar o composto com, um material para prevenir a sua inativação. As composições terapêuticas, profiláticas ou de diagnóstico também podem ser administradas com dispositivos médicos e várias são conhecidas na técnica.

[00482] Os regimes de dosagem são ajustados para fornecer a resposta desejada (*por exemplo*, uma resposta terapêutica, profilática ou diagnóstica). Por exemplo, pode ser administrado um bolo único, várias doses divididas podem ser administradas ao longo do tempo, ou

a dose pode ser proporcionalmente reduzida ou aumentada conforme indicado pelas exigências da situação terapêutica. É especialmente vantajoso formular composições parenterais na forma de unidade de dosagem para facilitar a administração e uniformidade de dosagem. A forma de unidade de dosagem neste documento refere-se a unidades distintas fisicamente adequadas como doses unitárias para os indivíduos a serem tratados; cada unidade contém uma quantidade predeterminada de composto ativo, calculada para produzir o efeito terapêutico desejado, em associação com o transportador farmacêutico necessário. A especificação para as formas de unidade de dosagem é ditada por e diretamente dependente de (a) as características únicas da molécula de anticorpo e o efeito terapêutico, profilático ou diagnóstico específico a ser alcançado, e (b) as limitações inerentes à técnica de composição de uma tal molécula de anticorpo para o tratamento de sensibilidade em indivíduos.

[00483] Um exemplo de faixa não limitativa para uma quantidade terapêuticamente, profilaticamente ou diagnosticamente eficaz de uma molécula de anticorpo é cerca de 0,1-50 mg / kg de peso corporal de um indivíduo, *por exemplo*, cerca de 0,1-30 mg / kg, *por exemplo*, cerca de 1- 30, 1-15, 1-10, 1-5, 5-10 ou 1-3 mg / kg, *por exemplo*, cerca de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15 , 20, 30, 40 ou 50 mg / kg. A molécula de anticorpo pode ser administrada por infusão intravenosa a uma taxa inferior a 10 mg / min, *por exemplo*, inferior ou igual a 5 mg / min para atingir uma dose de cerca de 1 a 100 mg/m<sup>2</sup>, *por exemplo*, cerca de 5 a 50 mg/m<sup>2</sup>, cerca de 7 a 25 mg/m<sup>2</sup>, *por exemplo*, cerca de 10 mg/m<sup>2</sup>. Deve-se notar que os valores de dosagem podem variar com o tipo e gravidade da condição a ser aliviada. Deve ser ainda entendido que para qualquer indivíduo em particular, os regimes de dosagem específicos devem ser ajustados ao longo do tempo de acordo com a necessidade individual e o julgamento profissional da pessoa que

administra ou supervisiona a administração das composições, e que as faixas de dosagem aqui estabelecidas são exemplificativas apenas e não se destinam a limitar o escopo ou prática das composições reivindicadas.

[00484] As composições farmacêuticas neste documento podem incluir uma "quantidade terapeuticamente eficaz", "quantidade profilaticamente eficaz" ou "quantidade diagnosticamente eficaz" de uma molécula de anticorpo aqui descrita.

[00485] Uma "quantidade terapeuticamente eficaz" refere-se a uma quantidade eficaz, em dosagens e por períodos de tempo necessários, para atingir o resultado terapêutico desejado. Uma quantidade terapeuticamente eficaz da molécula de anticorpo pode variar de acordo com fatores como o estado da doença, idade, sexo e peso do indivíduo, e a capacidade do anticorpo ou porção de anticorpo para induzir uma resposta desejada no indivíduo. Uma quantidade terapeuticamente eficaz é também aquela em que qualquer efeito tóxico ou prejudicial da molécula de anticorpo é superado pelos efeitos terapeuticamente benéficos. Uma "dosagem terapeuticamente eficaz" normalmente inibe um parâmetro mensurável em pelo menos cerca de 20%, *por exemplo*, em pelo menos cerca de 40%, em pelo menos cerca de 60%, ou em pelo menos cerca de 80% em relação aos indivíduos não tratados. O parâmetro mensurável pode ser, *por exemplo*, hematúria, urina colorida, urina espumosa, dor, inchaço (edema) nas mãos e pés ou pressão alta. A capacidade de uma molécula de anticorpo de inibir um parâmetro mensurável pode ser avaliada em um sistema de modelo animal preditivo de eficácia no tratamento ou prevenção da nefropatia por IgA. Alternativamente, esta propriedade de uma composição pode ser avaliada examinando a capacidade da molécula de anticorpo de inibir a clivagem de C5, *por exemplo*, por um ensaio *in vitro*, *por exemplo*, medindo os níveis de C5b.

[00486] Uma "quantidade profilaticamente eficaz" refere-se a uma quantidade eficaz, em doses e por períodos de tempo necessário, para alcançar o resultado profilático desejado. Normalmente, uma vez que uma dose profilática é usada em indivíduos antes da ou em uma fase inicial da doença, a quantidade profilaticamente eficaz será menor do que a quantidade terapeuticamente eficaz.

[00487] Uma "quantidade diagnóstica eficaz" refere-se a uma quantidade eficaz, nas dosagens e por períodos de tempo necessários, para atingir o resultado diagnóstico desejado. Tipicamente, uma quantidade diagnóstica eficaz é aquela em que um distúrbio, *por exemplo*, um distúrbio aqui descrito, *por exemplo*, nefropatia por IgA, pode ser diagnosticado *in vitro*, *ex vivo*, ou *in vivo*.

[00488] Também dentro desta divulgação está um kit que compreende uma molécula de anticorpo, aqui descrito. O kit pode incluir um ou mais outros elementos, incluindo: instruções de uso; outros reagentes, *por exemplo*, um marcador, um agente terapêutico ou um agente útil para quelação, ou de outro modo acoplamento, uma molécula de anticorpo a um marcador ou agente terapêutico ou uma composição radioprotetora; dispositivos ou outros materiais para preparar a molécula de anticorpo para administração; transportadores farmacologicamente aceitáveis; e dispositivos ou outros materiais para administração a um indivíduo.

### **Ácidos Nucleicos**

[00489] A presente divulgação também apresenta ácidos nucleicos compreendendo sequências de nucleotídeos que codificam as moléculas de anticorpo (*por exemplo*, regiões variáveis de cadeia pesada e leve e CDRs das moléculas de anticorpo), conforme descrito neste documento.

[00490] Por exemplo, a presente divulgação apresenta um primeiro e um segundo ácido nucleico que codificam regiões variáveis da cadeia

pesada e leve, respectivamente, de uma molécula de anticorpo escolhida de uma ou mais das moléculas de anticorpo aqui divulgadas, *por exemplo*, uma molécula de anticorpo da **Tabela 1**, ou uma porção de uma molécula de anticorpo, *por exemplo*, as regiões variáveis da **Tabela 1**. O ácido nucleico pode compreender uma sequência de nucleotídeos que codifica qualquer uma das sequências de aminoácidos nas tabelas aqui, ou uma sequência substancialmente idêntica à mesma (*por exemplo*, uma sequência pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, 99% ou mais idêntica à mesma, ou que difere em não mais que 3, 6, 15, 30 ou 45 nucleotídeos das sequências mostradas nas tabelas aqui).

[00491] Em uma modalidade, o ácido nucleico pode compreender uma sequência de nucleotídeos que codifica pelo menos uma, duas ou três CDRs de uma região variável da cadeia pesada com uma sequência de aminoácidos conforme estabelecido nas tabelas aqui, ou uma sequência substancialmente homóloga a esta (*por exemplo*, uma sequência pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, 99% ou mais idêntica à mesma, e / ou tendo uma ou mais substituições, *por exemplo*, substituições conservadas). Em uma modalidade, o ácido nucleico pode compreender uma sequência de nucleotídeos que codifica pelo menos uma, dois ou três CDRs de uma região variável da cadeia leve tendo uma sequência de aminoácidos conforme estabelecido nas tabelas aqui, ou uma sequência substancialmente homóloga a esta (*por exemplo*, uma sequência pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, 99% ou mais idêntica à mesma, e / ou tendo uma ou mais substituições, *por exemplo*, substituições conservadas). Em uma modalidade, o ácido nucleico pode compreender uma sequência de nucleotídeos que codifica pelo menos duas, três, quatro, cinco ou seis CDRs de regiões variáveis da cadeia pesada e leve com uma sequência de aminoácidos conforme estabelecido nas tabelas aqui, ou uma sequência

substancialmente homóloga a esta (*por exemplo*, uma sequência pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, 99% ou mais idêntica à mesma, e / ou tendo uma ou mais substituições, *por exemplo*, substituições conservadas).

[00492] Em uma modalidade, o ácido nucleico pode compreender uma sequência de nucleotídeos que codifica pelo menos uma, duas ou três CDRs de uma região variável da cadeia pesada tendo a sequência de nucleotídeos conforme estabelecido na **Tabela 5**, uma sequência substancialmente homóloga a esta (*por exemplo*, uma sequência em pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, 99% ou mais idêntica à mesma, e / ou capazes de hibridar sob as condições de rigor aqui descritas). Em uma modalidade, o ácido nucleico pode compreender uma sequência de nucleotídeos que codifica pelo menos uma, duas ou três CDRs de uma região variável da cadeia leve tendo a sequência de nucleotídeos conforme estabelecida na **Tabela 5**, ou uma sequência substancialmente homóloga a esta (*por exemplo*, uma sequência pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, 99% ou mais idêntica à mesma, e / ou capazes de hibridar sob as condições de rigor aqui descritas). Em uma modalidade, o ácido nucleico pode compreender uma sequência de nucleotídeos que codifica pelo menos uma, duas, três, quatro, cinco ou seis CDRs de regiões variáveis da cadeia pesada e leve tendo a sequência de nucleotídeos conforme estabelecido na **Tabela 5**, ou uma sequência substancialmente homóloga a esta (*por exemplo*, uma sequência em pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, 99% ou mais idêntica à mesma, e / ou capazes de hibridar sob as condições de rigor aqui descritas).

[00493] Em uma modalidade, o ácido nucleico compreende uma sequência de nucleotídeos conforme estabelecido na **Tabela 5** ou uma sequência substancialmente homóloga a esta (*por exemplo*, uma sequência de pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, 99% ou mais

idêntica à mesma, e / ou capaz de hibridar sob as condições de rigor aqui descritas). Em uma modalidade, o ácido nucleico compreende uma porção de uma sequência de nucleotídeos conforme estabelecido na **Tabela 5** ou uma sequência substancialmente homóloga a esta (*por exemplo*, uma sequência de pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, 99% ou mais idêntica à mesma, e / ou capaz de hibridar sob as condições de rigor aqui descritas). A porção pode codificar, por exemplo, uma região variável (*por exemplo*, VH ou VL); uma, duas ou três ou mais CDRs; ou uma, duas, três ou quatro ou mais regiões de estrutura.

