

DESCRIPCIÓN

Anticuerpos terapéuticos

Introducción

5 La presente invención se refiere a anticuerpos que modulan la vía de transducción de señales de OX40 para tratar enfermedades inflamatorias en animales de compañía.

La dermatitis atópica (DA) y/o el eccema, caracterizados por una piel seca, con picor y enrojecida crónica, constituyen un problema importante en los perros, que afecta al 10-15 % de los animales de compañía.

10 Cytopoint es un tratamiento existente para la dermatitis atópica en perros que tiene una dosis mínima recomendada de 1 mg kg⁻¹, por inyección, una vez al mes. Cytopoint es un Ab anti-IL31 (descrito, por ejemplo, en los documentos WO2013/011407A1 y WO2019/177697), destinado específicamente a tratar el picor (prurito) asociado a la dermatitis atópica. Sin embargo, hay al menos un tercio de los pacientes caninos con DA que no responden satisfactoriamente a Cytopoint y, en algunos casos, la eficacia puede disminuir tras la primera inyección (véase, por ejemplo, "CVMP assessment report for CYTOPOINT EMA/118401/2017 (EMA/V/C/003939/0000)", y World Association for Veterinary Dermatology, mesa redonda sobre Cytopoint, mayo 2017, <https://wavd.org/wp-content/uploads/cytopoint-roundtable-2017-05.pdf>). Los efectos secundarios más frecuentes de Cytopoint (que pueden afectar hasta 1 de cada 1000 animales) son reacciones alérgicas, tales como anafilaxia, edema facial y urticaria. Cytopoint no debe administrarse a perros que pesen menos de 3 kg (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cytopoint-epar-product-information_en.pdf).

20 Se necesitan tratamientos mejorados, así como fármacos que traten la causa subyacente de la enfermedad en lugar de los síntomas. En concreto, se necesita un tratamiento que sea seguro, tenga una larga duración de acción y una eficacia que cubra un espectro más amplio de pacientes, en especial los no respondedores.

Ventajosamente, la actuación sobre OX40/OX40L, que se encuentran corriente arriba en la cascada inflamatoria, ofrece la posibilidad de modular múltiples citocinas simultáneamente.

25 El OX40L canino se describe en el documento US 10 196 435. Hasta la fecha, la secuencia de la proteína del OX40 canino no se ha publicado en la bibliografía científica ni en la de patentes.

Un anticuerpo monoclonal (7D6) que se une al CD134 felino (OX40) y su efecto sobre el virus de la inmunodeficiencia felina se describe en Willett *et al.*, Journal of Virology, 81 (18), 2007, páginas 9665-9679.

El uso de un anticuerpo contra OX40L u OX40 en el tratamiento de enfermedades inmunorreguladas, tales como la dermatitis atópica, en animales de compañía (por ejemplo, perros) no se ha demostrado antes.

30 Declaraciones de invención

En un primer aspecto, la invención se refiere a un anticuerpo o fragmento del mismo que se une específicamente a OX40L de animales de compañía o a OX40 de animales de compañía, en el que el anticuerpo se selecciona de uno de los siguientes anticuerpos:

35 un anticuerpo que comprende una CDR1 HC que comprende SEQ ID NO: 575 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma, una CDR2 HC que comprende SEQ ID NO: 576 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma, una CDR3 HC que comprende SEQ ID NO: 577 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma, una CDR1 LC que comprende SEQ ID NO: 578 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma, una CDR2 LC que comprende SEQ ID NO: 579 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma y una CDR3 LC que comprende SEQ ID NO: 580 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma;

45 un anticuerpo que comprende una CDR1 HC que comprende SEQ ID NO: 741 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma, una CDR2 HC que comprende SEQ ID NO: 742 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma, una CDR3 HC que comprende SEQ ID NO: 743 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma, una CDR1 LC que comprende SEQ ID NO: 744 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma, una CDR2 LC que comprende SEQ ID NO: 745 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma y una CDR3 LC que comprende SEQ ID NO: 746 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma;

- un anticuerpo que comprende una CDR1 HC que comprende SEQ ID NO: 761 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma, una CDR2 HC que comprende SEQ ID NO: 762 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma, una CDR3 HC que comprende SEQ ID NO: 763 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma, una CDR1 LC que comprende SEQ ID NO: 764 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma, una CDR2 LC que comprende SEQ ID NO: 765 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma y una CDR3 LC que comprende SEQ ID NO: 766 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma.
- El animal de compañía puede ser un perro o un gato.
- En una realización, el anticuerpo o fragmento se une a OX40L canino.
- En una realización, el anticuerpo o fragmento es capaz de:
- Reducir, inhibir o neutralizar la actividad o activación de OX40 en el animal de compañía o en una célula del animal de compañía;
 - Modificar la secreción de una citocina en el animal de compañía o en una célula del animal de compañía y/o
 - Disminuir la proliferación de leucocitos en el animal de compañía o en una célula del animal de compañía.
- En una realización, el anticuerpo o fragmento es capaz de:
- Reducir, inhibir o neutralizar la actividad o activación de OX40 en el animal de compañía o en una célula del animal de compañía;
 - Disminuir la secreción de citocinas inflamatorias en el animal de compañía o en una célula del animal de compañía y/o
 - Disminuir la secreción de una quimiocina inflamatoria o de un receptor de quimiocinas en el animal de compañía o en una célula del animal de compañía y/o
 - Aumentar la secreción de citocinas supresoras en el animal de compañía o en una célula del animal de compañía y/o
 - Aumentar la secreción de quimiocinas supresoras o receptores de quimiocinas en el animal de compañía o en una célula del animal de compañía y/o
 - Disminuir de la proliferación de leucocitos en el animal de compañía.
- En el presente documento se describen ensayos adecuados para evaluar estas propiedades, tales como el ensayo de reacción linfocitaria mixta ("Mixed Lymphocyte Reaction", MLR) o el ensayo HEK-blue para medir la inhibición de la actividad NFkB, tales como los ensayos mostrados en los ejemplos, por ejemplo, el ensayo de activación de PBMC. El experto conoce otros ensayos que también pueden utilizarse.
- La citocina o el receptor de citocina puede seleccionarse entre TNF alfa, IL-1Ra, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, IL-17, RANTES, GM-CSF, TGF- β e interferón gamma.
- En una realización, el anticuerpo o fragmento se une a OX40 canino. El anticuerpo o fragmento puede ser capaz de reducir, inhibir o neutralizar la actividad o activación de OX40 en el animal de compañía o en una célula del animal de compañía.
- En una realización de lo anterior y de los diversos aspectos de la invención relativos a anticuerpos que se unen a OX40 u OX40L, el anticuerpo o fragmento es un anticuerpo totalmente canino, quimérico o caninizado. La expresión totalmente canino y el término canino se utilizan indistintamente en el presente documento. Según una realización preferida, el anticuerpo es canino (es decir, totalmente canino).
- Por ejemplo, dicho fragmento se selecciona entre un F(ab')₂, Fab, Fv, scFv, cadena pesada, cadena ligera, cadena pesada variable (VH), cadena ligera variable (VL), región CDR, dominio único VH o VL, maxicuerpos, minicuerpos, intracuerpos, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos y bis-scFv, y polipéptidos que contienen al menos una porción de una inmunoglobulina que es suficiente para conferir al polipéptido la unión específica al antígeno.
- En una realización, el anticuerpo o fragmento se conjuga con otro resto. El anticuerpo o fragmento puede incluir un resto terapéutico, un resto de prolongación de la semivida o un marcador.
- En otro aspecto, la invención se refiere a una molécula de unión que comprende un anticuerpo o fragmento como se ha descrito anteriormente.

- En otro aspecto, la invención se refiere a un anticuerpo o fragmento o la molécula de unión como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento de una enfermedad.
- 5 En otro aspecto, la invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento del mismo o una molécula de unión como se ha descrito anteriormente.
- 10 En otro aspecto, la invención se refiere a un producto farmacéutico de anticuerpo o fragmento del mismo o molécula de unión como se ha descrito anteriormente para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por OX40 u OX40L.
- 15 En otro aspecto, la invención se refiere a procedimientos de tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por OX40 u OX40L que comprenden administrar a un sujeto que lo necesite un anticuerpo o fragmento, o una molécula de unión o la composición farmacéutica descrita anteriormente.
- 20 Por ejemplo, la enfermedad se selecciona entre una enfermedad inflamatoria o autoinmunitaria.
- La enfermedad puede ser una enfermedad inflamatoria de la piel, incluida dermatitis atópica, dermatitis alérgica, prurito, psoriasis, esclerodermia o eccema; respuestas asociadas a la enfermedad inflamatoria intestinal (tal como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa); reperusión isquémica; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; asma; meningitis; encefalitis; uveítis; enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide, síndrome de Sjorgen, vasculitis; enfermedades que implican diapedesis leucocitaria; trastorno inflamatorio del sistema nervioso central (SNC), síndrome de lesión multiorgánica secundaria a septicemia o traumatismo, neumonía bacteriana, enfermedades mediadas por complejos de antígeno-anticuerpo; inflamaciones del pulmón, incluidas pleuresía, alveolitis, vasculitis, neumonía, bronquitis crónica, bronquiectasias y fibrosis quística.
- 25 En una realización, el anticuerpo o fragmento, o molécula de unión, o composición farmacéutica se administra junto con uno o más agentes terapéuticos.
- 30 Por ejemplo, dichos uno o más agentes terapéuticos se seleccionan entre rapamicina (sirolimus), tacrolimus, ciclosporina (por ejemplo, Atopica®), corticoesteroides (por ejemplo, metilprednisolona), metotrexato, micofenolato mofetilo, anticuerpos anti-CD28, anticuerpos anti-IL 12/IL-23, anticuerpos anti-CD20, anticuerpos anti-CD30, moléculas CTLA4-Fc, antagonistas del receptor CCR5, anticuerpos anti-CD40L, anticuerpos anti-VI_A4, anticuerpos anti-LFA1, fludarabina, anticuerpos anti-CD52, anticuerpos anti-CD45, ciclofosfamida, globulinas contra timocitos, anticuerpos contra el complemento C5, anticuerpos contra la integrina $\alpha 4\beta 7$, anticuerpos anti-IL6, anticuerpos anti-IL6-R, anticuerpos anti-IL2R, anticuerpos anti-CD25, moléculas anti-TNF α (TNF α /TNF α -Fc, inhibidores de HDAC, inhibidores de JAK, tales como los inhibidores de JAK-1 y JAK-3, anticuerpos anti-IL-31, inhibidores de SYK, anticuerpos anti-IL-4Ra, anticuerpos anti-IL-13, anticuerpos anti-TSLP, inhibidores de PDE4, lokietmab (Cytopoint®) y oclacitinib (Apoquel®).
- 40 En otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para disminuir la secreción de citocinas que comprende administrar a un sujeto que lo necesita un anticuerpo o fragmento, o molécula de unión o una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente.
- 45 En otro aspecto, la invención se refiere a un agente de unión multiespecífico que comprende un anticuerpo o fragmento o una molécula de unión como se ha descrito anteriormente.
- En otro aspecto, la invención se refiere a una terapia combinada que comprende un anticuerpo o fragmento, una molécula de unión o una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente.
- 50 En otro aspecto, la invención se refiere a un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo o fragmento o una molécula de unión como se ha descrito anteriormente.
- 55 En otro aspecto, la invención se refiere a un kit que comprende un anticuerpo o fragmento del mismo, una molécula de unión o una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente.
- En otro aspecto, la invención se refiere a un vector que comprende un ácido nucleico como se ha descrito anteriormente.
- 60 En otro aspecto, la invención se refiere a una célula hospedadora que comprende un ácido nucleico o un vector como se ha descrito anteriormente, en la que la célula hospedadora se selecciona opcionalmente entre una célula de mamífero, de levadura, vegetal o bacteriana.
- 65 En otro aspecto, la invención se refiere a un procedimiento para detectar OX40L u OX40 en un animal de compañía, que comprende poner en contacto una muestra de ensayo con un anticuerpo o fragmento o una molécula de unión como se ha descrito anteriormente.