[00494] Os ácidos nucleicos aqui divulgados incluem desoxirribonucleotídeos ou ribonucleotídeos ou análogos dos mesmos. O polinucleotídeo pode ser de fita simples ou dupla e, se for de fita simples, pode ser a fita codificadora ou a fita não codificadora (antissenso). Um polinucleotídeo pode compreender nucleotídeos modificados, tais como nucleotídeos metilados e análogos de nucleotídeos. A sequência de nucleotídeos pode ser interrompida por componentes não nucleotídicos. Um polinucleotídeo pode ser modificado posteriormente após a polimerização, tal como por conjugação com um componente de marcação. O ácido nucleico pode ser um polinucleotídeo recombinante ou um polinucleotídeo de origem genômica, cDNA, semissintética ou sintética que não ocorre na natureza ou está ligado a outro polinucleotídeo em um arranjo não natural.

[00495] Em um aspecto, o pedido apresenta células hospedeiras e vetores contendo os ácidos nucleicos aqui descritos. Os ácidos nucleicos podem estar presentes em um único vetor ou vetores separados presentes na mesma célula hospedeira ou célula hospedeira separada, conforme descrito em mais detalhes abaixo.

### **Vetores**

[00496] Além disso, são fornecidos aqui vetores que compreendem sequências de nucleotídeos que codificam uma molécula de anticorpo



aqui descrita.

[00497] Em uma modalidade, o vetor compreende um nucleotídeo que codifica uma molécula de anticorpo aqui descrita, *por exemplo*, conforme descrito na **Tabela 1**. Em outra modalidade, o vetor compreende uma sequência de nucleotídeos aqui descrita, *por exemplo*, na **Tabela 5**. Os vetores incluem, mas não estão limitados a, um vírus, plasmídeo, cosmídeo, fago lambda ou um cromossomo artificial de levedura (YAC).

[00498] Vários sistemas de vetores podem ser empregados. Por exemplo, uma classe de vetores utiliza elementos de DNA que são derivados de vírus animais, tais como, por exemplo, vírus do papiloma bovino, vírus polioma, adenovírus, vírus vaccinia, baculovírus, retrovírus (vírus do sarcoma de Rous, MMTV ou MOMLV) ou vírus SV40. Outra classe de vetores utiliza elementos de RNA derivados de vírus de RNA, como vírus Semliki Forest, vírus da Encefalite Equina Oriental e Flavivírus.

[00499] Além disso, as células que integraram de forma estável o DNA em seus cromossomos podem ser selecionadas pela introdução de um ou mais marcadores que permitem a seleção de células hospedeiras transfectadas. O marcador pode fornecer, por exemplo, prototropia a um hospedeiro auxotrófico, resistência a biocidas (*por exemplo*, antibióticos) ou resistência a metais pesados, como cobre ou semelhantes. O gene marcador selecionável pode ser diretamente ligado às sequências de DNA a serem expressas ou introduzidas na mesma célula por cotransformação. Elementos adicionais também podem ser necessários para a síntese ideal de mRNA. Esses elementos podem incluir sinais de emenda, bem como promotores transcricionais, intensificadores e sinais de terminação.

[00500] Uma vez que o vetor de expressão ou sequência de DNA contendo os construtos tenham sido preparados para expressão, os

vetores de expressão podem ser transfectados ou introduzidos em uma célula hospedeira apropriada. Várias técnicas podem ser empregadas para conseguir isso, tais como, por exemplo, fusão de protoplastos, precipitação de fosfato de cálcio, eletroporação, transdução retroviral, transfecção viral, arma de genes, transfecção baseada em lipídeos ou outras técnicas convencionais. No caso de fusão de protoplastos, as células são cultivadas em meio e selecionadas para a atividade apropriada.

[00501] Métodos e condições para cultivar as células transfectadas resultantes e para recuperar a molécula de anticorpo produzida são conhecidos pelos versados na técnica e podem ser variados ou otimizados dependendo do vetor de expressão específico e da célula hospedeira de mamífero empregada, com base na presente descrição.

### **Células**

[00502] A presente divulgação também fornece células (*por exemplo*, células hospedeiras) compreendendo um ácido nucleico que codifica uma molécula de anticorpo como aqui descrito. Por exemplo, as células hospedeiras podem compreender uma molécula de ácido nucleico com uma sequência de nucleotídeos descrita na **Tabela 5**, uma sequência substancialmente homóloga a esta (*por exemplo*, uma sequência de pelo menos cerca de 85%, 90%, 95%, 99% ou mais idêntica à mesma, e / ou capaz de hibridar sob as condições de rigor aqui descritas), ou uma porção de um dos referidos ácidos nucleicos. Além disso, as células hospedeiras podem compreender uma molécula de ácido nucleico que codifica uma sequência de aminoácidos da **Tabela 1**, uma sequência substancialmente homóloga a esta (*por exemplo*, uma sequência pelo menos cerca de 80%, 85%, 90%, 95%, 99% ou mais idêntica à mesma), ou uma porção de uma das referidas sequências.

[00503] Em uma modalidade, as células hospedeiras são geneticamente modificadas para compreender ácidos nucleicos que

codificam a molécula de anticorpo aqui descrita.

[00504] Em uma modalidade, as células hospedeiras são geneticamente modificadas usando um cassete de expressão. A frase "cassete de expressão" refere-se a sequências de nucleotídeos, que são capazes de afetar a expressão de um gene em hospedeiros compatíveis com tais sequências. Essas cassetes podem incluir um promotor, uma estrutura de leitura aberta com ou sem íntrons e um sinal de terminação. Fatores adicionais necessários ou úteis para efetuar a expressão também podem ser usados, tais como, por exemplo, um promotor induzível.

[00505] A divulgação também fornece células hospedeiras compreendendo os vetores aqui descritos.

[00506] A célula pode ser, mas não está limitada a, uma célula eucariótica, uma célula bacteriana, uma célula de inseto ou uma célula humana. As células eucarióticas adequadas incluem, mas não estão limitadas a, células Vero, células HeLa, células COS, células CHO, células HEK293, células BHK e células MDCKII. Células de inseto adequadas incluem, mas não estão limitadas a, células Sf9. Em uma modalidade, a célula (*por exemplo*, célula hospedeira) é uma célula isolada.

### **Usos de moléculas de anticorpos**

[00507] As moléculas de anticorpo aqui divulgadas, bem como as composições farmacêuticas aqui divulgadas, têm utilidades terapêuticas, profiláticas e / ou diagnósticas *in vitro*, *ex vivo*, e *in vivo*.

[00508] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo reduz (*por exemplo*, inibe, bloqueia ou neutraliza) uma ou mais atividades biológicas de C5 (*por exemplo*, clivagem de C5). Por exemplo, essas moléculas de anticorpos podem ser administradas a células em cultura, *in vitro* ou *ex vivo*, ou a um indivíduo, *por exemplo*, um indivíduo humano, *por exemplo*, *in vivo*, para reduzir (*por exemplo*, inibe, bloqueia

ou neutraliza) um ou mais atividades biológicas de C5. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo inibe, ou inibe substancialmente, a clivagem de C5, *por exemplo*, C5 humano, *por exemplo*, para formar C5a e C5b. Por conseguinte, em um aspecto, a divulgação fornece um método de tratamento, prevenção ou diagnóstico de um distúrbio, *por exemplo*, um distúrbio aqui descrito (*por exemplo*, nefropatia por IgA), em um indivíduo, compreendendo administrar ao indivíduo uma molécula de anticorpo aqui descrita, de tal forma que o distúrbio é tratado, prevenido ou diagnosticado. Por exemplo, a divulgação fornece um método que compreende contatar a molécula de anticorpo aqui descrita com células em cultura, *por exemplo*, *in vitro* ou *ex vivo*, ou a administração da molécula de anticorpo aqui descrita a um indivíduo, *por exemplo*, *in vivo*, para tratar, prevenir ou diagnosticar um distúrbio, *por exemplo*, um distúrbio associado a um distúrbio associado ao complemento, *por exemplo*, um distúrbio associado ao complemento aqui descrito.

[00509] Conforme utilizado neste documento, o termo "indivíduo" se destina a incluir animais humanos e não humanos. Em uma modalidade, o indivíduo é um indivíduo humano, *por exemplo*, um paciente humano com um distúrbio associado ao complemento, *por exemplo*, um distúrbio associado ao complemento aqui descrito, ou em risco de ter um distúrbio associado ao complemento, *por exemplo*, um distúrbio associado ao complemento aqui descrito. O termo "animais não humanos" inclui mamíferos e não mamíferos, como primatas não humanos. Em outra modalidade, o indivíduo é um ser humano. Os métodos e composições aqui descritos são adequados para tratar pacientes humanos de um distúrbio associado ao complemento, *por exemplo*, um distúrbio associado ao complemento aqui descrito. Pacientes com um distúrbio associado ao complemento, *por exemplo*, um distúrbio associado ao complemento aqui descrito, incluem aqueles

que desenvolveram um distúrbio associado ao complemento, *por exemplo*, um distúrbio associado ao complemento aqui descrito, mas são (pelo menos temporariamente) assintomáticos, pacientes que exibiram um sintoma de um distúrbio associado ao complemento, *por exemplo*, um distúrbio associado ao complemento aqui descrito, ou pacientes com um distúrbio relacionado ou associado a um distúrbio associado ao complemento, *por exemplo*, um distúrbio associado ao complemento aqui descrito.

### **Métodos de tratamento ou prevenção de distúrbios**

[00510] As moléculas de anticorpo aqui descritas podem ser usadas para tratar ou prevenir distúrbios associados ao complemento ou sintomas dos mesmos.

[00511] Em uma modalidade, o distúrbio está associado a níveis aberrantes de C5. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é usada para tratar um indivíduo com um distúrbio aqui descrito, ou está em risco de desenvolver um distúrbio aqui descrito.

[00512] Distúrbios associados ao complemento exemplificativos incluem, mas não estão limitados a, distúrbios associados a AP e / ou distúrbios associados a CP. Tais distúrbios incluem, sem limitação, artrite reumatoide (RA); síndrome do anticorpo antifosfolípídeo; doença de Lupus; lesão de isquemia-reperfusão; síndrome hemolítico-urêmica atípica (aHUS); síndrome hemolítico-urêmica típica ou infecciosa (tHUS); doença de depósito denso (DDD); hemoglobinúria paroxística noturna (PNH); neuromielite óptica (NMO); neuropatia motora multifocal (MMN); esclerose múltipla (MS); degeneração macular (*por exemplo*, degeneração macular relacionada à idade (DMRI)); hemólise, enzimas hepáticas elevadas e síndrome de plaquetas baixas (HELLP); púrpura trombocitopênica trombótica (TTP); perda fetal espontânea; Vasculite pauci-imune; epidermólise bolhosa; perda fetal recorrente; Miastenia gravis; e lesão cerebral traumática.

[00513] Em uma modalidade, o distúrbio associado ao complemento é um distúrbio vascular associado ao complemento, tal como, mas não limitado a, um distúrbio vascular associado ao diabetes (*por exemplo*, do olho), oclusão da veia central da retina, um distúrbio cardiovascular, miocardite, um distúrbio cerebrovascular, um distúrbio vascular periférico (*por exemplo*, musculoesquelético), um distúrbio renovascular, um distúrbio vascular mesentérico / entérico, revascularização para transplantes e / ou replantes, vasculite, nefrite púrpura de Henoch-Schonlein, vasculite associada ao lúpus eritematoso sistêmico, vasculite associada a artrite reumatoide, vasculite do complexo imune, doença de Takayasu, cardiomiopatia dilatada, angiopatia diabética, doença de Kawasaki (arterite), êmbolo de gás venoso (VGE) e re-estenose após colocação de stent, aterectomia rotacional e angioplastia coronária transluminal percutânea (PTCA).

[00514] Distúrbios associados ao complemento adicionais incluem, sem limitação, miastenia gravis, doença de aglutinina fria, dermatomiosite, doença de Graves, aterosclerose, doença de Alzheimer, Síndrome de Guillain-Barré, doença de Degos, rejeição de enxerto (*por exemplo*, rejeição de transplante), sepse, queimadura (*por exemplo*, queimadura grave), sepse de resposta inflamatória sistêmica, choque séptico, lesão da medula espinhal, glomerulonefrite, tireoidite de Hashimoto, diabetes tipo I, psoríase, pênfigo, anemia hemolítica autoimune (AIHA), púrpura trombocitopênica idiopática (ITP), síndrome de Goodpasture, antifosfolídeo (APS) e APS catastrófica (CAPS). Em algumas modalidades, as soluções de anticorpos de alta concentração aqui descritas podem ser usadas em métodos para o tratamento de microangiopatia trombótica (TMA), *por exemplo*, TMA associada a um distúrbio associado ao complemento, como qualquer um dos distúrbios associados ao complemento aqui descritos.

[00515] Os distúrbios associados ao complemento também incluem

distúrbios pulmonares associados ao complemento, tais como, mas não se limitando a, asma, bronquite, uma doença pulmonar obstrutiva crônica (COPD), uma doença pulmonar intersticial, deficiência de  $\alpha$ -1 anti-tripsina, enfisema, bronquiectasia, bronquiolite obliterante, alveolite, sarcoidose, fibrose pulmonar e distúrbios vasculares do colágeno.

[00516] Em uma modalidade, o distúrbio associado ao complemento é escolhido de lesão de isquemia-reperfusão, síndrome hemolítico-urêmica atípica (aHUS), síndrome hemolítico-urêmica típica ou infecciosa (tHUS), doença de depósito denso (DDD), hemoglobinúria paroxística noturna (PNH), neuromielite óptica (NMO), degeneração macular, púrpura trombocitopênica trombótica (TTP); miastenia gravis, doença da aglutinina fria, síndrome de Guillain-Barre, doença de Degos, rejeição de enxerto, sepse, glomerulonefrite ou microangiopatia trombótica (TMA).

[00517] As moléculas de anticorpo aqui descritas são tipicamente administradas em uma frequência que mantém um nível terapeuticamente eficaz de moléculas de anticorpo no sistema do paciente até que o paciente se recupere. Por exemplo, as moléculas de anticorpo podem ser administradas a uma frequência que atinge uma concentração de soro suficiente para pelo menos cerca de 1, 2, 5, 10, 20, 30 ou 40 moléculas de anticorpo para ligar cada molécula C5. Em uma modalidade, as moléculas de anticorpo são administradas a cada 1, 2, 3, 4, 5, 6 ou 7 dias, a cada 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 semanas, ou a cada 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 meses.

[00518] Os métodos de administração de várias moléculas de anticorpo são conhecidos na técnica e são descritos abaixo. Dosagens adequadas das moléculas de anticorpo usadas vão depender da idade e peso do indivíduo e a droga específica utilizada.

[00519] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada

ao indivíduo (*por exemplo*, um indivíduo humano) por via intravenosa. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada ao indivíduo em uma dose entre 0,1 mg / kg e 50 mg / kg, *por exemplo*, entre 0,2 mg / kg e 25 mg / kg, entre 0,5 mg / kg e 10 mg / kg, entre 0,5 mg / kg e 5 mg / kg, entre 0,5 mg / kg e 3 mg / kg, entre 0,5 mg / kg e 2,5 mg / kg, entre 0,5 mg / kg e 2 mg / kg, entre 0,5 mg / kg e 1,5 mg / kg, entre 0,5 mg / kg e 1 mg / kg, entre 1 mg / kg e 1,5 mg / kg, entre 1 mg / kg e 2 mg / kg, entre 1 mg / kg e 2,5 mg / kg, entre 1 mg / kg e 3 mg / kg, entre 1 mg / kg e 2,5 mg / kg, ou entre 1 mg / kg e 5 mg / kg. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada ao indivíduo em uma dose fixa entre 10 mg e 1000 mg, *por exemplo*, entre 10 mg e 500 mg, entre 10 mg e 250 mg, entre 10 mg e 150 mg, entre 10 mg e 100 mg, entre 10 mg e 50 mg, entre 250 mg e 500 mg, entre 150 mg e 500 mg, entre 100 mg e 500 mg, entre 50 mg e 500 mg, entre 25 mg e 250 mg, entre 50 mg e 150 mg, entre 50 mg e 100 mg, entre 100 mg e 150 mg. entre 100 mg e 200 mg ou entre 150 mg e 250 mg. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada uma vez por semana, duas vezes por semana, uma vez a cada duas semanas, uma vez a cada três semanas, uma vez a cada quatro semanas, uma vez a cada oito semanas, uma vez por mês, uma vez a cada dois meses ou uma vez a cada três meses. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada entre 0,5 mg / kg e 3 mg / kg ou entre 50 mg e 150 mg, uma vez por semana, duas vezes por semana, uma vez a cada duas semanas ou uma vez a cada quatro semanas.

[00520] As moléculas de anticorpo podem ser usadas sozinhas ou conjugadas a um segundo agente, *por exemplo*, um agente bacteriano, toxina ou proteína, *por exemplo*, uma segunda molécula de anticorpo anti-C5. Este método inclui: administrar a molécula de anticorpo, sozinha ou conjugada a um segundo agente, a um indivíduo que requer tal tratamento. As moléculas de anticorpo podem ser usadas para



distribuir uma variedade de agentes terapêuticos, *por exemplo*, uma toxina ou misturas dos mesmos.

#### *Distúrbios Inflamatórios*

[00521] Em uma modalidade, o distúrbio associado ao complemento é um distúrbio inflamatório, *por exemplo*, PNH ou aHUS. Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é usada para tratar um sintoma associado a um distúrbio inflamatório, *por exemplo*, PNH ou aHUS, ou uma combinação dos mesmos.

[00522] A hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é geralmente caracterizada pela destruição dos glóbulos vermelhos (anemia hemolítica), coágulos sanguíneos (trombose) e comprometimento da função da medula óssea (*por exemplo*, produção de quantidades insuficientes de componentes do sangue).

[00523] A síndrome hemolítica urêmica atípica (aHUS) geralmente está associada à ativação crônica e descontrolada do sistema complemento. A aHUS é tipicamente caracterizada por microangiopatia trombótica sistêmica (TMA), a formação de coágulos sanguíneos em pequenos vasos sanguíneos por todo o corpo, que podem levar a derrame, ataque cardíaco, insuficiência renal e morte.

#### **Terapias de Combinação**

[00524] As moléculas de anticorpo podem ser usadas em combinação com outras terapias. Por exemplo, a terapia de combinação pode incluir uma molécula de anticorpo coformulada com, e / ou coadministrada com, um ou mais agentes terapêuticos adicionais, *por exemplo*, um ou mais agentes terapêuticos adicionais aqui descritos. Em outras modalidades, as moléculas de anticorpo são administradas em combinação com outras modalidades de tratamento terapêutico, *por exemplo*, outras modalidades de tratamento terapêutico aqui descritas. Essas terapias de combinação podem utilizar vantajosamente dosagens mais baixas dos agentes terapêuticos administrados, evitando assim

possíveis toxicidades ou complicações associadas às várias monoterapias.

[00525] Administrado "em combinação", como utilizado neste documento, significa que dois (ou mais) tratamentos diferentes são administrados ao indivíduo antes ou durante o curso da aflição do indivíduo com um distúrbio. Em uma modalidade, dois ou mais tratamentos são administrados profilaticamente, *por exemplo*, antes que o indivíduo tenha o distúrbio ou seja diagnosticado com o distúrbio. Em outra modalidade, os dois ou mais tratamentos são administrados após o indivíduo ter desenvolvido ou diagnosticado o distúrbio. Em uma modalidade, a distribuição de um tratamento ainda está ocorrendo quando a distribuição do segundo começa, de modo que há sobreposição. Às vezes, isso é referido aqui como "distribuição simultânea" ou "distribuição concorrente". Em outras modalidades, a administração de um tratamento termina antes do início da administração do outro tratamento. Em uma modalidade de qualquer caso, o tratamento é mais eficaz por causa da administração combinada. Por exemplo, o segundo tratamento é mais eficaz, *por exemplo*, um efeito equivalente é visto com menos do segundo tratamento, ou o segundo tratamento reduz os sintomas em maior extensão, do que seria visto se o segundo tratamento fosse administrado na ausência do primeiro tratamento, ou situação análoga é observada com o primeiro tratamento. Em uma modalidade, a distribuição é tal que a redução em um sintoma ou outro parâmetro relacionado ao distúrbio é maior do que o que seria observado com um tratamento administrado na ausência do outro. O efeito dos dois tratamentos pode ser parcialmente aditivo, totalmente aditivo ou maior que o aditivo. A distribuição pode ser tal que um efeito do primeiro tratamento administrado ainda seja detectável quando o segundo é administrado.

[00526] Em uma modalidade, o agente adicional é uma segunda molécula de anticorpo, *por exemplo*, uma molécula de anticorpo diferente de uma primeira molécula de anticorpo. Moléculas de anticorpo exemplificativas que podem ser usadas em combinação incluem, mas não estão limitadas a, qualquer combinação das moléculas de anticorpo listadas na **Tabela 1**.

[00527] Em uma modalidade, a molécula de anticorpo é administrada em combinação com uma segunda terapia para tratar ou prevenir um distúrbio associado ao complemento, *por exemplo*, um distúrbio associado ao complemento aqui descrito.

[00528] Terapias exemplificativas que podem ser usadas em combinação com uma molécula de anticorpo ou composição aqui descrita para tratar ou prevenir outros distúrbios também são descritas na seção de "Métodos de tratamento ou prevenção de distúrbios" neste documento.

### **Métodos de diagnóstico**

[00529] Em alguns aspectos, a presente divulgação fornece um método de diagnóstico para detectar a presença de C5 (*por exemplo*, C5 humano) *in vitro* (*por exemplo*, em uma amostra biológica, como uma biópsia ou amostra de sangue) ou *in vivo* (*por exemplo*, imageamento *in vivo* em um indivíduo). O método inclui: (i) contatar a amostra com uma molécula de anticorpo aqui descrita, ou administrar ao indivíduo, a molécula de anticorpo; (opcionalmente) (ii) contatar uma amostra de referência, *por exemplo*, uma amostra de controle (*por exemplo*, uma amostra biológica de controle, como uma biópsia ou amostra de sangue) ou um indivíduo de controle com uma molécula de anticorpo aqui descrita; e (iii) detectar a formação de um complexo entre a molécula de anticorpo e C5 na amostra ou indivíduo, ou a amostra de controle ou indivíduo, em que uma mudança, *por exemplo*, uma mudança estatisticamente significativa, na formação do complexo na amostra ou

indivíduo em relação à amostra de controle ou indivíduo é indicativa da presença de C5 na amostra. A molécula de anticorpo pode ser marcada direta ou indiretamente com uma substância detectável para facilitar a detecção do anticorpo ligado ou não ligado. As substâncias detectáveis adequadas incluem várias enzimas, grupos protéticos, materiais fluorescentes, materiais luminescentes e materiais radioativos, como descrito acima e descrito em mais detalhes abaixo.