En otro aspecto, la invención se refiere a una sonda de dominio extracelular de OX40L de animales de compañía soluble trimérico y su uso en un procedimiento de cribado de anticuerpos para OX40L de animales de compañía.

5 La invención se describe en las siguientes figuras y tablas no limitantes.

Figuras

Figura 1. Estructuras de los genes y proteínas de OX40 y OX40L caninos. A. Número previsto y disposición de los exones en el genoma del perro. Los exones están representados por recuadros. Los números sobre la línea representan el tamaño previsto de cada exón en nucleótidos. Los números bajo la línea representan el tamaño previsto de los intrones en nucleótidos, 5' UTR y 3' UTR (recuadros sombreados). Las estructuras genéticas predichas se realizaron a partir de NCBI Assembly ID: 317138 (CanFam3.1). El tamaño y la secuencia de los transcritos predichos se confirmaron mediante RT-PCR utilizando ARN extraído de PBMC activadas. B. Ilustración esquemática de las proteínas de OX40 y OX40L.

Figura 2. Alineación de las secuencias de aminoácidos larga y corta del OX40 canino (SEQ ID NO: 4 y 6). Basándose en la homología de la secuencia de la proteína con OX40 de otras especies, se prevé que el exón 6 contendrá el dominio transmembrana. En la figura 1B se muestran ilustraciones esquemáticas de estas secuencias.

Figura 3. Abundancia relativa de las dos variantes de corte y empalme de OX40 canino en PBMC caninas activadas con PHA, determinada por el número de colonias de *E. coli* transformadas con ADNc de OX40 total. Las variantes de corte y empalme largas y cortas se identificaron a partir de colonias individuales mediante PCR de diagnóstico. Las mediciones se realizaron en muestras independientes de PBMC, 1 y 4 días después de la activación. Insertación: Discriminación por PCR de variantes de corte y empalme cortas (S) y largas (L). +ve = control positivo. 1 kb de Plus DNA Ladder (NEB), con bandas más brillantes a 0,5, 1,0 y 3,0 pb.

Figura 4. Títulos de anticuerpos en suero de ratones inmunizados y no inmunizados, medidos mediante citometría de flujo. A. En ratones no inmunizados no se observó una unión apreciable del anticuerpo a las células no transfectadas (Δ) o a las que expresaban OX40L de forma estable ($\circ$). B. El suero de los ratones inmunizados se recogió 10 días después del primer refuerzo y mostró una clara distinción entre las células no transfectadas/de tipo salvaje (∇) y las que expresaban OX40L de forma estable ($\square$). En este ejemplo, se utilizó la inyección hidrodinámica en la vena de la cola del plásmido de expresión de OX40L para la inmunización de sensibilización y fibroblastos embrionarios de ratón que expresaban OX40L para los refuerzos posteriores.

Figura 5. Representación esquemática de las proteínas solubles que contienen el dominio extracelular ("extra-cellular domain", ECD) de OX40L canino (SEQ ID NO: 807-811). A. Sonda canina monomérica OX40L que contiene IgG1 humana monomérica (mvhfc), marcador 6xhistidina (HIS) y péptido de corte de la proteasa del virus del grabado del tabaco ("tobacco etch virus", TEV). B. Sondas de OX40L canino trimérico que contienen el dominio de trimerización de la tenascina C de pollo y marcadores Fc o HIS de IgG1 humana. El término trimérico se refiere a la conformación del dominio extracelular de OX40L.

Figura 6. Ensayo de unión en células de dosis única de anticuerpos de OX40L canino. Los histogramas muestran la intensidad superpuesta de la señal obtenida por citometría de flujo de células HEK293 que expresan OX40L o de la línea parental teñidas con candidatos a anticuerpos de OX40L y posteriormente con un anticuerpo secundario marcado con fluorescencia. Todos los anticuerpos mostrados en la figura se unen a las células HEK que expresan OX40L con mayor afinidad en comparación con la línea parental, a excepción del marcado como sin unión. Los datos de la media geométrica de la intensidad se presentan en la tabla 4.

Figura 7. Ensayo funcional para medir las interacciones de OX40-OX40L. A. Curvas representativas que muestran la actividad enzimática de la fosfatasa alcalina secretada, que se liberó 6 h, 24 h y 48 h después de mezclar células HEK-Blue-OX40 con células HEK-OX40L. Todas las curvas se restan en el valor inicial con la señal obtenida con medios de cultivo solos.

Figura 8. Ensayo de bloqueo en células de dosis única basado en el sistema HEK blue para determinar el efecto de bloqueo de los anticuerpos candidatos sobre la interacción de OX40-OX40L. Los datos se normalizan con una señal máxima (100 %) definida por la respuesta obtenida en ausencia de anticuerpos y una señal mínima (0 %) medida en presencia de células HEK-blue-OX40 solas.

Figura 9. Cromatograma HPLC-SEC para los anticuerpos PMX050, 51, 53 y 63. La cuantificación del porcentaje de la forma monomérica se presenta en la tabla 9.

Figura 10. Medición de la estabilidad biofísica del anticuerpo candidato utilizando Uncle (Unchained Labs) para los anticuerpos PMX051 y 063. A. Los datos muestran la intensidad y la distribución de masa (gráficos izquierdo y central, respectivamente) utilizados para calcular el diámetro inicial de las moléculas, y B. Datos SLS/DLS utilizados para calcular Tf_1 y $Tagr_{266}$. Los datos se presentan en la tabla 9.

Figura 11. Cuantificación de la primera temperatura de fusión (Tf1) y de las temperaturas de agregación medidas por fluorescencia a 266 nm y a 473 nm de las moléculas PMX051, PMX063 PMX 097, PMX098 y PMX154 tras incubación a 37 °C durante un periodo de 28 días. Los datos muestran que la tendencia de las 5 moléculas a fundirse o agregarse son relativamente estables cuando se incuban a 37 °C durante 28 días. Los datos se adquirieron con una máquina UNCLE (UNChained Labs).

Figura 12. Cuantificación del tamaño promedio de las moléculas de PMX051, PMX063 PMX 097, PMX098 y PMX154 tras incubación a 37 °C durante un periodo de 28 días. Los datos muestran la diferente propensión de las 5 moléculas a agregarse a lo largo del tiempo a 37 °C. PMX097 y PMX154 demostraron la mejor estabilidad cuando se incubaron a 37 °C durante 28 días. Los datos se adquirieron con una máquina UNCLE (UNChained Labs).

Figura 13. Perfil farmacocinético de PMX097 (triángulos) y PMX154 (cuadrados) en suero de perro tras la inyección intravenosa de 3,0 mg de anticuerpo por kg de peso corporal. Los datos se analizaron ajustando una curva de declive bifásico con Prism. Fase de degradación: PMX097 = 8,5 días; PMX154 = 8,9 días.

Figura 14. ELISpot de interferón gamma canino (IFN γ) realizado en PBMC aisladas de perros tratados con PMX097 o PMX154 en la dosis indicada antes de la inmunización con KLH según el protocolo ilustrado en la tabla 11. Los datos muestran el número de manchas obtenidas tras cultivar PBMC sin estimulación (A.) o en presencia de KLH 50 μ g/ml (B-C.). Tanto PMX097 como PMX154 redujeron la activación de los linfocitos T hasta 35 días después de la dosis única cuando se administraron a 0,5 mg/kg y hasta 77 días después de la dosis única cuando se administraron a 3,0 mg/kg.

Figura 15. Títulos séricos de IgM (A, B) e IgG (C, D) anti-KLH realizados en suero de perros tratados con PMX097 o PMX154 en la dosis indicada antes de la inmunización con KLH según el protocolo ilustrado en la tabla 11. Los datos muestran los resultados obtenidos a partir de suero aislado de perros en diferentes puntos temporales y una vista detallada en los días 21 y 98 posteriores a la administración. Tanto PMX097 como PMX154 redujeron los títulos séricos de IgM e IgG anti-KLH tanto a 3,0 mg/kg como a 0,5 mg/kg hasta 77 días después de la dosis única.

Figura 16. Tinción de hematoxilina y eosina (HE) en secciones de biopsias de piel recogidas de perros tratados con PMX097 o PMX154 2 días después de la inyección intradérmica de KLH. Las imágenes muestran la zona de grasa subcutánea. (A, B) Biopsias de perros inyectados con vehículo de control recogidas en el lugar de inyección de KLH (B) o en una zona de piel no inyectada (A). (C, D) Biopsias recogidas en el lugar de inyección de KLH de perros tratados con PMX154 a 3,0 mg/kg (C) o 0,5 mg/kg (D). (E, F) Biopsias recogidas en el lugar de inyección de KLH de perros tratados con PMX097 a 3,0 mg/kg (E) o 0,5 mg/kg (F). Tanto PMX097 como PMX154 reducen la presencia de infiltrados inmunitarios en comparación con los perros de control con vehículo. PMX154 anuló casi por completo la presencia de infiltrados inmunitarios.

Tabla 1. Residuos de aminoácidos y ejemplos de sustituciones conservadoras de aminoácidos.

Tabla 2. Secuencias de ácidos nucleicos y aminoácidos.

Tabla 3. Utilización de los genes VH y VL

Tabla 4. Medias geométricas obtenidas del ensayo de unión celular.

Tabla 5. Ensayo de inhibición en células normalizado basado en el sistema HEK blue, que muestra el porcentaje de inhibición de la señal de OX40 de los anticuerpos candidatos. Los datos se normalizan con una inhibición máxima (100 %) definida como la actividad SEAP detectada en muestras con células HEK blue OX40 solas y una señal mínima (0 %) medida en muestras con células HEK blue OX40 y HEK OX40L, en ausencia de anticuerpos anti-OX40L canino.

Tabla 6: Inhibición de la liberación de IFN- γ por anticuerpos candidatos contra OX40L a partir de PBMC activadas en presencia de células HEK que expresan OX40L. Los anticuerpos anti-OX40L se ensayaron en diez experimentos independientes. También se indica el nivel de IFN- γ en las muestras de control de cada experimento. Sólo PBMC activadas = PBMC activadas sólo en presencia de anticuerpos de CD3-CD28 y sin anticuerpo anti-OX40L. PBMC activadas más HEK WT = PBMC activadas en presencia de anticuerpos de CD3-CD28 y células HEK WT y sin anticuerpo anti-OX40L. PBMC activadas más HEK OX40L = PBMC activadas en presencia de anticuerpos de CD3-CD28 y células HEK que expresan OX40L y sin anticuerpo anti-OX40L.

Tabla 7: Niveles normalizados de IFN- γ en sobrenadante de PBMC activadas con anticuerpos de CD3 y CD28 en presencia de células HEK que expresan OX40L y el anticuerpo anti-OX40L indicado. Los datos de la tabla 6 se normalizaron mediante GraphPad, de forma que los niveles de IFN- γ en pocillos con PBMC activadas en presencia de anticuerpos de CD3-CD28 únicamente y sin anticuerpo anti-OX40L se establecieron en 0 % y los niveles de IFN- γ en pocillos con PBMC activadas en presencia de anticuerpos de CD3-CD28 y células HEK que expresan OX40L y sin anticuerpo anti-OX40L se establecieron en 100 %.

Tabla 8: Afinidad funcional de anticuerpos anti-OX40L por OX40L canino trimérico determinada por resonancia de plasmón de superficie ("surface plasmon resonance", SPR). Los datos se analizaron con el software de evaluación Biacore Insight. Las curvas se ajustaron utilizando un modelo de unión de analitos bivalentes.

Tabla 9: Determinación de la estabilidad de la proteína de los anticuerpos de OX40L. Tf₁ = temperatura de fusión (desplegamiento) 1; Tagr₂₆₆ = temperatura de inicio de agregación determinada por dispersión de luz estática a 266 nm; diámetro inicial = diámetro promedio de la molécula antes del aumento de temperatura; % de monómeros (SEC) = % de monómeros determinado por HPLC-SEC.

- 5 Tabla 10: Estabilidad a largo plazo de PMX097 y PMX154 cuando se incuban a 4 °C durante un periodo de cuatro meses. Los datos muestran la temperatura de fusión 1 (Tf₁), la temperatura de agregación medida a 266 nm (Tagr₂₆₆ nm), el diámetro molecular promedio (diám. Z PROM) y el índice de polidispersidad ("polydispersity index", PDI).

Tabla 11: Régimen de tratamiento de los perros en el estudio de dosis única de recuerdo del antígeno en perros.

- 10 Tabla 12: Hallazgos histológicos en zonas cutáneas no inyectadas de perros en el estudio de dosis única de recuerdo del antígeno.

Tabla 13: Hallazgos histológicos en zonas de piel inyectadas con KLH de perros en el estudio de recuerdo de antígeno de dosis única.

Descripción detallada

- 15 OX40 y su compañero de unión OX40L forman parte de la superfamilia del TNF, y la vía transducción de señales de OX40 es una vía coestimuladora en la estimulación de la activación de linfocitos T. El OX40 (el receptor) se expresa en la superficie de los linfocitos T, y el OX40L tanto en la superficie de los linfocitos T como en la de las células presentadoras de antígenos, tales como los linfocitos B y los macrófagos. Ni el OX40 ni el OX40L se expresan de forma constitutiva, pero aumentan entre 24 y 72 horas después de la activación de sus respectivas células. La unión de OX40L a los receptores OX40 de los linfocitos T favorece su supervivencia, proliferación y producción de citocinas.
- 20 Por lo tanto, el OX40 desempeña un papel fundamental en el establecimiento, el mantenimiento y la modulación de la respuesta inmunitaria.

- 25 En humanos, tanto la densidad de OX40L como el número de células positivas a OX40 es significativamente mayor en la dermis lesional que en la dermis de aspecto sano en la dermatitis atópica, y el bloqueo de la transducción de señales de OX40/OX40L modula varias respuestas proinflamatorias. El OX40L también controla la respuesta de las células dendríticas a la linfopoyetina del estroma tímico ("thymic stromal lymphopoietin", TSLP), que da lugar a la producción de IL-21 y CXCL13. Por consiguiente, el eje OX40/OX40L ofrece la posibilidad de modular múltiples respuestas proinflamatorias, ya que su señal coestimuladora se sitúa corriente arriba de varios procesos celulares que liberan citocinas proinflamatorias.

- 30 La transducción de señales de OX40 se ha relacionado con diversas enfermedades, tales como la alergia, el asma y las enfermedades asociadas a la autoinmunidad y la inflamación, entre las que se incluyen la esclerosis múltiple, la artritis reumatoide, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad de injerto contra huésped, la encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE), la leishmaniasis experimental, la artritis inducida por colágeno, la colitis (como la colitis ulcerosa), las reacciones de hipersensibilidad de contacto, la diabetes, la enfermedad de Crohn y la enfermedad de Graves. Las pruebas en humanos sugieren que la alteración del eje OX40/OX40L reduce las respuestas proliferativas, tales como las células inmunitarias, y podría utilizarse para prevenir, tratar o mejorar los síntomas de
- 35 varias enfermedades, tales como la dermatitis atópica, la diabetes y el cáncer. Se podrían utilizar anticuerpos contra OX40 u OX40L para lograr esta alteración.

Sin embargo, el papel de los tratamientos con anticuerpos para las enfermedades mediadas por OX40/OX40L en animales de compañía, tales como la dermatitis atópica, por ejemplo, en perros, no se ha investigado previamente.

- 40 Así, en un primer aspecto, la invención se refiere a un anticuerpo o fragmento del mismo que se une específicamente a OX40L de animales de compañía o a OX40 de animales de compañía.

- Los animales de compañía de la invención se seleccionan adecuadamente entre perros, gatos, caballos, aves, conejos, cabras, reptiles, peces y anfibios. Un perro es un animal de compañía preferido de la invención. Un gato es un animal de compañía preferido de la invención. Un caballo es un animal de compañía preferido de la invención.
- 45 Para evitar dudas, un ser humano no es un animal de compañía.

En un aspecto, el animal de compañía es un perro.

En un aspecto, el animal de compañía es un gato.

En un aspecto, el animal de compañía es un caballo.

- 50 En una realización, los anticuerpos y fragmentos descritos en el presente documento se unen específicamente a OX40L canino de tipo salvaje. La secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 1) y las secuencias de nucleótidos del OX40L canino de tipo salvaje se muestran en la tabla 2 (SEQ ID NO: 2). Los anticuerpos y fragmentos descritos en el presente documento se unen específicamente a la SEQ ID NO: 1. En una realización, los anticuerpos y fragmentos descritos en el presente documento se unen específicamente a las variantes de SEQ ID NO: 1.

En una realización, los anticuerpos y fragmentos descritos en el presente documento se unen específicamente a OX40 canino de tipo salvaje. La secuencia de aminoácidos (SEQ ID NO: 4 y 6) y las secuencias de nucleótidos para el OX40 canino de tipo salvaje se muestran en la tabla 2 (SEQ ID NO: 3 y 5). Como se explica en los ejemplos, se identificaron dos variantes de corte y empalme diferentes. Los anticuerpos y fragmentos descritos en el presente documento se unen específicamente a las proteínas codificadas por SEQ ID NO: 3 y/o 5. En una realización, los anticuerpos y fragmentos descritos en el presente documento se unen específicamente a proteínas codificadas por variantes de SEQ ID NO: 3 y/o 5 (SEQ ID NO: 4 y 6).

Las variantes de las secuencias descritas anteriormente pueden tener al menos un 75 %, un 80 %, un 85 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con las secuencias mostradas anteriormente.

Tal como se utilizan en el presente documento, los términos "homología" o "identidad" se refieren generalmente al porcentaje de residuos de aminoácidos en una secuencia que son idénticos a los residuos del polipéptido de referencia con la que se compara, después de alinear las secuencias y en algunas realizaciones después de introducir huecos, si es necesario, para lograr el máximo porcentaje de homología, y en algunas realizaciones sin considerar ninguna sustitución conservadora como parte de la identidad de secuencia. Así, el porcentaje de homología entre dos secuencias de aminoácidos equivale al porcentaje de identidad entre ambas secuencias. Ni las extensiones, marcadores o inserciones N- o C-terminales se interpretarán como una reducción de la identidad o la homología. Los procedimientos y programas informáticos para la alineación son bien conocidos. El porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos puede determinarse mediante algoritmos matemáticos bien conocidos. Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "similitud de secuencia" se refiere generalmente al porcentaje de residuos de aminoácidos en una secuencia que son idénticos y/o comprenden sustituciones conservadoras de aminoácidos, en los que el aminoácido sustituido tiene propiedades fisicoquímicas similares, por ejemplo, cuando un aminoácido con carga positiva ha sido sustituido por otro aminoácido con carga positiva diferente. El porcentaje de similitud puede calcularse utilizando herramientas como "EMBOSS Needle", que ejecuta el algoritmo Needleman-Wunch para las identidades o similitudes porcentuales por pares; los aminoácidos pueden considerarse similares si tienen una puntuación positiva en la matriz BLOSUM62. En una realización, cuando la expresión "identidad de secuencia" se utiliza en el presente documento, puede sustituirse por la expresión "similitud de secuencia".

A menos que se especifique lo contrario, el término OX40L utilizado en el presente documento se refiere a un OX40L de un animal de compañía, por ejemplo, un OX40L de perro o de gato. OX40L también se conoce como "ligando antigénico OX40", "ligando OX40", "CD252", "TNFSF4" y "ligando CD134". En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo se une a OX40L canino. En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo se une a OX40L felino.

A menos que se especifique lo contrario, el término OX40 utilizado en el presente documento se refiere a un OX40 de un animal de compañía, por ejemplo, un OX40 de perro o de gato. OX40 también se conoce como "miembro 4 de la superfamilia de TNFR", "TNFRSF4", "antígeno OX40" y "CD134". En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo se une a OX40L canino. En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo no se une a OX40L felino. En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo no es 7D6 como se describe en Willett *et al.*

Las expresiones "molécula/proteína/polipéptido/agente/resto de unión al OX40L", "molécula/proteína/polipéptido/agente/resto de unión al antígeno OX40L", "anticuerpo anti-OX40L", "fragmento de anticuerpo anti-OX40L" se refieren a una molécula capaz de unirse específicamente al OX40L de animales de compañía, por ejemplo, el antígeno OX40L de perros o gatos. La reacción de unión puede demostrarse por procedimientos convencionales, por ejemplo, con referencia a un ensayo de control negativo utilizando un anticuerpo de especificidad no relacionada.

Las expresiones "molécula/proteína/polipéptido/agente/resto de unión al OX40", "molécula/proteína/polipéptido/agente/resto de unión al antígeno OX40", "anticuerpo anti-OX40", "fragmento de anticuerpo anti-OX40" se refieren a una molécula capaz de unirse específicamente al OX40 de animales de compañía, por ejemplo, el antígeno OX40 de perros o gatos. La reacción de unión puede demostrarse por procedimientos convencionales, por ejemplo, con referencia a un ensayo de control negativo utilizando un anticuerpo de especificidad no relacionada.

En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento proporcionado en el presente documento se une a un epítipo de OX40L que es una característica de superficie tridimensional de un polipéptido de OX40L. En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento proporcionado en el presente documento se une a un epítipo que comprende un polipéptido procedente de una única subunidad, o un epítipo conformacional que surge de una forma multimérica (por ejemplo, un epítipo en una forma monomérica o trimérica de un polipéptido de OX40L). Una región de un polipéptido de OX40L que contribuye a un epítipo pueden ser aminoácidos contiguos del polipéptido o el epítipo puede formarse a partir de dos o más regiones no contiguas del polipéptido. Un epítipo de OX40L puede estar presente en (a) la forma trimérica ("un epítipo de OX40L trimérico") de OX40L, (b) la forma monomérica ("un epítipo de OX40L monomérico") de OX40L, (c) tanto la forma trimérica como la monomérica de OX40L, (d) la forma trimérica, pero no la monomérica de OX40L, o (e) la forma monomérica, pero no la trimérica de OX40L.

Por ejemplo, en algunas realizaciones, el epítipo sólo está presente o disponible para la unión en la forma trimérica, pero no está presente o disponible para la unión en la forma monomérica por un anticuerpo anti-OX40L. En otras realizaciones, el epítipo de OX40L es una característica lineal del polipéptido de OX40L (por ejemplo, en una forma trimérica o monomérica del polipéptido de OX40L). Los anticuerpos proporcionados en el presente documento pueden unirse específicamente a (a) un epítipo de la forma monomérica de OX40L, (b) un epítipo de la forma trimérica de OX40L, (c) un epítipo de la forma monomérica, pero no de la forma trimérica de OX40L, (d) un epítipo de la forma trimérica, pero no de la forma monomérica de OX40L, o (e) tanto la forma monomérica como la forma trimérica de OX40L. En algunas realizaciones, los anticuerpos proporcionados en el presente documento se unen específicamente a un epítipo de la forma trimérica de OX40L, pero no se unen específicamente a un epítipo de la forma monomérica de OX40L. En algunas realizaciones, los anticuerpos proporcionados en el presente documento se unen a un epítipo de la forma monomérica de OX40L y pueden o no unirse a la forma trimérica.