[00530] O termo "amostra", como se refere a amostras usadas para detectar um polipeptídeo (*por exemplo*, C5) ou um ácido nucleico que codifica o polipeptídeo inclui, mas não está limitado a, células, lisados celulares, proteínas ou extratos de membrana de células, fluidos corporais como sangue, ou amostras de tecido, como biópsias.

[00531] A formação de complexos entre a molécula de anticorpo e C5 pode ser detectada medindo ou visualizando a molécula de anticorpo ligada a C5 ou a molécula de anticorpo não ligada. Qualquer ensaio de detecção adequado pode ser usado, e os ensaios de detecção convencionais incluem um ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA), um radioensaio (RIA) ou imuno-histoquímica de tecidos. Alternativa à marcação da molécula de anticorpo, a presença de C5 pode ser avaliada em uma amostra por um ensaio de competição utilizando padrões marcados com uma substância detectável e uma molécula de anticorpo não marcada. Neste ensaio, a amostra biológica, os padrões marcados e a molécula de anticorpo são combinados e a quantidade de padrão marcado ligado à molécula de ligação não marcada é determinada. A quantidade de C5 na amostra é inversamente proporcional à quantidade de padrão marcado ligado à molécula de anticorpo.

[00532] As moléculas de anticorpo aqui descritas podem ser usadas para diagnosticar distúrbios que podem ser tratados ou evitados pelas moléculas de anticorpo aqui descritas. Os métodos de detecção ou

diagnóstico aqui descritos podem ser usados em combinação com outros métodos aqui descritos para tratar ou prevenir um distúrbio aqui descrito.

[00533] A presente divulgação também inclui qualquer um dos seguintes parágrafos numerados:

[00534] 1. Molécula de anticorpo isolada capaz de se ligar ao componente 5 do Complemento (C5), caracterizada pelo fato de que compreende:

[00535] (a) uma região variável da cadeia pesada (VH) compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 da SEQ ID NO: 87, uma sequência de aminoácidos HCDR2 da SEQ ID NO: 88 e uma sequência de aminoácidos HCDR3 da SEQ ID NO: 89; e uma região variável da cadeia leve (VL) compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 da SEQ ID NO: 90, uma sequência de aminoácidos LCDR2 da SEQ ID NO: 91 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 da SEQ ID NO: 92; ou

[00536] (b) um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 da SEQ ID NO: 94, uma sequência de aminoácidos HCDR2 da SEQ ID NO: 95 e uma sequência de aminoácidos HCDR3 da SEQ ID NO: 96; e uma região variável da cadeia leve (VL) compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 da SEQ ID NO: 97, uma sequência de aminoácidos LCDR2 da SEQ ID NO: 98 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 da SEQ ID NO: 99.

[00537] 2. A molécula de anticorpo do parágrafo 1, que compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 da SEQ ID NO: 87, uma sequência de aminoácidos HCDR2 da SEQ ID NO: 88, e uma sequência de aminoácidos HCDR3 da SEQ ID NO: 89 ; e uma região variável da cadeia leve (VL) compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 da SEQ ID NO: 90, uma sequência de aminoácidos LCDR2 da SEQ ID NO: 91 e uma sequência de

aminoácidos LCDR3 da SEQ ID NO: 92.

[00538] 3. A molécula de anticorpo do parágrafo 1, que compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 da SEQ ID NO: 94, uma sequência de aminoácidos HCDR2 da SEQ ID NO: 95 e uma sequência de aminoácidos HCDR3 da SEQ ID NO: 96 ; e uma região variável da cadeia leve (VL) compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 da SEQ ID NO: 97, uma sequência de aminoácidos LCDR2 da SEQ ID NO: 98 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 da SEQ ID NO: 99.

[00539] 4. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-3, que compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 de qualquer uma das SEQ ID NOs: 16-23; uma sequência de aminoácidos HCDR2 de qualquer uma das SEQ ID NOs: 24-30; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 de qualquer uma das SEQ ID NOs: 31-36; e uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 de qualquer uma das SEQ ID NOs: 37-41, uma sequência de aminoácidos LCDR2 de qualquer uma das SEQ ID NOs: 42-46 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 de qualquer uma das SEQ ID NOs: 47 -52.

[00540] 5. A molécula de anticorpo do parágrafo 4, que compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 da SEQ ID NO: 19; uma sequência de aminoácidos HCDR2 da SEQ ID NO: 28; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 da SEQ ID NO: 35; e uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 da SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos LCDR2 da SEQ ID NO: 43 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 da SEQ ID NO: 48.

[00541] 6. A molécula de anticorpo do parágrafo 4, que compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 da SEQ ID NO: 20; uma sequência de aminoácidos HCDR2 da SEQ ID NO: 28; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 da SEQ ID NO: 35; e uma

VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 da SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos LCDR2 da SEQ ID NO: 43 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 da SEQ ID NO: 48.

[00542] 7. A molécula de anticorpo do parágrafo 4, que compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 da SEQ ID NO: 21; uma sequência de aminoácidos HCDR2 da SEQ ID NO: 29; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 da SEQ ID NO: 35; e uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 da SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos LCDR2 da SEQ ID NO: 43 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 da SEQ ID NO: 48.

[00543] 8. A molécula de anticorpo do parágrafo 4, que compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 da SEQ ID NO: 22; uma sequência de aminoácidos HCDR2 da SEQ ID NO: 29; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 da SEQ ID NO: 35; e uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 da SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos LCDR2 da SEQ ID NO: 43 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 da SEQ ID NO: 48.

[00544] 9. A molécula de anticorpo do parágrafo 4, que compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 da SEQ ID NO: 19; uma sequência de aminoácidos HCDR2 da SEQ ID NO: 28; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 da SEQ ID NO: 35; e uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 da SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos LCDR2 da SEQ ID NO: 44 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 da SEQ ID NO: 49.

[00545] 10. A molécula de anticorpo do parágrafo 4, que compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 da SEQ ID NO: 20; uma sequência de aminoácidos HCDR2 da SEQ ID NO: 28; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 da SEQ ID NO: 35; e uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 da SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos LCDR2 da SEQ ID NO: 44 e

uma sequência de aminoácidos LCDR3 da SEQ ID NO: 49.

[00546] 11. A molécula de anticorpo do parágrafo 4, que compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 da SEQ ID NO: 21; uma sequência de aminoácidos HCDR2 da SEQ ID NO: 29; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 da SEQ ID NO: 35; e uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 da SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos LCDR2 da SEQ ID NO: 44 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 da SEQ ID NO: 49.

[00547] 12. A molécula de anticorpo do parágrafo 4, que compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 da SEQ ID NO: 22; uma sequência de aminoácidos HCDR2 da SEQ ID NO: 29; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 da SEQ ID NO: 35; e uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 da SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos LCDR2 da SEQ ID NO: 44 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 da SEQ ID NO: 49.

[00548] 13. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-3, que compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 de qualquer uma das SEQ ID NOs: 54-58; uma sequência de aminoácidos HCDR2 de qualquer uma das SEQ ID NOs: 59-65; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 de qualquer uma das SEQ ID NOs: 66-70; e uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 de qualquer uma das SEQ ID NOs: 71-75, uma sequência de aminoácidos LCDR2 de qualquer uma das SEQ ID NOs: 76-80 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 de qualquer uma das SEQ ID NOs: 81 -86.

[00549] 14. A molécula de anticorpo do parágrafo 13, que compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 da SEQ ID NO: 54; uma sequência de aminoácidos HCDR2 da SEQ ID NO: 59; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 da SEQ ID NO: 66; e uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos



LCDR1 da SEQ ID NO: 71, uma sequência de aminoácidos LCDR2 da SEQ ID NO: 76 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 da SEQ ID NO: 81.

[00550] 15. A molécula de anticorpo do parágrafo 13, que compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 da SEQ ID NO: 55; uma sequência de aminoácidos HCDR2 da SEQ ID NO: 59; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 da SEQ ID NO: 66; e uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 da SEQ ID NO: 71, uma sequência de aminoácidos LCDR2 da SEQ ID NO: 76 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 da SEQ ID NO: 81.

[00551] 16. A molécula de anticorpo do parágrafo 13, que compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 da SEQ ID NO: 54; uma sequência de aminoácidos HCDR2 da SEQ ID NO: 60; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 da SEQ ID NO: 66; e uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 da SEQ ID NO: 71, uma sequência de aminoácidos LCDR2 da SEQ ID NO: 76 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 da SEQ ID NO: 81.

[00552] 17. A molécula de anticorpo do parágrafo 13, que compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 da SEQ ID NO: 55; uma sequência de aminoácidos HCDR2 da SEQ ID NO: 60; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 da SEQ ID NO: 66; e uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 da SEQ ID NO: 71, uma sequência de aminoácidos LCDR2 da SEQ ID NO: 76 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 da SEQ ID NO: 81.

[00553] 18. A molécula de anticorpo do parágrafo 13, que compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 da SEQ ID NO: 54; uma sequência de aminoácidos HCDR2 da

SEQ ID NO: 59; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 da SEQ ID NO: 66; e uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 da SEQ ID NO: 71, uma sequência de aminoácidos LCDR2 da SEQ ID NO: 77 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 da SEQ ID NO: 82.

[00554] 19. A molécula de anticorpo do parágrafo 13, que compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 da SEQ ID NO: 55; uma sequência de aminoácidos HCDR2 da SEQ ID NO: 59; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 da SEQ ID NO: 66; e uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 da SEQ ID NO: 71, uma sequência de aminoácidos LCDR2 da SEQ ID NO: 77 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 da SEQ ID NO: 82.

[00555] 20. A molécula de anticorpo do parágrafo 13, que compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 da SEQ ID NO: 54; uma sequência de aminoácidos HCDR2 da SEQ ID NO: 60; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 da SEQ ID NO: 66; e uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 da SEQ ID NO: 71, uma sequência de aminoácidos LCDR2 da SEQ ID NO: 77 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 da SEQ ID NO: 82.

[00556] 21. A molécula de anticorpo do parágrafo 13, que compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 da SEQ ID NO: 55; uma sequência de aminoácidos HCDR2 da SEQ ID NO: 60; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 da SEQ ID NO: 66; e uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 da SEQ ID NO: 71, uma sequência de aminoácidos LCDR2 da SEQ ID NO: 77 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 da SEQ ID NO: 82.

[00557] 22. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos

1-21, que compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos pelo menos 85%, 90% ou 95% idêntica a qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-9.

[00558] 23. A molécula de anticorpo do parágrafo 22, que compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-9.

[00559] 24. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-21, que compreende uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos pelo menos 85%, 90% ou 95% idêntica a qualquer uma das SEQ ID NOs: 10-15.

[00560] 25. A molécula de anticorpo do parágrafo 24, que compreende uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 10-15.