Un anticuerpo o fragmento del mismo "que se une" o es "capaz de unirse" a un antígeno de interés, por ejemplo, OX40L de animales de compañía u OX40 de animales de compañía, respectivamente, es aquel que se une al antígeno con suficiente afinidad como para que el anticuerpo o fragmento sea útil como agente terapéutico para dirigirse a una célula o tejido que exprese el antígeno OX40 u OX40L, respectivamente, como se describe en el presente documento.

Los anticuerpos y fragmentos de los mismos descritos en el presente documento se unen específicamente al OX40L del animal de compañía diana o al OX40 del animal de compañía diana, respectivamente. Por ejemplo, en una realización, los anticuerpos y fragmentos de los mismos descritos en el presente documento se unen específicamente a OX40L canino. En otra realización, los anticuerpos y fragmentos de los mismos descritos en el presente documento se unen específicamente a OX40L felino. Por ejemplo, en una realización, los anticuerpos y fragmentos de los mismos descritos en el presente documento se unen específicamente a OX40 canino. En otra realización, los anticuerpos y fragmentos de los mismos descritos en el presente documento se unen específicamente a OX40 felino. El término "específicamente" en el contexto de la unión de anticuerpos, se refiere a la unión de alta avidez y/o alta afinidad de un anticuerpo a un antígeno específico, es decir, un polipéptido, o epítipo. En muchas realizaciones, el antígeno específico es un antígeno (o un fragmento o subfracción de un antígeno) utilizado para inmunizar al animal hospedador del que se aislaron las células productoras de anticuerpos.

En otras palabras, la unión al antígeno OX40L u OX40 es más fuerte que la unión del mismo anticuerpo a otros antígenos, es decir, es mensurablemente diferente de una interacción no específica. Así, en una realización, los anticuerpos o fragmentos de la invención no reaccionan de forma cruzada con el antígeno OX40L u OX40 de ratón o humano.

La expresión "unión específica" o "se une específicamente a" o es "específico para" un polipéptido concreto o un epítipo en una diana polipeptídica concreta, tal como se utiliza en el presente documento, puede ponerse de manifiesto, por ejemplo, por una molécula que tiene una K_D (K_d) para la diana de al menos aproximadamente 10^{-6} M, como alternativa al menos aproximadamente 10^{-7} M, como alternativa al menos aproximadamente 10^{-8} M, como alternativa al menos aproximadamente 10^{-9} M, como alternativa al menos aproximadamente 10^{-10} M, como alternativa al menos aproximadamente 10^{-11} M, como alternativa al menos aproximadamente 10^{-12} M, o inferior. En una realización, la K_D (K_d) es 10^{-9} M o inferior. En una realización preferida, la K_D (K_d) es 10^{-9} M o inferior, por ejemplo, 10^{-10} M. En una realización, los anticuerpos de la invención tienen una K_D (K_d) para la diana de aproximadamente 10^{-6} M a 10^{-12} M, o de aproximadamente 10^{-7} M a 10^{-12} M, o de aproximadamente 10^{-8} M a 10^{-12} M, o de aproximadamente 10^{-9} M a 10^{-12} M, o de aproximadamente 10^{-10} M a 10^{-12} M, o de aproximadamente 10^{-11} M a 10^{-12} M. En una realización, la expresión "unión específica" se refiere a la unión en la que una molécula se une a un polipéptido o epítipo concreto sobre un polipéptido concreto sin unirse sustancialmente a ningún otro polipéptido o epítipo de polipéptido.

En una realización, los anticuerpos de la invención son anticuerpos antagonistas que se unen específicamente a OX40L de animales de compañía, por ejemplo, OX40L canino.

Como se usa en el presente documento, un "antagonista" o "inhibidor" de OX40L/OX40 se refiere a un ligando (por ejemplo, anticuerpo o fragmento) que es capaz de inhibir o disminuir de otro modo una o más de las actividades biológicas de OX40L/OX40, tal como en una célula que expresa OX40L/OX40 o en una célula que expresa un ligando de OX40L/OX40. Por ejemplo, en determinadas realizaciones, los anticuerpos de la invención son anticuerpos antagonistas que inhiben o disminuyen de otro modo la secreción de una citocina desde una célula que tiene un OX40L/OX40 expresado en la superficie celular cuando dicho anticuerpo se pone en contacto con dicha célula. En algunas realizaciones, un antagonista de OX40L (por ejemplo, un anticuerpo antagonista de la invención) puede, por ejemplo, actuar inhibiendo o disminuyendo de otro modo la activación y/o las vías de transducción de señales celulares de la célula que expresa OX40L/OX40, inhibiendo así una actividad biológica mediada por OX40L/OX40 de la célula en relación con la actividad biológica mediada por OX40L/OX40 en ausencia de antagonista. En determinadas realizaciones, los anticuerpos proporcionados en el presente documento son anticuerpos anti-OX40L/OX40 antagonistas totalmente caninos, preferentemente anticuerpos anti-OX40L/OX40 monoclonales antagonistas totalmente caninos.

El término "anticuerpo", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere en sentido amplio a cualquier molécula de inmunoglobulina (Ig), o porción de unión al antígeno de la misma, compuesta por cuatro cadenas polipeptídicas,

dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L), o cualquier fragmento funcional, mutante, variante o derivación de la misma, que conserve las características fundamentales de unión al epítipo de una molécula Ig.

En un anticuerpo de longitud completa, cada cadena pesada se compone de un dominio o región variable de cadena pesada (abreviado en el presente documento como HCVR, "heavy chain variable region") y una región constante de cadena pesada. La región constante de cadena pesada se compone de tres dominios, C_H1, C_H2 y C_H3. Cada cadena ligera se compone de un dominio o región variable de cadena ligera (abreviado en el presente documento como LCVR, "light chain variable region") y una región constante de cadena ligera. La región constante de cadena ligera consta de un dominio, C_L.

Las regiones variables de cadena pesada y ligera pueden subdividirse a su vez en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de la complementariedad ("complementarity determining regions", CDR), intercaladas con regiones más conservadas, denominadas regiones marco ("framework regions", FR). Cada región variable de cadena pesada y de cadena ligera está compuesta por tres CDR y cuatro FR, dispuestas desde el amino-terminal hasta el carboxi-terminal en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

Las moléculas de inmunoglobulina pueden ser de cualquier tipo, clase o subclase (por ejemplo, para perros, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA e IgY; por ejemplo, el subtipo IgG canino, por ejemplo, IgG-A, IgG-B, IgG-C e IgG-D). En los caninos, existen cuatro cadenas pesadas de IgG denominadas A, B, C y D. Estas cadenas pesadas representan cuatro subclases diferentes de IgG canina, que se denominan IgGA, IgGB, IgGC e IgGD. Las secuencias de ADN y aminoácidos de estas cuatro cadenas pesadas fueron identificadas por primera vez por Tang *et al.* (Vet. Immunol. Immunopathol., 80: 259-270 (2001)). Algunos ejemplos de secuencias de aminoácidos y de ADN de estas cadenas pesadas también están disponibles en las bases de datos GenBank (IgGA: número de registro AAL35301.1, IgGB: número de registro AAL35302.1, IgGC: número de registro AAL35303.1, IgGD: número de registro AAL35304.1). Los anticuerpos caninos también contienen dos tipos de cadenas ligeras, kappa y lambda (número de registro GenBank de la secuencia de aminoácidos de la cadena ligera kappa ABY 57289.1, número de registro GenBank ABY 55569.1). En la tabla 2 se muestran las secuencias de aminoácidos de IgG-A, IgG-B, IgG-C e IgG-D utilizadas por los inventores y de acuerdo con los aspectos y las realizaciones de la invención.

El término "CDR" se refiere a la región que determina la complementariedad dentro de las secuencias variables de los anticuerpos. Hay tres CDR en cada una de las regiones variables de la cadena pesada y de la cadena ligera, que se denominan CDR1, CDR2 y CDR3, para cada una de las regiones variables. La expresión "conjunto de CDR" se refiere a un grupo de tres CDR que aparecen en una única región variable capaz de unirse al antígeno. Los límites exactos de estas CDR pueden definirse de forma diferente según los distintos sistemas conocidos en la técnica.

Las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) de Kabat se basan en la variabilidad de la secuencia y son las más utilizadas (Kabat *et al.* (1971), Ann. NY Acad. Sci., 190:382-391; y Kabat, *et al.* (1991), Sequences of Proteins of Immunological Interest, quinta edición, U.S. Department of Health and Human Services, NIH Publication n.º 91-3242). Chothia se refiere, en cambio, a la ubicación de los bucles estructurales (Chothia y Lesk, J. Mol. Biol., 196:901-917 (1987)). El sistema de numeración de Kabat se utiliza generalmente cuando se hace referencia a un residuo en el dominio variable (aproximadamente los residuos 1-107 de la cadena ligera y los residuos 1-113 de la cadena pesada). Otro sistema es el esquema de numeración ImMunoGeneTics (IMGT). El esquema de numeración IMGT se describe en Lefranc *et al.*, Dev. Comp. Immunol., 29, 185-203 (2005). Estos términos, reconocidos en la técnica, se refieren a un sistema de numeración de residuos de aminoácidos que son más variables (es decir, hipervariables) que otros residuos de aminoácidos en las regiones variables de las cadenas pesada y ligera de un anticuerpo, o de una porción de unión al antígeno.

A menos que se especifique lo contrario, en el presente documento se utiliza el esquema de numeración IMGT.

El anticuerpo contra OX40L u OX40 según la invención puede ser un anticuerpo canino, humanizado, felino, quimérico, felinizado o caninizado.

Un "anticuerpo quimérico" es una proteína recombinante que contiene los dominios variables, incluidas las regiones determinantes de la complementariedad (CDR), de un anticuerpo derivado de una especie, mientras que los dominios constantes de la molécula de anticuerpo derivan de los de otra especie, por ejemplo, un anticuerpo canino. Un ejemplo de anticuerpo quimérico es un anticuerpo quimérico humano-canino.

Un "anticuerpo humanizado" es una proteína recombinante en la que las CDR de un anticuerpo de una especie; por ejemplo, un anticuerpo de roedor, canino o felino, se transfieren de las cadenas variables pesadas y ligeras del anticuerpo de roedor, canino o felino a dominios variables pesados y ligeros humanos (por ejemplo, secuencias de la región marco). Los dominios constantes de la molécula de anticuerpo se derivan de los de un anticuerpo humano. En determinadas realizaciones, un número limitado de residuos de aminoácidos de la región marco del anticuerpo parental (por ejemplo, roedor, canino o felino) puede sustituirse en las secuencias de la región marco del anticuerpo humano.

En una realización, las CDR divulgadas en el presente documento pueden transferirse de las cadenas variables pesada y ligera del anticuerpo divulgado en el presente documento a los dominios variables pesado y ligero (por ejemplo, secuencias de región marco) de una especie diferente.

Como se utiliza en el presente documento, la expresión "anticuerpo caninizado" se refiere a formas de anticuerpos recombinantes que contienen secuencias de anticuerpos caninos y no caninos (por ejemplo, murinos). En general, el anticuerpo caninizado comprenderá sustancialmente todos o al menos uno o más generalmente dos dominios variables, en los que todos o sustancialmente todos los bucles hipervariables corresponden a los de una inmunoglobulina no canina, y todas o sustancialmente todas las regiones marco (FR) (y generalmente todo o sustancialmente todo el marco restante) son los de una secuencia de inmunoglobulina canina. Un anticuerpo caninizado puede comprender tanto las tres CDR de cadena pesada como las tres CDR de cadena ligera de un anticuerpo murino o humano junto con un marco canino o un marco canino modificado. Un marco caninizado modificado comprende uno o más cambios de aminoácidos que pueden optimizar aún más la eficacia del anticuerpo caninizado, por ejemplo, para aumentar su unión a su diana. Las secuencias no caninas, por ejemplo, de los bucles hipervariables, pueden compararse además con secuencias caninas y cambiarse tantos residuos como sea posible para que sean lo más similares a secuencias caninas auténticas.