[00561] 26. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-21, que compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos pelo menos 85%, 90% ou 95% idêntica a qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-9 e uma VL compreendendo uma sequência de aminoácido pelo menos 85%, 90% ou 95% idêntica a qualquer uma das SEQ ID NOs: 10-15.

[00562] 27. A molécula de anticorpo do parágrafo 26, que compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-9 e uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 10-15.

[00563] 28. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-27, que compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1 e uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10.

[00564] 29. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-27, que compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 2 e uma VL compreendendo uma

sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10.

[00565] 30. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-27, que compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3 e uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10.

[00566] 31. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-27, que compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 4 e uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 10.

[00567] 32. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-27, que compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 1 e uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11.

[00568] 33. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-27, que compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 2 e uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11.

[00569] 34. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-27, que compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 3 e uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11.

[00570] 35. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-27, que compreende uma VH compreendendo uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 4 e uma VL compreendendo uma sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 11.

[00571] 36. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos anteriores, que compreende um fragmento de ligação ao antígeno.

[00572] 37. A molécula de anticorpo do parágrafo 36, em que o fragmento de ligação ao antígeno compreende um Fab, F(ab')<sub>2</sub>, Fv ou scFv.

[00573] 38. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos anteriores, que compreende uma região constante da cadeia pesada escolhida das regiões constantes da cadeia pesada de IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4, ou uma quimera de dois ou mais isótipos (*por exemplo* , IgG2/4) , e opcionalmente, em que a região constante da cadeia pesada compreende uma ou mais modificações de aminoácidos na dobradiça, região CH2 ou CH3, como visto em IgG2/4-LS ou IgG2/4-YTE.

[00574] 39. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos anteriores, que compreende uma região constante da cadeia leve escolhida a partir das regiões constantes da cadeia leve de kappa ou lambda.

[00575] 40. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos anteriores, que compreende uma região constante da cadeia pesada escolhida a partir das regiões constantes da cadeia pesada de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, ou uma quimera de dois ou mais isótipos (*por exemplo* , IgG2 e IgG4), e uma região constante da cadeia leve escolhida a partir das regiões constantes da cadeia leve de kappa ou lambda.

[00576] 41. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos anteriores, que compreende uma região Fc.

[00577] 42. A molécula de anticorpo do parágrafo 41, em que a região Fc compreende uma ou ambas substituições de Met-429-Leu e Asn-435-Ser nos resíduos correspondentes a metionina 428 e asparagina 434, respectivamente, cada uma na numeração EU.

[00578] 43. A molécula de anticorpo do parágrafo 41 ou 42, em que a região Fc compreende uma, duas ou três substituições de Met-252-Tyr, Ser-254-Thr e Thr-256-Glu em resíduos correspondentes a metionina 252, serina 254 e treonina 256, respectivamente, cada um na numeração EU.

[00579] 44. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos

anteriores, que compreende duas VH e duas VL.

[00580] 45. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos anteriores, em que a referida molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo humanizado.

[00581] 46. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos anteriores, em que a referida molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo monoclonal.

[00582] 47. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos anteriores, em que a referida molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo sintético.

[00583] 48. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos anteriores, em que a referida molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo monoespecífico.

[00584] 49. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos anteriores, em que é uma molécula de anticorpo multiespecífico.

[00585] 50. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos anteriores, em que é uma molécula de anticorpo biespecífico.

[00586] 51. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos anteriores, em que o C5 é um C5 humano.

[00587] 52. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos anteriores, em que se liga a C5 humano com um  $K_D'$  inferior a  $0,1 \mu\text{g} / \text{ml}$  ou  $0,6 \text{ nM}$ .

[00588] 53. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos anteriores, que se liga a C5 humano com um  $K_D'$  entre  $0,03$  e  $0,08 \mu\text{g} / \text{ml}$  ou entre  $0,2 \text{ nM}$  e  $0,53 \text{ nM}$ .

[00589] 54. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos anteriores, que se liga a C5 humano a um  $EC_{50}$  de menos que  $2 \mu\text{g} / \text{ml}$  (por exemplo, menos que  $0,5 \mu\text{g} / \text{ml}$ ) conforme determinado por ELISA.

[00590] 55. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos anteriores, que se liga a C5 humano a um  $EC_{50}$  entre  $0,01 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $2$

µg / ml (por exemplo, entre 0,02 µg / ml e 0,2 µg / ml) conforme determinado por ELISA.

[00591] 56. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos anteriores, que se liga a C5 humano a um EC<sub>50</sub> entre 0,03 µg / ml e 0,8 µg / ml (por exemplo, entre 0,03 µg / ml e 0,16 µg / ml) conforme determinado por ELISA.

[00592] 57. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos anteriores, que inibe a hemólise a um IC50 inferior a 10 µg / ml, conforme determinado por um ensaio de hemólise *in vitro*.

[00593] 58. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos anteriores, que inibe a hemólise a um IC50 entre 0,5 µg / ml e 6 µg / ml (por exemplo, entre 2 µg / ml e 6 µg / ml), conforme determinado por um ensaio de hemólise *in vitro*.

[00594] 59. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos anteriores, que inibe a hemólise a um IC50 entre 0,5 µg / ml e 3,3 µg / ml (por exemplo, entre 2,3 µg / ml e 3,3 µg / ml), conforme determinado por uma hemólise *in vitro* ensaio.

[00595] 60. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos anteriores, que se liga a C5 humano, compreendendo a sequência de aminoácidos da SEQ ID NO: 53.

[00596] 61. A molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos anteriores, em que:

[00597] (1) LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1 e HCDR2 pertencem às classes canônicas Chothia CDR 2, 1, 1, 1 e 2, respectivamente; e

[00598] (2) a molécula de anticorpo compreende pelo menos um dos contatos paratopo-paratopo descritos na Tabela 6.

[00599] 62. Uma molécula de anticorpo capaz de se ligar a C5, compreendendo uma VH que compreende uma HCDR1, uma HCDR2 e uma HCDR3, e uma VL que compreende uma LCDR1, uma LCDR2 e uma LCDR3, em que:

[00600] (1) LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1 e HCDR2 pertencem às classes canônicas Chothia CDR 2, 1, 1, 1 e 2, respectivamente; e

[00601] (2) a molécula de anticorpo compreende pelo menos um dos contatos paratopo-paratopo descritos na Tabela 6.

[00602] 63. Uma molécula de anticorpo que compete pela ligação a C5 com uma molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos anteriores.

[00603] 64. Uma molécula de anticorpo que se liga ao mesmo epítopo ou epítopo sobreposto que o epítopo reconhecido por uma molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos anteriores.

[00604] 65. Uma composição farmacêutica que compreende a molécula de anticorpo isolada de qualquer um dos parágrafos anteriores e um transportador, excipiente ou estabilizador farmacêuticamente aceitável.

[00605] 66. Um ácido nucleico isolado que codifica a VH, VL ou ambos da molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-65.

[00606] 67. Um vetor de expressão compreendendo o ácido nucleico do parágrafo 66.

[00607] 68. Uma célula hospedeira compreendendo o ácido nucleico do parágrafo 66 ou o vetor do parágrafo 67.

[00608] 69. Um método de produção de uma molécula de anticorpo, compreendendo cultivar a célula hospedeira do parágrafo 68 sob condições adequadas para a expressão genética.

[00609] 70. Um método de inibição de C5, compreendendo contatar C5 com uma molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-64, ou uma composição farmacêutica do parágrafo 65.

[00610] 71. O método do parágrafo 70, em que a etapa de contato ocorre *in vitro*, *ex vivo*, ou *in vivo*.

[00611] 72. Um método de tratamento de um distúrbio, compreendendo administrar a um indivíduo em necessidade do mesmo



uma molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1 a 64, ou uma composição farmacêutica do parágrafo 65, em uma quantidade eficaz para tratar o distúrbio.

[00612] 73. O método do parágrafo 72, em que o distúrbio é um distúrbio associado ao complemento, opcionalmente, em que o distúrbio associado ao complemento é escolhido de lesão de isquemia-reperfusão, síndrome hemolítico-urêmica atípica (aHUS), síndrome hemolítico-urêmica típica ou infecciosa (tHUS), doença de depósito denso (DDD), hemoglobinúria paroxística noturna (PNH), neuromielite óptica (NMO), degeneração macular, púrpura trombocitopênica trombótica (TTP); miastenia gravis, doença da aglutinina fria, síndrome de Guillain-Barre, doença de Degos, rejeição de enxerto, sepse, glomerulonefrite ou microangiopatia trombótica (TMA).

[00613] 74. O método do parágrafo 72 ou 73, em que a molécula de anticorpo é administrada ao indivíduo em uma dose entre 0,1 mg / kg e 50 mg / kg.

[00614] 75. O método de qualquer um dos parágrafos 72-74, compreendendo ainda administrar um segundo agente ou modalidade terapêutica.

[00615] 76. O método do parágrafo 75, em que o segundo agente ou modalidade terapêutica é administrado antes, durante ou após a molécula de anticorpo ser administrada.

[00616] 77. Um método de prevenção de um distúrbio, compreendendo administrar a um indivíduo em necessidade do mesmo uma molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1 a 64, ou uma composição farmacêutica do parágrafo 65, em uma quantidade eficaz para tratar o distúrbio.

[00617] 78. O método do parágrafo 77, em que o distúrbio é um distúrbio associado ao complemento, opcionalmente, em que o distúrbio associado ao complemento é escolhido de lesão de isquemia-

reperfusão, síndrome hemolítico-urêmica atípica (aHUS), síndrome hemolítico-urêmica típica ou infecciosa (tHUS), doença de depósito denso (DDD), hemoglobinúria paroxística noturna (PNH), neuromielite óptica (NMO), degeneração macular, púrpura trombocitopênica trombótica (TTP); miastenia gravis, doença da aglutinina fria, síndrome de Guillain-Barre, doença de Degos, rejeição de enxerto, sepse, glomerulonefrite ou microangiopatia trombótica (TMA).

[00618] 79. Um método para detectar C5, compreendendo (i) contatar uma amostra ou um indivíduo com uma molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-64, sob condições que permitem que a interação da molécula de anticorpo e C5 ocorra, e (ii) detectar a formação de um complexo entre a molécula de anticorpo e a amostra ou indivíduo.

[00619] 80. O método do parágrafo 79, compreendendo ainda contatar uma amostra de referência ou indivíduo com uma molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-64, sob condições que permitem que a interação da molécula de anticorpo e C5 ocorra, e (ii) detectar a formação de um complexo entre a molécula de anticorpo e a amostra ou indivíduo.

[00620] 81. Uma molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-64, ou uma composição farmacêutica do parágrafo 66, para uso no tratamento de um distúrbio em um indivíduo.

[00621] 82. A molécula de anticorpo, ou composição farmacêutica, para uso do parágrafo 81, em que o distúrbio é um distúrbio associado ao complemento, opcionalmente, em que o distúrbio associado ao complemento é escolhido de lesão de isquemia-reperfusão, síndrome hemolítico-urêmica atípica (aHUS), síndrome hemolítico-urêmica típica ou infecciosa (tHUS), doença de depósito denso (DDD), hemoglobinúria paroxística noturna (PNH), neuromielite óptica (NMO), degeneração macular, púrpura trombocitopênica trombótica (TTP); miastenia gravis,

doença da aglutinina fria, síndrome de Guillain-Barre, doença de Degos, rejeição de enxerto, sepse, glomerulonefrite ou microangiopatia trombótica (TMA).