Un anticuerpo "especiado" (por ejemplo, humanizado, caninizado, quimérico, felinizado) es aquel que ha sido diseñado para hacerlo similar a los anticuerpos de la especie diana. En una realización, un anticuerpo "especiado" es más de un 80 %, un 85 % o un 90 % similar a los anticuerpos de la especie diana.

En una realización, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo es canino. Por canino se entiende totalmente canino. La expresión totalmente canino y el término canino se utilizan indistintamente en el presente documento.

A diferencia de los anticuerpos especiados, los anticuerpos totalmente caninos de la presente invención tienen regiones variables caninas y no incluyen CDR o FR totales o parciales de otra especie. Ventajosamente, los anticuerpos totalmente caninos descritos en el presente documento se han obtenido a partir de ratones transgénicos que comprenden secuencias de inmunoglobulina canina. Los anticuerpos producidos en estos ratones inmunizados se desarrollan mediante la transducción de señales y el desarrollo *in vivo* de los linfocitos B para permitir la maduración natural de la afinidad, incluida la recombinación V(D)J *in vivo*, la diversificación por ensamblaje *in vivo*, el emparejamiento *in vivo* de las cadenas pesadas y ligeras y la hipermutación *in vivo*. Los anticuerpos totalmente caninos producidos de este modo generan anticuerpos con propiedades óptimas para su desarrollo, lo que minimiza la larga optimización de los prototipos moleculares antes de la producción a escala. Ventajosamente, dichos anticuerpos totalmente caninos presentan el menor riesgo posible de inmunogenicidad cuando se introducen en un animal paciente, lo que, a su vez, facilita una pauta posológica repetida. La inmunogenicidad adversa *in vivo* puede evaluarse, por ejemplo, mediante ensayos para identificar la producción de anticuerpos contra el fármaco ("anti-drug antibodies", ADA), o una pérdida de eficacia a lo largo del tiempo *in vivo*. Dado que la modificación de mAb *ex vivo* corre el riesgo de introducir problemas de desarrollo, inmunogenicidad y afinidad reducida (como se ha indicado anteriormente), es muy probable que los anticuerpos totalmente caninos de la presente invención sean terapias eficaces en un contexto clínico.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "anticuerpo felinizado" se refiere a formas de anticuerpos recombinantes que contienen secuencias de anticuerpos felinos y no felinos (por ejemplo, murinos). En general, el anticuerpo felinizado comprenderá sustancialmente todos o al menos uno o más generalmente dos dominios variables en los que todos o sustancialmente todos los bucles hipervariables corresponden a los de una inmunoglobulina no felina, y todas o sustancialmente todas las regiones marco (FR) (y generalmente todo o sustancialmente todo el marco restante) son los de una secuencia de inmunoglobulina felina. Un anticuerpo felinizado puede comprender tanto las tres CDR de cadena pesada como las tres CDR de cadena ligera de un anticuerpo murino o humano junto con un marco felino o un marco felino modificado. Un marco felinizado modificado comprende uno o más cambios de aminoácidos que pueden optimizar aún más la eficacia del anticuerpo felinizado, por ejemplo, para aumentar su unión a su diana. Las secuencias no felinas, por ejemplo, de los bucles hipervariables, pueden compararse además con secuencias felinas y cambiarse tantos residuos como sea posible para que sean lo más similares a las secuencias felinas auténticas.

En una realización, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo es felino. Por felino se entiende totalmente felino. La expresión totalmente felino y el término felino se utilizan indistintamente en el presente documento.

A diferencia de los anticuerpos especiados, los anticuerpos totalmente felinos de la presente invención tienen regiones variables felinas y no incluyen CDR o FR completas o parciales de otra especie. Los anticuerpos totalmente felinos pueden obtenerse a partir de ratones transgénicos que comprendan secuencias de inmunoglobulina felina. Los anticuerpos producidos en estos ratones inmunizados se desarrollan mediante el transporte dirigido y el desarrollo *in vivo* de los linfocitos B para permitir la maduración natural de la afinidad, incluida la recombinación V(D)J *in vivo*, la diversificación por ensamblaje *in vivo*, el emparejamiento *in vivo* de las cadenas pesadas y ligeras y la hipermutación *in vivo*. Los anticuerpos totalmente felinos producidos de este modo generan anticuerpos con propiedades óptimas para su desarrollo, lo que minimiza la larga optimización de los prototipos moleculares antes de la producción a escala. Ventajosamente, tales anticuerpos totalmente felinos presentan el menor riesgo posible de inmunogenicidad cuando se introducen en un animal paciente, lo que, a su vez, facilita una pauta posológica repetida. La inmunogenicidad adversa *in vivo* puede evaluarse, por ejemplo, mediante ensayos para identificar la producción de anticuerpos contra el fármaco (ADA), o una pérdida de eficacia a lo largo del tiempo *in vivo*. La modificación de mAb *ex vivo* corre el riesgo de introducir problemas de desarrollo, inmunogenicidad y afinidad reducida (como se ha señalado

anteriormente), por lo que es más probable que estos anticuerpos totalmente felinos sean terapias eficaces en un contexto clínico.

Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "anticuerpo equinizado" se refiere a formas de anticuerpos recombinantes que contienen secuencias de anticuerpos equinos y no equinos (por ejemplo, murinos). En general, el anticuerpo equinizado comprenderá sustancialmente todos o al menos uno o más generalmente dos dominios variables en los que todos o sustancialmente todos los bucles hipervariables corresponden a los de una inmunoglobulina no equina, y todas o sustancialmente todas las regiones marco (FR) (y generalmente todo o sustancialmente todo el marco restante) son los de una secuencia de inmunoglobulina equina. Un anticuerpo equinizado puede comprender tanto las tres CDR de cadena pesada como las tres CDR de cadena ligera de un anticuerpo murino o humano junto con un marco felino o un marco equino modificado. Un marco equino modificado comprende uno o más cambios de aminoácidos que pueden optimizar aún más la eficacia del anticuerpo equinizado, por ejemplo, para aumentar su unión a su diana. Las secuencias no equinas, por ejemplo, de los bucles hipervariables, pueden compararse además con secuencias equinas y cambiarse tantos residuos como sea posible para que sean lo más similares a secuencias equinas auténticas.

En una realización, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo es equino. Por equino se entiende totalmente equino. La expresión totalmente equino y el término equino se utilizan indistintamente en el presente documento.

La expresión "anticuerpo monoclonal" se refiere a un anticuerpo derivado de un único linfocito B o célula plasmática. Todas las moléculas de anticuerpo de un preparado de anticuerpo monoclonal son idénticas, excepto por las posibles modificaciones naturales posteriores a la traducción (por ejemplo, isomerizaciones, amidaciones, adición de carbohidratos) que pueden estar presentes en cantidades pequeñas. Los anticuerpos monoclonales son altamente específicos, ya que se dirigen contra un único sitio antigénico. A diferencia de las preparaciones de anticuerpos policlonales, que suelen incluir diferentes anticuerpos dirigidos contra distintos determinantes (epítomos), cada anticuerpo monoclonal se dirige contra un único determinante del antígeno.

El término "epítomo" o la expresión "determinante antigénico" se refiere a un sitio en la superficie de un antígeno al que se une específicamente una inmunoglobulina, un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo. Generalmente, un antígeno tiene varios o muchos epítomos diferentes y reacciona con muchos anticuerpos distintos. El término incluye específicamente los epítomos lineales y los epítomos conformacionales. Los epítomos dentro de los antígenos proteicos pueden estar formados tanto por aminoácidos contiguos (normalmente un epítomo lineal) como por aminoácidos no contiguos yuxtapuestos por el plegamiento terciario de la proteína (normalmente un epítomo conformacional). Los epítomos formados a partir de aminoácidos contiguos suelen conservarse, aunque no siempre, al exponerlos a disolventes desnaturizantes, mientras que los epítomos formados por el plegamiento terciario suelen perderse al tratarlos con disolventes desnaturizantes. Un epítomo suele incluir al menos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 o 15 aminoácidos en una conformación espacial distintiva. Los procedimientos para determinar qué epítomos están unidos por un anticuerpo o fragmento de anticuerpo determinado (es decir, cartografía de epítomos) son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, ensayos de inmunotransferencia e inmunoprecipitación, en los que se comprueba la reactividad de péptidos solapantes o contiguos con un anticuerpo o fragmento de anticuerpo dado.

Un anticuerpo se une "fundamentalmente al mismo epítomo" que un anticuerpo de referencia, cuando los dos anticuerpos reconocen epítomos idénticos o que se solapan estéricamente. Los procedimientos más utilizados y rápidos para determinar si dos epítomos se unen a epítomos idénticos o que se solapan estéricamente son los ensayos de competición, que pueden configurarse en diferentes formatos, utilizando un antígeno marcado o un anticuerpo marcado. El epítomo puede ser o no una característica de superficie tridimensional del antígeno. En determinadas realizaciones, un epítomo de OX40L es una característica de superficie tridimensional de un polipéptido de OX40L (por ejemplo, en una forma trimérica de un polipéptido de OX40L). En otras realizaciones, un epítomo de OX40L es una característica lineal de un polipéptido de OX40L (por ejemplo, en una forma trimérica o monomérica del polipéptido de OX40L). Los anticuerpos proporcionados en el presente documento pueden unirse específicamente a un epítomo de la forma monomérica de OX40L, a un epítomo de la forma trimérica de OX40L, o tanto a la forma monomérica como a la forma trimérica de OX40L. En realizaciones específicas, los anticuerpos proporcionados en el presente documento se unen específicamente a un epítomo de la forma trimérica de OX40L, pero no se unen específicamente a la forma monomérica de OX40L. En algunas realizaciones, un anticuerpo puede, por ejemplo, unirse a un monómero/subunidad individual y bloquear la formación de una forma trimérica activa. Los anticuerpos se unen al dominio extracelular de OX40L.

La expresión "sitio de unión al antígeno" se refiere a la parte del anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende la zona que se une específicamente a un antígeno. Uno o más dominios variables del anticuerpo pueden proporcionar un sitio de unión al antígeno. Un sitio de unión al antígeno suele estar comprendido dentro de los V_H y V_L asociados de un anticuerpo o fragmento de anticuerpo.

El término anticuerpo, tal como se utiliza en el presente documento, también incluye fragmentos de anticuerpos. Específicamente, la invención también se extiende a los fragmentos de anticuerpos. Un fragmento de anticuerpo es una porción de un anticuerpo, por ejemplo, un $F(ab')_2$, Fab, Fv, scFv, cadena pesada, cadena ligera, cadena pesada variable (V_H), cadena ligera variable (V_L), región CDR, dominio único V_H o V_L , maxicuerpos, minicuerpos, intracuerpos,

diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos y bis-scFv, y polipéptidos que contienen al menos una porción de una inmunoglobulina que es suficiente para conferir al polipéptido la unión específica al antígeno. Por lo tanto, un fragmento de anticuerpo comprende una porción de unión al antígeno.

5 Los fragmentos de anticuerpo son fragmentos funcionales de un anticuerpo de longitud completa, es decir, conservan la especificidad de diana de un anticuerpo completo. Los fragmentos de anticuerpos funcionales recombinantes, tales como los Fab (fragmento, anticuerpo), los scFv ("single chain variable chain fragments", fragmentos de cadena variable monocatenarios) y los anticuerpos de dominio único (dAb) se han utilizado, por tanto, para desarrollar productos terapéuticos como alternativa a los basados en mAb.

10 Un "Fv" es el fragmento mínimo de anticuerpo que contiene un sitio completo de reconocimiento y unión al antígeno. Este fragmento consiste en un dímero de un dominio de región variable de cadena pesada y otro de cadena ligera en estrecha asociación no covalente. Del plegamiento de estos dos dominios emanan seis bucles hipervariables (3 bucles cada uno de la cadena H y L) que aportan los residuos de aminoácidos para la unión al antígeno y confieren al anticuerpo especificidad de unión al antígeno. Sin embargo, incluso un solo dominio variable (o la mitad de un Fv que comprende sólo tres HVR específicas para un antígeno) tiene la capacidad de reconocer y unirse al antígeno, aunque
15 con una afinidad menor que el sitio de unión completo. Los "Fv monocatenarios", también abreviados como "sFv" o "scFv", son fragmentos de anticuerpo que comprenden los dominios de anticuerpo VH y VL conectados en una única cadena polipeptídica.

20 los fragmentos scFv (aproximadamente 25k Da) constan de los dos dominios variables, VH y VL. Naturalmente, los dominios VH y VL se asocian de forma no covalente mediante una interacción hidrofóbica y tienden a disociarse. Sin embargo, se pueden diseñar fragmentos estables uniendo los dominios con un conector flexible hidrófilo para crear un Fv monocatenario (scFv).

25 El fragmento de unión al antígeno más pequeño es el fragmento variable único, es decir, el dominio de cadena pesada variable (VH) o de cadena ligera variable (VL). Los dominios VH y VL, respectivamente, son capaces de unirse a un antígeno. La unión a un compañero de cadena ligera/cadena pesada respectivamente o la presencia de otras partes del anticuerpo completo no es necesaria para la unión a la diana. La entidad de unión al antígeno de un anticuerpo, reducida en tamaño a un único dominio (correspondiente al dominio VH o VL), se denomina generalmente "anticuerpo de dominio único" o "inmunoglobulina de dominio variable único". Así pues, un anticuerpo de dominio único (aproximadamente de 12 a 15 kDa) tiene el dominio VH o VL.

30 Así, en una realización, el fragmento se selecciona de F(ab')₂, Fab, Fv, scFv, cadena pesada, cadena ligera, cadena pesada variable (VH), cadena ligera variable (VL), región CDR, dominio único VH o VL, maxicuerpos, minicuerpos, intracuerpos, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos y bis-scFv, y polipéptidos que contienen al menos una porción de una inmunoglobulina que es suficiente para conferir la unión específica del antígeno al polipéptido.

35 En una realización, la invención no se refiere a un dominio de inmunoglobulina, por ejemplo, un dominio Fc, fusionado a un fragmento de polipéptido de dominio extracelular de OX40L de un animal de compañía, por ejemplo, canino, o un equivalente biológico del mismo.

40 Se aíslan los anticuerpos y fragmentos de anticuerpos de la invención. El término "aislado" se refiere a un resto aislado de su entorno natural. Por ejemplo, el término "aislado" se refiere a un anticuerpo de dominio único que está sustancialmente exento de otros anticuerpos de dominio único, anticuerpos o fragmentos de anticuerpos. Además, un anticuerpo de dominio único aislado puede estar sustancialmente exento de otro material celular y/o sustancias químicas.

45 En un aspecto, la invención se refiere a un anticuerpo o fragmento del mismo que se une específicamente a OX40L de un animal de compañía, tal como canino, en el que dicho anticuerpo bloquea la unión de OX40L a OX40 y/o inhibe una o más funciones asociadas con la unión de OX40L a OX40. El anticuerpo reduce, inhibe o neutraliza la actividad OX40 en el animal de compañía. En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo presenta una o más de las siguientes propiedades:

- a) Es capaz de modificar la secreción de una citocina en la célula o el animal, y/o
- b) Es capaz de disminuir la proliferación de leucocitos en el animal de compañía, tal como un perro.

50 "Modificar" se refiere a aumentar o disminuir la cantidad de un compuesto en presencia de un anticuerpo en comparación con un control. "Disminuir" o "disminuye", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una reducción y la disminución puede ser de al menos un 10 %, un 20 %, un 30 %, un 40 %, un 50 %, un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 %, un 95 % o más.

Por ejemplo, el anticuerpo o fragmento es capaz de:

- a) Disminuir la secreción de citocinas inflamatorias en el animal de compañía o en una célula del animal de compañía y/o

- b) Disminuir la secreción de una quimiocina inflamatoria o de un receptor de quimiocinas en el animal de compañía o en una célula del animal de compañía y/o
- c) Aumentar la secreción de citocinas supresoras en el animal de compañía o en una célula del animal de compañía y/o
- 5 d) Aumentar la secreción de quimiocinas supresoras o receptores de quimiocinas en el animal de compañía o en una célula del animal de compañía y/o
- e) Disminuir la proliferación de leucocitos en el animal de compañía.

10 La citocina puede seleccionarse entre TNF alfa, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, IL-17, RANTES, GM-CSF, TGF- β e interferón gamma (IFN- γ). En una realización, el anticuerpo actúa para disminuir la secreción de la citocina inflamatoria en el animal de compañía o en una célula del animal de compañía en comparación con la ausencia de anticuerpo. En una realización preferida, la citocina inflamatoria es IFN- γ .

15 El anticuerpo puede actuar para disminuir la secreción de la citocina inflamatoria en el animal de compañía o en una célula del animal de compañía en más de un 30 %, más de un 40 %, más de un 50 %, más de un 60 %, más de un 70 %, más de un 80 %, más de un 90 % en comparación con la ausencia de anticuerpo. El anticuerpo puede actuar para disminuir la secreción de la citocina inflamatoria en el animal de compañía o en una célula del animal de compañía entre un 30 % y un 100 %, entre un 40 % y un 100 %, entre un 50 % y un 100 %, entre un 60 % y un 100 %, entre un 70 % y un 100 %, entre un 80 % y un 100 %, entre un 90 % y un 100 % en comparación con la ausencia de anticuerpo. La disminución de la secreción de la citocina inflamatoria puede determinarse mediante un ensayo de inhibición de la transducción de señales celular como el descrito en el ejemplo 7, es decir, un ensayo de activación de PBMC.

20 Un compuesto "inflamatorio" es aquel que participa en la estimulación de la inflamación, mientras que un compuesto "supresor" es aquel que participa en la supresión o regulación de la inflamación. Las citocinas inflamatorias incluyen interleucina-1 (IL-1), IL-12e IL-18, TNF alfa, interferón gamma (IFN- γ) y GM-CSF. Las citocinas o receptores supresores o antiinflamatorios incluyen IL-4, IL-10, IL-11, IL-13 y TGF- β . La citocina puede ser una quimiocina. En una realización, la quimioquina puede seleccionarse entre CXCL13, CXCR5, por ejemplo. El anticuerpo según la invención también puede modificar la expresión de receptores de citocinas o quimioquinas.

25 Los ensayos pueden realizarse *in vitro* (por ejemplo, utilizando una célula, células o tejido) o *in vivo*. En una realización, la unión de OX40L a OX40 en presencia de un anticuerpo según la invención puede determinarse en un ensayo SPR (resonancia de plasmón de superficie), por ejemplo. Otros procedimientos para determinar la inhibición de una interacción de OX40L/OX40 se describen, por ejemplo, en los documentos WO2016/139482 o WO2013/008171 e incluyen, por ejemplo, el seguimiento por citometría de flujo de la unión de anticuerpos a células recombinantes que expresan OX40L.

35 En una realización, la capacidad de un anticuerpo contra OX40L para bloquear la unión de OX40L a OX40 puede medirse midiendo la inhibición de la actividad NF κ B. Los ensayos adecuados para medir la actividad NF κ B incluyen el ensayo HEK-blue descrito en el presente documento. Por consiguiente, en una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo que se une específicamente a OX40L de animales de compañía, tales como caninos, reduce, inhibe o neutraliza la actividad NF κ B mediada por OX40R en un ensayo en células.

En una realización, el ensayo es un ensayo heterólogo en el que se utiliza OX40 de un animal de compañía (por ejemplo, perro) en una línea celular derivada de una especie diferente, por ejemplo, una línea celular humana, tal como HEK, sustancialmente como se describe en el ejemplo 7 del presente documento.

40 En una realización, la capacidad de un anticuerpo contra OX40L para bloquear la unión de OX40L a OX40 puede medirse midiendo la disminución de la secreción de una citocina en una célula en comparación con la observada en ausencia del anticuerpo. En una realización, la capacidad de un anticuerpo contra OX40L para bloquear la unión de OX40L a OX40 puede medirse midiendo la inhibición de la secreción de IL-2 o INF-gamma desde PBMC. Por consiguiente, en una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo que se une específicamente a OX40L de animales de compañía, tales como caninos, reduce, inhibe o neutraliza la secreción de IL-2 o INF-gamma (INF- γ) mediada por OX40R desde PBMC. En otra realización, la capacidad de un anticuerpo contra OX40L para bloquear la unión de OX40L a OX40 puede medirse midiendo la inhibición de la secreción de IL-13 desde PBMC. Se entenderá que la capacidad de un anticuerpo contra OX40 para bloquear la unión de OX40L a OX40 puede medirse de manera similar.

50 El anticuerpo o fragmento es capaz de producir una disminución de la proliferación de leucocitos (por ejemplo, células mononucleares) en un ensayo *in vitro* en el que el anticuerpo o fragmento antagoniza la interacción de OX40L/receptor de OX40L.

55 Como es conocido en la técnica, el término "leucocitos" incluye, por ejemplo, uno o más de los linfocitos, leucocitos polimorfonucleares y monocitos. Como también es evidente para el experto, el término "monocitos" incluye, por ejemplo, células mononucleares de sangre periférica ("peripheral blood mononuclear cells", PBMC) o células derivadas de monocitos, por ejemplo, células dendríticas ("dendritic cells", DC).

La proliferación de leucocitos puede medirse, por ejemplo, en una reacción de mezcla de linfocitos ("Mixed Lymphocyte Reaction", MLR) como se describe en el presente documento. La capacidad de un anticuerpo según la invención para disminuir la proliferación puede medirse por comparación con la proliferación en ausencia del anticuerpo.