[00622] 83. Uso de uma molécula de anticorpo de qualquer um dos parágrafos 1-64, ou uma composição farmacêutica do parágrafo 66, na fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio em um indivíduo.

[00623] 84. O uso do parágrafo 83, em que o distúrbio é um distúrbio associado ao complemento, opcionalmente, em que o distúrbio associado ao complemento é escolhido de lesão de isquemia-reperfusão, síndrome hemolítico-urêmica atípica (aHUS), síndrome hemolítico-urêmica típica ou infecciosa (tHUS), doença de depósito denso (DDD), hemoglobinúria paroxística noturna (PNH), neuromielite óptica (NMO), degeneração macular, púrpura trombocitopênica trombótica (TTP); miastenia gravis, doença da aglutinina fria, síndrome de Guillain-Barre, doença de Degos, rejeição de enxerto, sepse, glomerulonefrite ou microangiopatia trombótica (TMA).

## **EXEMPLOS**

### **Exemplo 1: Geração e caracterização de anticorpo monoclonal anti-C5 (mAb)**

#### *Geração de anticorpos monoclonais anti-C5*

[00624] A proteína do complemento converge para uma via comum que causa divisão ou ativação de C3 para formar C3a ou C3b, resultando na formação de várias moléculas bioativas, como C5a e C5b.

[00625] Uma série de exemplos de mAbs anti-C5 (referidos como ATG-001, ATG-002, ATG-003, ATG-004, ATG-005, ATG-006, ATG-007, ATG-008, ATG-012 ou ATG -013) foram gerados.

#### *Análise funcional de anticorpos monoclonais anti-C5*

[00626] Os mAbs anti-C5 exemplificativos foram expressos em células Expi CHO e analisados quanto à pureza usando SDS-PAGE sob

condições redutoras e não redutoras. Em condições de redução, os mAbs migraram como duas bandas separadas a 25 kDa e 50 kDa, correspondendo aos pesos moleculares dos polipeptídeos da cadeia leve e da cadeia pesada, respectivamente. Em condições não redutoras, os mAbs foram observados como uma banda única a 150 kDa, que correspondia ao peso molecular do anticorpo intacto (**FIG. 1A**). A análise de cromatografia de exclusão de tamanho (SEC) dos mAbs revelou que a maioria dos anticorpos estavam em estado monomérico (**FIG. 1B**).

[00627] Os anticorpos exemplificativos foram testados quanto à ligação a C5 humano a pH 7,4 usando ELISA. Os valores de EC50 dos anticorpos exemplificativos mostram que os anticorpos exemplificativos exibem forte afinidade de ligação para C5 humano (**FIG. 2A**). Além disso, os anticorpos exemplificativos inibiram a hemólise de glóbulos vermelhos de frango de uma maneira dependente da dose com metade da concentração inibitória máxima (IC50) variando entre 0,5 - 6 ug / ml, mostrando que os anticorpos exemplificativos suprimiram a atividade de C5 (**FIG. 2B**).

[00628] Esses dados estabelecem que os anticorpos engenheirados exibiram atividade anti-C5 em estudos bioquímicos e *in vitro*.

### **INCORPORAÇÃO POR REFERÊNCIA**

[00629] Todas as publicações, patentes e números de acesso mencionados neste documento são incorporados por meio deste por referência em sua totalidade, como se cada publicação ou patente individual fosse específica e individualmente indicada para ser incorporada por referência.

### **EQUIVALENTES**

[00630] Enquanto modalidades específicas da presente invenção foram discutidas, o relatório descritivo acima é ilustrativo e não restritivo. Muitas variações da invenção se tornarão aparentes para aqueles

versados na técnica após revisão deste relatório descritivo e das reivindicações abaixo. O escopo completo da invenção deve ser determinado por referência às reivindicações, juntamente com o escopo completo de equivalentes e o relatório descritivo, juntamente com essas variações.

## REIVINDICAÇÕES

1. Molécula de anticorpo isolada capaz de se ligar ao componente 5 do Complemento (C5), caracterizada pelo fato de que compreende:

(a) uma região variável da cadeia pesada (VH) compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 de SEQ ID NO: 87, uma sequência de aminoácidos HCDR2 de SEQ ID NO: 88 e uma sequência de aminoácidos HCDR3 de SEQ ID NO: 89; e uma região variável da cadeia leve (VL) compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 de SEQ ID NO: 90, uma sequência de aminoácidos LCDR2 de SEQ ID NO: 91 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 de SEQ ID NO: 92; ou

(b) um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 de SEQ ID NO: 94, uma sequência de aminoácidos HCDR2 de SEQ ID NO: 95 e uma sequência de aminoácidos HCDR3 de SEQ ID NO: 96; e uma região variável da cadeia leve (VL) compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 de SEQ ID NO: 97, uma sequência de aminoácidos LCDR2 de SEQ ID NO: 98 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 de SEQ ID NO: 99.

2. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 de SEQ ID NO: 87, uma sequência de aminoácidos HCDR2 de SEQ ID NO: 88 e uma sequência de aminoácidos HCDR3 de SEQ ID NO: 89; e uma região variável da cadeia leve (VL) compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 de SEQ ID NO: 90, uma sequência de aminoácidos LCDR2 de SEQ ID NO: 91 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 de SEQ ID NO: 92.

3. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende um VH

compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 de SEQ ID NO: 94, uma sequência de aminoácidos HCDR2 de SEQ ID NO: 95 e uma sequência de aminoácidos HCDR3 de SEQ ID NO: 96; e uma região variável de cadeia leve (VL) compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 de SEQ ID NO: 97, uma sequência de aminoácidos LCDR2 de SEQ ID NO: 98 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 de SEQ ID NO: 99.

4. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 de qualquer uma das SEQ ID NOs: 16-23; uma sequência de aminoácidos HCDR2 de qualquer uma das SEQ ID NOs: 24-30; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 de qualquer uma das SEQ ID NOs: 31-36; e um VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 de qualquer uma das SEQ ID NOs: 37-41, uma sequência de aminoácidos LCDR2 de qualquer uma das SEQ ID NOs: 42-46 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 de qualquer uma das SEQ ID NOs: 47-52.

5. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 de SEQ ID NO: 19; uma sequência de aminoácidos HCDR2 de SEQ ID NO: 28; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 de SEQ ID NO: 35; e um VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos LCDR2 de SEQ ID NO: 43 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 de SEQ ID NO: 48.

6. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 de SEQ ID NO: 20; uma sequência de aminoácidos HCDR2 de SEQ ID NO: 28; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 de SEQ ID NO: 35; e um VL

compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos LCDR2 de SEQ ID NO: 43 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 de SEQ ID NO: 48.

7. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 de SEQ ID NO: 21; uma sequência de aminoácidos HCDR2 de SEQ ID NO: 29; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 de SEQ ID NO: 35; e um VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos LCDR2 de SEQ ID NO: 43 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 de SEQ ID NO: 48.

8. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 de SEQ ID NO: 22; uma sequência de aminoácidos HCDR2 de SEQ ID NO: 29; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 de SEQ ID NO: 35; e um VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos LCDR2 de SEQ ID NO: 43 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 de SEQ ID NO: 48.

9. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 de SEQ ID NO: 19; uma sequência de aminoácidos HCDR2 de SEQ ID NO: 28; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 de SEQ ID NO: 35; e um VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos LCDR2 de SEQ ID NO: 44 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 de SEQ ID NO: 49.

10. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 de SEQ ID



NO: 20; uma sequência de aminoácidos HCDR2 de SEQ ID NO: 28; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 de SEQ ID NO: 35; e um VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos LCDR2 de SEQ ID NO: 44 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 de SEQ ID NO: 49.

11. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 de SEQ ID NO: 21; uma sequência de aminoácidos HCDR2 de SEQ ID NO: 29; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 de SEQ ID NO: 35; e um VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos LCDR2 de SEQ ID NO: 44 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 de SEQ ID NO: 49.

12. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 de SEQ ID NO: 22; uma sequência de aminoácidos HCDR2 de SEQ ID NO: 29; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 de SEQ ID NO: 35; e um VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 de SEQ ID NO: 38, uma sequência de aminoácidos LCDR2 de SEQ ID NO: 44 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 de SEQ ID NO: 49.

13. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 de qualquer uma das SEQ ID NOs: 54-58; uma sequência de aminoácidos HCDR2 de qualquer uma das SEQ ID NOs: 59-65; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 de qualquer uma das SEQ ID NOs: 66-70; e um VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 de qualquer uma das SEQ ID NOs: 71-75, uma sequência de aminoácidos LCDR2 de qualquer uma das SEQ ID NOs: 76-80 e uma sequência de

aminoácidos LCDR3 de qualquer uma das SEQ ID NOs: 81 -86.

14. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 de SEQ ID NO: 54; uma sequência de aminoácidos HCDR2 de SEQ ID NO: 59; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 de SEQ ID NO: 66; e um VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 de SEQ ID NO: 71, uma sequência de aminoácidos LCDR2 de SEQ ID NO: 76 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 de SEQ ID NO: 81.

15. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 de SEQ ID NO: 55; uma sequência de aminoácidos HCDR2 de SEQ ID NO: 59; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 de SEQ ID NO: 66; e um VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 de SEQ ID NO: 71, uma sequência de aminoácidos LCDR2 de SEQ ID NO: 76 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 de SEQ ID NO: 81.

16. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 de SEQ ID NO: 54; uma sequência de aminoácidos HCDR2 de SEQ ID NO: 60; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 de SEQ ID NO: 66; e um VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 de SEQ ID NO: 71, uma sequência de aminoácidos LCDR2 de SEQ ID NO: 76 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 de SEQ ID NO: 81.

17. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 de SEQ ID NO: 55; uma sequência de aminoácidos HCDR2 de SEQ ID NO: 60; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 de SEQ ID NO: 66; e um VL

compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 de SEQ ID NO: 71, uma sequência de aminoácidos LCDR2 de SEQ ID NO: 76 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 de SEQ ID NO: 81.

18. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 de SEQ ID NO: 54; uma sequência de aminoácidos HCDR2 de SEQ ID NO: 59; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 de SEQ ID NO: 66; e um VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 de SEQ ID NO: 71, uma sequência de aminoácidos LCDR2 de SEQ ID NO: 77 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 de SEQ ID NO: 82.

19. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 de SEQ ID NO: 55; uma sequência de aminoácidos HCDR2 de SEQ ID NO: 59; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 de SEQ ID NO: 66; e um VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 de SEQ ID NO: 71, uma sequência de aminoácidos LCDR2 de SEQ ID NO: 77 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 de SEQ ID NO: 82.

20. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 de SEQ ID NO: 54; uma sequência de aminoácidos HCDR2 de SEQ ID NO: 60; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 de SEQ ID NO: 66; e um VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 de SEQ ID NO: 71, uma sequência de aminoácidos LCDR2 de SEQ ID NO: 77 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 de SEQ ID NO: 82.

21. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos HCDR1 de SEQ ID

NO: 55; uma sequência de aminoácidos HCDR2 de SEQ ID NO: 60; e uma sequência de aminoácidos HCDR3 de SEQ ID NO: 66; e um VL compreendendo uma sequência de aminoácidos LCDR1 de SEQ ID NO: 71, uma sequência de aminoácidos LCDR2 de SEQ ID NO: 77 e uma sequência de aminoácidos LCDR3 de SEQ ID NO: 82.

22. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizada pelo fato de que compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos pelo menos 85%, 90% ou 95% idêntica a qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-9.

23. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo fato de que compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-9.

24. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizada pelo fato de que compreende um VL compreendendo uma sequência de aminoácidos pelo menos 85%, 90% ou 95% idêntica a qualquer uma das SEQ ID NOs: 10-15.

25. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 24, caracterizada pelo fato de que compreende um VL compreendendo uma sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 10-15.

26. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 21, caracterizada pelo fato de que compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos pelo menos 85%, 90% ou 95% idêntica a qualquer uma das SEQ ID NOs: 1-9 e um VL compreendendo uma sequência de aminoácido pelo menos 85%, 90% ou 95% idêntica a qualquer uma das SEQ ID NOs: 10-15.

27. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 26, caracterizada pelo fato de que compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de qualquer uma das

SEQ ID NOs: 1-9 e um VL compreendendo uma sequência de aminoácidos de qualquer uma das SEQ ID NOs: 10-15.

28. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, caracterizada pelo fato de que compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 e um VL compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 10.

29. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, caracterizada pelo fato de que compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 2 e um VL compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 10.

30. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, caracterizada pelo fato de que compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 e um VL compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 10.

31. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, caracterizada pelo fato de que compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 e um VL compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 10.

32. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, caracterizada pelo fato de que compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 1 e um VL compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 11.

33. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, caracterizada pelo fato de que compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO:

2 e um VL compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 11.

34. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, caracterizada pelo fato de que compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 3 e um VL compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 11.

35. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, caracterizada pelo fato de que compreende um VH compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 4 e um VL compreendendo uma sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 11.

36. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que compreende um fragmento de ligação ao antígeno.

37. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 36, caracterizada pelo fato de que o fragmento de ligação ao antígeno compreende um Fab, F(ab')<sub>2</sub>, Fv ou scFv.

38. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que compreende uma região constante da cadeia pesada escolhida das regiões constantes da cadeia pesada de IgG1, IgG2, IgG3 ou IgG4, ou uma quimera de dois ou mais isótipos (*por exemplo* , IgG2/4) , e opcionalmente, em que a região constante da cadeia pesada compreende uma ou mais modificações de aminoácidos na dobradiça, região CH2 ou CH3, como visto em IgG2/4-LS ou IgG2/4-YTE.

39. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que compreende uma região constante da cadeia leve escolhida a partir das regiões constantes da cadeia leve de kappa ou lambda.

40. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que compreende uma região constante da cadeia pesada escolhida a partir das regiões constantes da cadeia pesada de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, ou uma quimera de dois ou mais isótipos (*por exemplo* , IgG2 e IgG4), e uma região constante da cadeia leve escolhida a partir das regiões constantes da cadeia leve de kappa ou lambda.

41. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que compreende uma região Fc.

42. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 41, caracterizada pelo fato de que a região Fc compreende uma ou ambas as substituições de Met-429-Leu e Asn-435-Ser nos resíduos correspondentes a metionina 428 e asparagina 434, respectivamente, cada uma na numeração EU.

43. Molécula de anticorpo, de acordo com a reivindicação 41 ou 42, caracterizada pelo fato de que a região Fc compreende uma, duas ou três substituições de Met-252-Tyr, Ser-254-Thr e Thr-256-Glu em resíduos correspondentes a metionina 252, serina 254 e treonina 256, respectivamente, cada um na numeração EU.

44. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que compreende dois VH e dois VL.

45. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a referida molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo humanizado.

46. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a referida molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo monoclonal.

47. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a referida molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo sintético.

48. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que a referida molécula de anticorpo é uma molécula de anticorpo monoespecífico.

49. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que é uma molécula de anticorpo multiespecífica.

50. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que é uma molécula de anticorpo biespecífica.

51. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que o C5 é um C5 humano.

52. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que se liga a C5 humano com um  $K_D'$  inferior a  $0,1 \mu\text{g} / \text{ml}$  ou  $0,6 \text{nM}$ .

53. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que se liga a C5 humano com um  $K_D'$  entre  $0,03$  e  $0,08 \mu\text{g} / \text{ml}$  ou entre  $0,2 \text{nM}$  e  $0,53 \text{nM}$ .

54. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que se liga a C5 humano a um  $EC_{50}$  de menos que  $2 \mu\text{g} / \text{ml}$  (por exemplo, menos que  $0,5 \mu\text{g} / \text{ml}$ ) conforme determinado por ELISA.

55. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que se liga a C5 humano a um  $EC_{50}$  entre  $0,01 \mu\text{g} / \text{ml}$  e  $2 \mu\text{g} / \text{ml}$  (por exemplo,



entre 0,02 µg / ml e 0,2 µg / ml) conforme determinado por ELISA.

56. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que se liga a C5 humano a um EC<sub>50</sub> entre 0,03 µg / ml e 0,8 µg / ml (por exemplo, entre 0,03 µg / ml e 0,16 µg / ml) conforme determinado por ELISA.

57. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que inibe a hemólise a um IC<sub>50</sub> inferior a 10 µg / ml, conforme determinado por um ensaio de hemólise *in vitro*.

58. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que inibe a hemólise a um IC<sub>50</sub> entre 0,5 µg / ml e 6 µg / ml (por exemplo, entre 2 µg / ml e 6 µg / ml), conforme determinado por um ensaio de hemólise *in vitro*.

59. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que inibe a hemólise a um IC<sub>50</sub> entre 0,5 µg / ml e 3,3 µg / ml (por exemplo, entre 2,3 µg / ml e 3,3 µg / ml), conforme determinado por uma hemólise *in vitro* ensaio.

60. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que se liga a C5 humano, compreendendo a sequência de aminoácidos de SEQ ID NO: 53.

61. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, caracterizada pelo fato de que:

(1) LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1 e HCDR2 pertencem às classes canônicas Chothia CDR 2, 1, 1, 1 e 2, respectivamente; e

(2) a molécula de anticorpo compreende pelo menos um dos contatos paratopo-paratopo descritos na Tabela 6.

62. Molécula de anticorpo capaz de se ligar a C5, caracterizada pelo fato de que compreende um VH que compreende um HCDR1, um HCDR2 e um HCDR3, e um VL que compreende um LCDR1, um LCDR2 e um LCDR3, em que:

(1) LCDR1, LCDR2, LCDR3, HCDR1 e HCDR2 pertencem às classes canônicas Chothia CDR 2, 1, 1, 1 e 2, respectivamente; e

(2) a molécula de anticorpo compreende pelo menos um dos contatos paratopo-paratopo descritos na Tabela 6.

63. Molécula de anticorpo, caracterizada pelo fato de que compete pela ligação a C5 com uma molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes.

64. Molécula de anticorpo, caracterizada pelo fato de que liga ao mesmo epítopo ou epítopo de sobreposição que o epítopo reconhecido por uma molécula de anticorpo de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes.

65. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de que compreende a molécula de anticorpo isolada como definida em qualquer uma das reivindicações precedentes e um transportador, excipiente ou estabilizador farmacêuticamente aceitável.

66. Ácido nucleico isolado, caracterizado pelo fato de que codifica o VH, VL ou ambos da molécula de anticorpo como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 64.

67. Vetor de expressão, caracterizado pelo fato de que compreende o ácido nucleico como definido na reivindicação 66.

68. Célula hospedeira, caracterizada pelo fato de que compreende o ácido nucleico como definido na reivindicação 66, ou o vetor como definido na reivindicação 67.

69. Método de produção de uma molécula de anticorpo, caracterizado pelo fato de que compreende a cultura da célula

hospedeira como definida a reivindicação 68, sob condições adequadas para a expressão genética.

70. Método de inibição de C5, caracterizado pelo fato de que compreende contatar C5 com uma molécula de anticorpo como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 64, ou uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 65.

71. Método, de acordo com a reivindicação 70, caracterizado pelo fato de que a etapa de contato ocorre *in vitro*, *ex vivo*, ou *in vivo*.

72. Método de tratamento de um distúrbio, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo em necessidade do mesmo uma molécula de anticorpo como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 64, ou uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 65, em uma quantidade eficaz para tratar o distúrbio.

73. Método, de acordo com a reivindicação 72, caracterizado pelo fato de que o distúrbio é um distúrbio associado ao complemento, opcionalmente, em que o distúrbio associado ao complemento é escolhido de lesão de isquemia-reperfusão, síndrome hemolítico-urêmica atípica (aHUS), síndrome hemolítico-urêmica típica ou infecciosa (tHUS), doença de depósito denso (DDD), hemoglobinúria paroxística noturna (PNH), neuromielite óptica (NMO), degeneração macular, púrpura trombocitopênica trombótica (TTP); miastenia gravis, doença da aglutinina fria, síndrome de Guillain-Barre, doença de Degos, rejeição de enxerto, sepse, glomerulonefrite ou microangiopatia trombótica (TMA).

74. Método, de acordo com a reivindicação 72 ou 73, caracterizado pelo fato de que a molécula de anticorpo é administrada ao indivíduo em uma dose entre 0,1 mg / kg e 50 mg / kg.

75. Método, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 72 a 74, caracterizado pelo fato de que compreende ainda administrar um segundo agente ou modalidade terapêutica.

76. Método, de acordo com a reivindicação 75, caracterizado pelo fato de que o segundo agente ou modalidade terapêutica é administrado antes, durante ou após a molécula de anticorpo ser administrada.

77. Método de prevenção de um distúrbio, caracterizado pelo fato de que compreende administrar a um indivíduo em necessidade do mesmo uma molécula de anticorpo como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 64, ou uma composição farmacêutica como definida na reivindicação 65, em uma quantidade eficaz para tratar o distúrbio.

78. Método, de acordo com a reivindicação 77, caracterizado pelo fato de que o distúrbio é um distúrbio associado ao complemento, opcionalmente, em que o distúrbio associado ao complemento é escolhido de lesão de isquemia-reperfusão, síndrome hemolítico-urêmica atípica (aHUS), síndrome hemolítico-urêmica típica ou infecciosa (tHUS), doença de depósito denso (DDD), hemoglobinúria paroxística noturna (PNH), neuromielite óptica (NMO), degeneração macular, púrpura trombocitopênica trombótica (TTP); miastenia gravis, doença da aglutinina fria, síndrome de Guillain-Barre, doença de Degos, rejeição de enxerto, sepse, glomerulonefrite ou microangiopatia trombótica (TMA).

79. Método para detectar C5, caracterizado pelo fato de que compreende (i) contatar uma amostra ou um indivíduo com uma molécula de anticorpo como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 64, sob condições que permitem que a interação da molécula de anticorpo e C5 ocorra, e (ii) detectar a formação de um complexo entre a molécula de anticorpo e a amostra ou indivíduo.