- La proliferación de leucocitos, por ejemplo, linfocitos de la lámina propia ("lamina propria lymphocytes", LPL), puede evaluarse mediante biopsia de tejido, tinción e histología, como resultará evidente para el experto. La tinción con hematoxilina y eosina (tinción H&E o tinción HE), por ejemplo, se utiliza habitualmente en histología para buscar linfocitos infiltrados en toda una serie de tejidos humanos y es una de las principales tinciones en histología. Es la tinción más utilizada en el diagnóstico médico y suele ser el procedimiento de referencia, y como tal puede utilizarse para evaluar la proliferación de leucocitos según la invención. Por ejemplo, se puede obtener tejido del tracto gastrointestinal (por ejemplo, tejido intestinal) de un animal de compañía que padezca o esté en riesgo de padecer una enfermedad o afección mediada por OX40L, teñirlo y evaluar el grado de infiltración de los LPL.
- Puede hacerse una comparación con dicho tejido de un animal de compañía que ha recibido un anticuerpo de la invención y comparar la extensión de la infiltración en un tejido obtenido del mismo animal antes de la administración del anticuerpo o de otro animal de compañía que no ha recibido tratamiento y está en riesgo de padecer o padece la enfermedad o afección. Por ejemplo, la comparación se realiza entre tejidos intestinales de animales de compañía extraídos de los mismos animales de compañía (u otros diferentes) que padecen, por ejemplo, EII. El anticuerpo anti-OX40L se une a OX40L y regula la expresión de citocinas y receptores celulares, dando lugar a niveles de citocinas característicos de estados no patológicos. El anticuerpo anti-OX40 se une a OX40 y regula la expresión de citocinas y receptores celulares, dando lugar a niveles de citocinas característicos de estados no patológicos.
- Las citocinas son señales indispensables del sistema inmunitario asociado a la mucosa para mantener la homeostasis normal del intestino. Un desequilibrio de su perfil a favor del inicio de la inflamación puede dar lugar a estados patológicos, como el que se observa en las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), por ejemplo, la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). El papel de las citocinas proinflamatorias, tales como IL-1 α , IL-1 β , IL-2, -6, -8, -12, -17, -23, IFN-gamma o TNF alfa, en la EII está relacionado con el inicio y la progresión de la CU y la EC. La EC suele describirse como un prototipo de las enfermedades mediadas por linfocitos T cooperadores ("T-helper", Th) 1, ya que los principales mediadores inflamatorios son las citocinas Th1, tales como la interleucina (IL)-12, el interferón (IFN)- γ y el factor de necrosis tumoral (TNF)- α . La citocina o el receptor de citocinas puede seleccionarse entre TNF alfa, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-9, IL-10, IL-13, IL-17, RANTES, GM-CSF, TGF- β e interferón gamma.
- En los ejemplos se proporciona más información sobre ensayos adecuados para evaluar las propiedades de los anticuerpos.
- Los anticuerpos divulgados en el presente documento pueden agruparse en diferentes grupos, es decir, familias basadas en los pares de genes V que se han utilizado para generar los anticuerpos. La familia 1 comprende los anticuerpos generados a partir del gen V de cadena pesada IGHV3-5 y del gen V de cadena ligera IGLV3-14. Algunos ejemplos de anticuerpos de la familia 1 incluyen anticuerpos denominados PMX025, PMX026, PMX027, PMX089, PMX090, PMX091, PMX092, PMX093, cuyas secuencias se exponen en la tabla 2.
- La familia 2 comprende los anticuerpos generados a partir del gen V de cadena pesada IGHV3-5 y del gen V de cadena ligera IGLV3-21. Entre los ejemplos de anticuerpos de la familia 2 se incluyen los anticuerpos denominados PMX028, PMX029, PMX032, PMX033, PMX034, PMX036, PMX038, PMX042, PMX045, PMX064, PMX082, PMX083, cuyas secuencias se exponen en la tabla 2.
- La familia 3 comprende los anticuerpos generados a partir del gen V de cadena pesada IGHV3-5 y del gen V de cadena ligera IGLV3-24. Algunos ejemplos de anticuerpos de la familia 3 incluyen los anticuerpos denominados PMX030, PMX031, cuyas secuencias se exponen en la tabla 2.
- La familia 4 comprende los anticuerpos generados a partir del gen V de cadena pesada IGHV3-8 y del gen V de cadena ligera IGLV3-24. Algunos ejemplos de anticuerpos de la familia 4 incluyen anticuerpos denominados PMX035, PMX037, PMX040, PMX048, PMX049, PMX065, cuyas secuencias se exponen en la tabla 2.
- La familia 5 comprende los anticuerpos generados a partir del gen V de cadena pesada IGHV3-18 y del gen V de cadena ligera IGLV3-3. Algunos ejemplos de anticuerpos de la familia 5 incluyen anticuerpos denominados PMX039, PMX041, PMX043, PMX044, PMX046, PMX050, PMX055, PMX056, PMX057, PMX058, PMX059, PMX062, PMX085, cuyas secuencias se exponen en la tabla 2.
- La familia 6 comprende los anticuerpos generados a partir del gen V de cadena pesada IGHV3-19 y del gen V de cadena ligera IGLV2-5. Algunos ejemplos de anticuerpos de la familia 6 incluyen los anticuerpos denominados PMX047 y PMX053, cuyas secuencias se exponen en la tabla 2.
- La familia 7 comprende los anticuerpos generados a partir del gen V de la cadena pesada IGHV3-44 y del gen V de la cadena ligera IGLV3-8. Algunos ejemplos de anticuerpos de la familia 7 incluyen anticuerpos denominados PMX051, PMX088, cuyas secuencias se exponen en la tabla 2.
- La familia 8 comprende los anticuerpos generados a partir del gen V de cadena pesada IGHV3-19 y del gen V de cadena ligera IGLV2-4. Algunos ejemplos de anticuerpos de la familia 8 incluyen anticuerpos denominados PMX052, cuyas secuencias se exponen en la tabla 2.

- La familia 9 comprende los anticuerpos generados a partir del gen V de cadena pesada IGHV3-5 y del gen V de cadena ligera IGLV3-3. Algunos ejemplos de anticuerpos de la familia 9 incluyen anticuerpos denominados PMX060, PMX061, cuyas secuencias se exponen en la tabla 2.
- 5 La familia 10 comprende los anticuerpos generados a partir del gen V de cadena pesada IGHV3-5 y del gen V de cadena ligera IGLV3-8. Algunos ejemplos de anticuerpos de la familia 10 incluyen anticuerpos denominados PMX063, PMX086, PMX087, PMX094, PMX095, PMX096, PMX097, PMX098, PMX099, PMX100, PMX101, PMX102, PMX 103, PMX104, PMX105, PMX107, PMX108, PMX109, PMX110, PMX111, cuyas secuencias se exponen en la tabla 2.
- 10 La familia 11 comprende los anticuerpos generados a partir del gen V de cadena pesada IGHV3-5 y del gen V de cadena ligera IGLV2-4. Algunos ejemplos de anticuerpos de la familia 11 incluyen anticuerpos denominados PMX106, cuyas secuencias se exponen en la tabla 2.
- La familia 12 comprende los anticuerpos generados a partir del gen V de cadena pesada IGHV3-18 y del gen V de cadena ligera IGLV3-24. Algunos ejemplos de anticuerpos de la familia 12 incluyen anticuerpos denominados PMX054, PMX084, PMX154, PMX293, PMX294, cuyas secuencias se exponen en la tabla 2.
- 15 La familia 13 comprende los anticuerpos generados a partir del gen V de cadena pesada IGHV3-19 y del gen V de cadena ligera IGLV3-21. Algunos ejemplos de anticuerpos de la familia 13 incluyen anticuerpos denominados PMX155, PMX156, cuyas secuencias se exponen en la tabla 2.
- La familia 14 comprende los anticuerpos generados a partir del gen V de cadena pesada IGHV3-41 y del gen V de cadena ligera IGLV3-24. Algunos ejemplos de anticuerpos de la familia 14 incluyen anticuerpos denominados PMX291, PMX292, cuyas secuencias se exponen en la tabla 2.
- 20 En una realización, el anticuerpo o fragmento puede seleccionarse de un anticuerpo como se muestra en cualquiera de las familias 1 a 14 o un anticuerpo con al menos un 80 % de identidad de secuencia con el mismo.
- En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende un anticuerpo con una secuencia de la familia 1 o una variante de la misma. En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende un anticuerpo con una secuencia de la familia 2 o una variante de la misma. En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende un anticuerpo con una secuencia de la familia 3 o una variante de la misma. En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende un anticuerpo con una secuencia de la familia 4 o una variante de la misma. En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende un anticuerpo con una secuencia de la familia 5 o una variante de la misma. En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende un anticuerpo con una secuencia de la familia 6 o una variante de la misma. En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende un anticuerpo con una secuencia de la familia 7 o una variante de la misma. En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende un anticuerpo con una secuencia de la familia 8 o una variante de la misma. En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende un anticuerpo con una secuencia de la familia 9 o una variante de la misma. En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende un anticuerpo con una secuencia de la familia 10 o una variante de la misma. En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende un anticuerpo con una secuencia de la familia 11 o una variante de la misma. En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende un anticuerpo con una secuencia de la familia 12 o una variante de la misma. En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende un anticuerpo con una secuencia de la familia 13 o una variante de la misma. En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende un anticuerpo con una secuencia de la familia 14 o una variante de la misma.
- 25 30 35 40 En una realización, el anticuerpo que se une al OX40L canino puede seleccionarse entre uno de los siguientes anticuerpos.
- Un anticuerpo que comprende una secuencia de la familia 1 o una variante de la misma, por ejemplo, un anticuerpo que comprende una CDR1 HC que comprende SEQ ID NO: 15 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma, una CDR2 HC que comprende SEQ ID NO: 16 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma, una CDR3 HC que comprende SEQ ID NO: 17 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma, una CDR1 LC que comprende SEQ ID NO: 18 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma, una CDR2 LC que comprende SEQ ID NO: 19 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma y una CDR3 LC que comprende SEQ ID NO: 20 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma;
- 45 50 55 Un anticuerpo que comprende una secuencia de la familia 2 o una variante de la misma, por ejemplo, un anticuerpo que comprende una HC CDR1 que comprende SEQ ID NO: 45 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma, una CDR2 HC que comprende SEQ ID NO: 46 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma, una CDR3 HC que comprende SEQ ID NO: 47 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma, una CDR1 LC que comprende SEQ ID NO: 48 o una secuencia con

al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma, una CDR2 LC que comprende SEQ ID NO: 49 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma y una CDR3 LC que comprende SEQ ID NO: 50 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma;

- [illegible]

con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma, una CDR2 LC que comprende SEQ ID NO: 289 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma y una CDR3 LC que comprende SEQ ID NO: 290 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma;

- [illegible]

con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma, una CDR2 LC que comprende SEQ ID NO: 755 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma y una CDR3 LC que comprende SEQ ID NO: 756 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma.

- [illegible]

- [illegible]

- Un anticuerpo que comprende una región variable HC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 758 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una región variable LC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 760 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma;
- 5 Un anticuerpo que comprende una región variable HC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 768 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una región variable LC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 770 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma;
- Un anticuerpo que comprende una región variable HC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 778 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una región variable LC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 780 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma;
- 10 Un anticuerpo que comprende una región variable HC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 788 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una región variable LC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 790 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma;
- 15 Un anticuerpo que comprende una región variable HC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 798 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una región variable LC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 800 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma.
- En una realización, el anticuerpo se selecciona de uno de los mencionados anteriormente, pero comprende una identidad de secuencia del 85 %, del 90 %, del 95 %, del 96 %, del 97 %, del 98 % o del 99 % con las secuencias de región variable HC y/o LC que se enumeran.
- 20 En una realización, el anticuerpo se selecciona de uno de los mencionados anteriormente y comprende una región variable HC y/o una región variable LC que comprende de 1 a 20, por ejemplo, de 1 a 10, por ejemplo, 2, 3, 4 o 5 sustituciones de aminoácidos en comparación con las secuencias definidas por las anteriores SEQ ID NO.
- En una realización preferida, el anticuerpo comprende una región variable HC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 572 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma y una región variable LC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 574 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma; o
- 25 una región variable HC que comprende o consista en la SEQ ID NO: 738 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma y una región variable LC que comprende o consista en la SEQ ID NO: 740 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma; o
- 30 una región variable HC que comprende o consista en la SEQ ID NO: 272 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma y una región variable LC que comprende o consista en la SEQ ID NO: 274 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma; o
- 35 una región variable HC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 392 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma y una región variable LC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 394 o una secuencia con al menos un 60 %, un 70 %, un 80 %, un 90 % o un 95 % de identidad de secuencia con la misma.
- También se proporcionan fragmentos de los anticuerpos mencionados.
- 40 Las secuencias de aminoácidos de las regiones VH y VL de los anticuerpos se muestran en la tabla 2. Por lo tanto, un anticuerpo o fragmento puede seleccionarse de un anticuerpo que comprenda o consista en una secuencia mostrada en la tabla 2. En una realización, el anticuerpo se selecciona entre PMX025, PMX026, PMX027, PMX028, PMX029, PMX030, PMX031, PMX032, PMX033, PMX034, PMX035, PMX036, PMX037, PMX038, PMX039, PMX040, PMX041, PMX042, PMX043, PMX044, PMX045, PMX046, PMX047, PMX048, PMX049, PMX050, PMX051, PMX052, PMX053, PMX054, PMX055, PMX056, PMX057, PMX058, PMX059, PMX060, PMX061, PMX062, PMX063, PMX064, PMX065,
- 45 PMX082, PMX083, PMX084, PMX085, PMX086, PMX087, PMX088, PMX089, PMX090, PMX091, PMX092, PMX093, PMX094, PMX095, PMX096, PMX097, PMX098, PMX099, PMX100, PMX101, PMX102, PMX103, PMX104, PMX105, PMX106, PMX107, PMX108, PMX109, PMX110, PMX111 PMX154, PMX155, PMX 156, PMX291, PMX292, PMX293 o PMX294, tal como se exponen en la tabla 2. En una realización, el anticuerpo es PMX051 o PMX063. Las secuencias también se muestran en la tabla 2. En una realización, el anticuerpo se selecciona entre PMX051, PMX63, PMX97 o
- 50 PMX154.