80. Método, de acordo com a reivindicação 79,

caracterizado pelo fato de que compreende ainda contatar uma amostra de referência ou indivíduo com uma molécula de anticorpo como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 64, sob condições que permitem que a interação da molécula de anticorpo e C5 ocorra, e (ii) detectar a formação de um complexo entre a molécula de anticorpo e a amostra ou indivíduo.

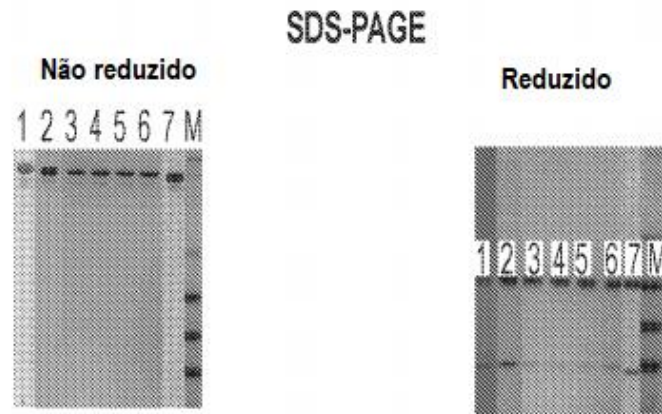
81. Molécula de anticorpo, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 64, ou composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 65, caracterizada pelo fato de que é para uso no tratamento de um distúrbio em um indivíduo.

82. Molécula de anticorpo, ou composição farmacêutica, para uso como definido na reivindicação 81, caracterizada pelo fato de que o distúrbio é um distúrbio associado ao complemento, opcionalmente, em que o distúrbio associado ao complemento é escolhido de lesão de isquemia-reperfusão, síndrome hemolítico-urêmica atípica (aHUS), síndrome hemolítico-urêmica típica ou infecciosa (tHUS), doença de depósito denso (DDD), hemoglobinúria paroxística noturna (PNH), neuromielite óptica (NMO), degeneração macular, púrpura trombocitopênica trombótica (TTP); miastenia gravis, doença da aglutinina fria, síndrome de Guillain-Barre, doença de Degos, rejeição de enxerto, sepse, glomerulonefrite ou microangiopatia trombótica (TMA).

83. Uso de uma molécula de anticorpo, como definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 64, ou composição farmacêutica, como definida na reivindicação 65, caracterizado pelo fato de que é na fabricação de um medicamento para o tratamento de um distúrbio em um indivíduo.

84. Uso, de acordo com a reivindicação 83, caracterizado pelo fato de que o distúrbio é um distúrbio associado ao complemento, opcionalmente, em que o distúrbio associado ao

complemento é escolhido de lesão de isquemia-reperfusão, síndrome hemolítico-urêmica atípica (aHUS), síndrome hemolítico-urêmica típica ou infecciosa (tHUS), doença de depósito denso (DDD), hemoglobinúria paroxística noturna (PNH), neuromielite óptica (NMO), degeneração macular, púrpura trombocitopênica trombótica (TTP); miastenia gravis, doença da aglutinina fria, síndrome de Guillain-Barre, doença de Degos, rejeição de enxerto, sepse, glomerulonefrite ou microangiopatia trombótica (TMA).



**Faixa 1:** ATG-012  
**Faixa 2:** ATG-008  
**Faixa 3:** ATG-001  
**Faixa 4:** ATG-005  
**Faixa 5:** ATG-002  
**Faixa 6:** ATG-006  
**Faixa 7:** ATG-013  
**M:** Marcador

**FIG. 1A**

SEC-HPLC

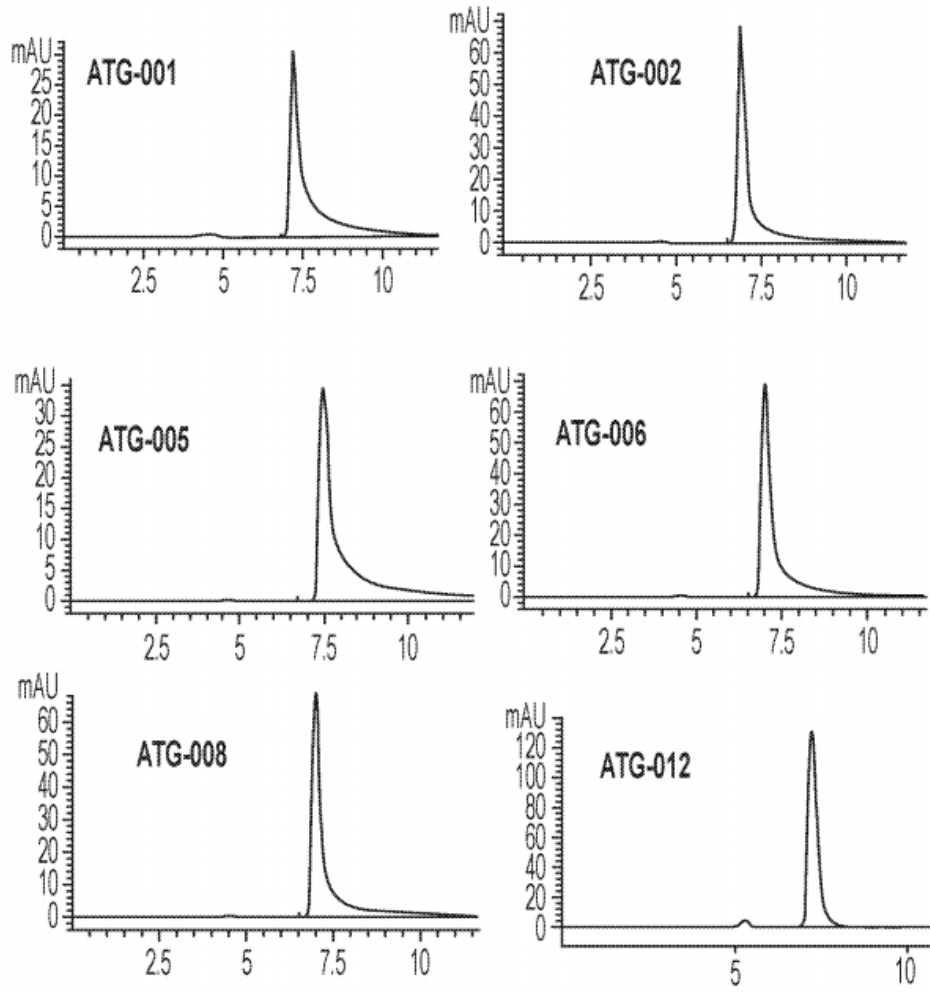


FIG. 1B



Mab	EC50 (ug/ml)
ATG-001	0.099
ATG-002	N/A
ATG-005	0.041
ATG-006	0.034
ATG-008	0.090
ATG-012	0.520

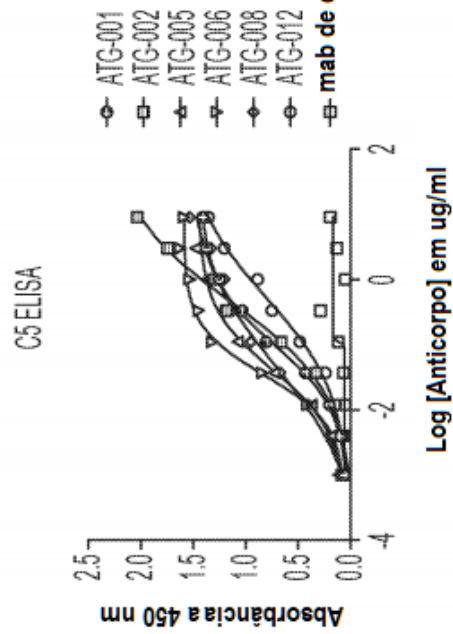


FIG. 2A

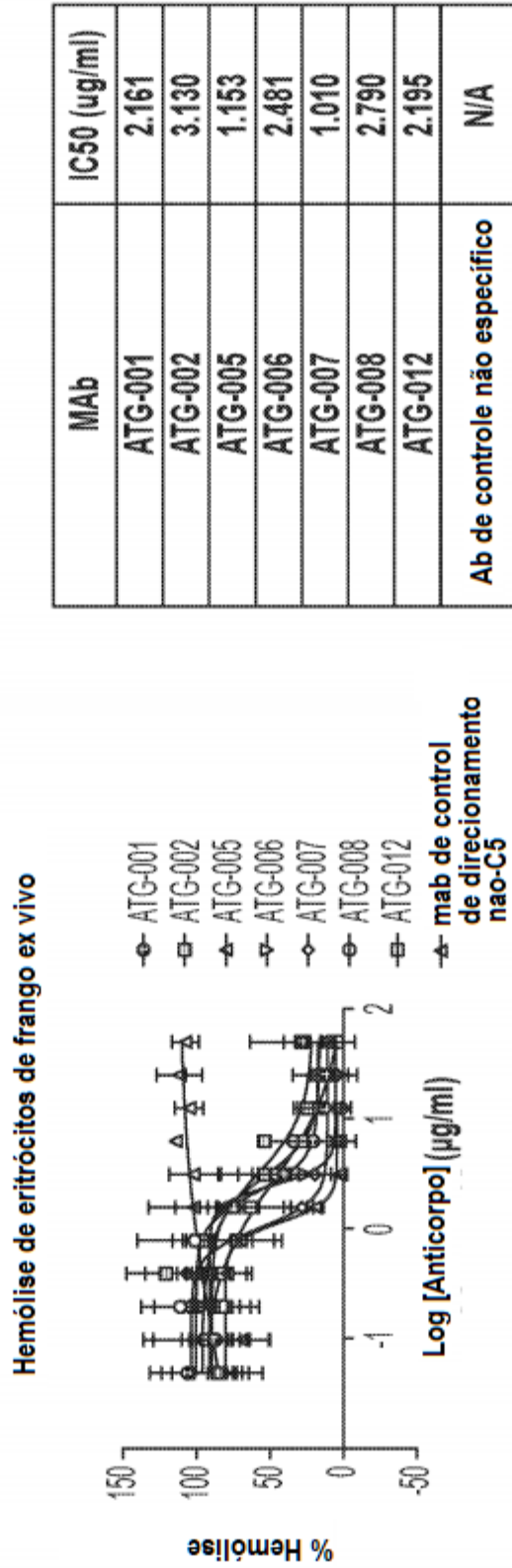


FIG. 2B

## **RESUMO**

### **"MOLÉCULAS DE ANTICORPO PARA COMPLEMENTAR O COMPONENTE 5 E USOS DAS MESMAS".**

A presente invenção refere-se a moléculas de anticorpos que se ligam especificamente a C5. As moléculas de anticorpo podem ser usadas para tratar, prevenir e/ou diagnosticar distúrbios, tal como distúrbios associados ao complemento.

Este anexo apresenta o código de controle da listagem de sequências biológicas.

### Código de Controle

Campo 1



Campo 2



### Outras Informações:

- Nome do Arquivo: LISTAGEM DE SEQUÊNCIA EMENDAS - 02-2021 -
- Data de Geração do Código: 17/02/2021
- Hora de Geração do Código: 17:18:40
- Código de Controle:
  - Campo 1: AEF7FBE65F47C8E3
  - Campo 2: 30C6F4147A86BDAD