Todas las secuencias de anticuerpos y fragmentos de anticuerpos con la denominación PMX que se muestran en las figuras del presente documento y en la tabla 2 están dentro del alcance de la invención.

La identidad de secuencia descrita en las diversas realizaciones anteriores es de al menos el 80 %. En una realización, la identidad de secuencia es de al menos el 79 %, el 80 %, el 81 %, el 82 %, el 83 %, el 84 %, el 85 %, el 86 %, el 87

%, el 88 %, el 89 %, el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 %. En una realización, dicha identidad de secuencia es de al menos el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 %. Las realizaciones descritas en el presente documento también abarcan secuencias con una similitud de secuencia de al menos el 80 %. En una realización, la similitud de secuencia es de al menos el 79 %, el 80 %, el 81 %, el 82 %, el 83 %, el 84 %, el 85 %, el 86 %, el 87 %, el 88 %, el 89 %, el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 %. En una realización, dicha similitud de secuencia es de al menos el 90 %, el 91 %, el 92 %, el 93 %, el 94 %, el 95 %, el 96 %, el 97 %, el 98 % o el 99 %.

Como se ha descrito anteriormente, el anticuerpo o fragmento definido por referencia a la secuencia puede comprender una o más sustituciones de aminoácidos. En una realización, la modificación es una modificación de secuencia conservadora. Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "modificaciones de secuencia conservadoras" se refiere a modificaciones de aminoácidos que no afectan ni alteran significativamente las características de unión del anticuerpo que contiene la secuencia de aminoácidos. Estas modificaciones conservadoras incluyen sustituciones, adiciones y deleciones de aminoácidos. Las modificaciones pueden introducirse en un anticuerpo de la invención mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica, tales como la mutagénesis dirigida a sitio y la mutagénesis mediada por PCR. Las sustituciones conservadoras de aminoácidos son aquellas en las que el residuo de aminoácido se sustituye por un residuo de aminoácido con una cadena lateral similar. En la técnica se han definido familias de residuos de aminoácidos con cadenas laterales similares. Estas familias incluyen aminoácidos con cadenas laterales básicas (por ejemplo, lisina, arginina, histidina), cadenas laterales ácidas (por ejemplo, ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales polares no cargadas (por ejemplo, glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína, triptófano), cadenas laterales no polares (por ejemplo, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina), cadenas laterales beta-ramificadas (por ejemplo, treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales aromáticas (por ejemplo, tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina). Así, uno o más residuos de aminoácidos dentro de una o más de las regiones CDR y/o una o más de las regiones marco del anticuerpo o fragmento de la invención pueden sustituirse por otros residuos de aminoácidos de la misma familia de cadenas laterales, y el anticuerpo alterado puede ensayarse para determinar si conserva la función (utilizando los ensayos funcionales descritos en el presente documento o conocidos en la técnica).

Por lo tanto, estos cambios de aminoácidos pueden realizarse normalmente sin alterar la actividad biológica, la función u otra propiedad deseada del polipéptido, tal como su afinidad o su especificidad por el antígeno. En general, las sustituciones de un solo aminoácido en regiones no fundamentales de un polipéptido no alteran sustancialmente la actividad biológica. Además, es menos probable que las sustituciones de aminoácidos similares en estructura o función alteren la actividad biológica de los polipéptidos. Las abreviaturas de los residuos de aminoácidos de los polipéptidos y péptidos descritos en el presente documento, y las sustituciones conservadoras de estos residuos de aminoácidos se muestran en la tabla 1 a continuación.

Tabla 1. Residuos de aminoácidos y ejemplos de sustituciones conservadoras de aminoácidos

Residuo original Código de tres letras, código de una letra	Sustitución conservadora
Alanina, Ala, A	Gly, Ser
Arginina, Arg, R	Lys, His
Asparagina, Asn, N	Gln, His
Ácido aspártico, Asp, D	Glu, Asn
Cisteína, Cys, C	Ser, Ala
Glutamina, Gln, Q	Asn
Ácido glutámico, Glu, E	Asp, Gln
Glicina, Gly, G	Ala
Histidina, His, H	Asn, Gln
Isoleucina, Ile, I	Leu, Val
Leucina, Leu, L	Ile, Val
Lisina, Lys, K	Arg, His
Metionina, Met, M	Leu, Ile, Tyr

Fenilalanina, Phe, F	Tyr, Met, Leu
Prolina, Pro, P	Ala
Serina, Ser, S	Thr
Treonina, Thr, T	Ser
Triptófano, Trp, W	Tyr, Phe
Tirosina, Tyr, Y	Try, Phe
Valina, Val, V	Ile, Leu

Los anticuerpos descritos en el presente documento pueden incluir regiones Fc adecuadas. En una realización, el anticuerpo o la porción de unión al antígeno del mismo comprende una región Fc, por ejemplo, una región Fc canina, por ejemplo, una región Fc de IgGB canina. En una realización, la porción Fc del anticuerpo puede modificarse. Por ejemplo, se pueden realizar modificaciones en la región Fc para mejorar determinadas propiedades, por ejemplo, para proporcionar funciones efectoras mediadas por el complemento y por FcγR reducidas.

Algunos ejemplos de regiones Fc modificadas para anticuerpos caninos de la invención basadas en una región Fc de IgG-B canina se proporcionan en las SEQ ID NO: 722 a 730, que muestran la región constante de IgG-B, incluida la región Fc. Estas secuencias comprenden modificaciones en comparación con las regiones Fc de IgG-B de tipo salvaje. Las regiones Fc modificadas reducen o suprimen la función efectora de la IgG-B canina en comparación con el mismo polipéptido que comprende un dominio Fc de IgG-B de tipo salvaje. Esto se muestra en los ejemplos. Las sustituciones de aminoácidos residen en la bisagra inferior, la región sándwich de prolina y la región SHED. Así, un anticuerpo de la invención puede incluir una región Fc modificada que tenga las modificaciones que se muestran en las SEQ ID NO: 722 a 730. Las modificaciones se refieren a la secuencia de tipo salvaje tal como se muestra en SEQ ID NO: 721.

Así, con referencia al residuo de tipo salvaje en la región constante de la IgG-B canina (SEQ ID NO: 721), los anticuerpos pueden tener las siguientes sustituciones de aminoácidos en las siguientes posiciones del dominio Fc:

E119G;

M120S o A;

L121A;

D153G;

P154R;

D156N;

N211H;

K212I;

A213G;

P215G y/o

P217S.

En una realización, la región Fc comprende:

a) una sustitución de aminoácido en la posición 120 de SEQ ID NO: 721 a S y

b) una sustitución de aminoácido en la posición 211 de SEQ ID NO: 721 a H, una sustitución de aminoácido en la posición 212 de SEQ ID NO: 721 a I y una sustitución de aminoácido en la posición 213 de SEQ ID NO: 721 a G.

En una realización, la región Fc comprende:

a) una sustitución de aminoácido en la posición 120 de SEQ ID NO: 721 a S;

b) una sustitución de aminoácido en la posición 153 de SEQ ID NO: 721 a G y una sustitución de aminoácido en la posición 154 de SEQ ID NO: 721 a R y

c) una sustitución de aminoácido en la posición 211 de SEQ ID NO: 721 a H, una sustitución de aminoácido en la posición 212 de SEQ ID NO: 721 a I y una sustitución de aminoácido en la posición 213 de SEQ ID NO: 721a G.

En una realización, la región Fc comprende:

a) una sustitución de aminoácido en la posición 120 de SEQ ID NO: 721 a S;

5 b) una sustitución de aminoácido en la posición 153 de SEQ ID NO: 721 a G y una sustitución de aminoácido en la posición 154 de SEQ ID NO: 721 a R y

c) una sustitución de aminoácido en la posición 211 de SEQ ID NO: 721 a H, una sustitución de aminoácido en la posición 212 de SEQ ID NO: 721 a I y una sustitución de aminoácido en la posición 213 de SEQ ID NO: 721a G y una sustitución de aminoácido en la posición 217 de SEQ ID NO: 721 a S.

10 En una realización, la región Fc comprende:

a) una sustitución de aminoácido en la posición 120 de SEQ ID NO: 721 a S;

b) una sustitución de aminoácido en la posición 153 de SEQ ID NO: 721 a G y una sustitución de aminoácido en la posición 154 de SEQ ID NO: 721 a R y

15 c) una sustitución de aminoácido en la posición 211 de SEQ ID NO: 721 a H, una sustitución de aminoácido en la posición 212 de SEQ ID NO: 721 a I y una sustitución de aminoácido en la posición 213 de SEQ ID NO: 141 a G y una sustitución de aminoácido en la posición 215 de SEQ ID NO: 721 a G.

En una realización, la región Fc comprende una sustitución de aminoácido en la posición 120 de SEQ ID NO: 721 a A y en la posición 121 a A.

En una realización, la región Fc comprende:

20 a) una sustitución de aminoácido en la posición 120 de SEQ ID NO: 721 a A y en la posición 121 a A y

b) una sustitución de aminoácido en la posición 217 de SEQ ID NO: 721 a S.

En una realización, la región Fc comprende:

a) una sustitución de aminoácido en la posición 120 de SEQ ID NO: 721 a A y en la posición 121 a A y

b) una sustitución de aminoácido en la posición 215 de SEQ ID NO: 721 a G.

25 En una realización, la región Fc comprende:

a) una sustitución de aminoácido en la posición 119 de SEQ ID NO: 721 a G y

b) una sustitución de aminoácido en la posición 156 de SEQ ID NO: 721 a N.

En una realización, la región Fc comprende:

a) una sustitución de aminoácido en la posición 120 de SEQ ID NO: 721 a A y en la posición 121 a A;

30 b) una sustitución de aminoácido en la posición 156 de SEQ ID NO: 721 a N y

c) una sustitución de aminoácido en la posición 217 de SEQ ID NO: 721 a S.

35 En otro aspecto, se proporcionan moléculas de unión, por ejemplo, anticuerpos, fragmentos de anticuerpos o miméticos de anticuerpos que se unen en el mismo epítipo o cerca del mismo o un epítipo solapante en el OX40L u OX40 de animales de compañía, respectivamente (por ejemplo, OX40 u OX40L de perro) como cualquiera de los anticuerpos de OX40L/OX40 de la invención (es decir, anticuerpos que tienen la capacidad de competencia cruzada para unirse a OX40L/OX40 con un anticuerpo de la invención). Así pues, los anticuerpos de la invención pueden utilizarse como anticuerpos de referencia.

40 Dichos anticuerpos de competencia cruzada pueden identificarse en función de su capacidad de competencia cruzada con un anticuerpo descrito en el presente documento en ensayos de unión OX40L/OX40 convencionales. Por ejemplo, pueden utilizarse análisis SPR, tal como el análisis BIAcore®, análisis BLI, tal como FortBio Octet®, ensayos ELISA o de citometría de flujo para demostrar la competencia cruzada con los anticuerpos.

En una realización, se proporciona un agente de unión capaz de unirse a OX40L u OX40 de animales de compañía, respectivamente (por ejemplo, OX40 u OX40L de perro), en el que un anticuerpo de la invención desplaza al agente de unión en un ensayo competitivo.

Dentro del alcance de la presente invención se incluyen los derivados de anticuerpos. Un "derivado" de un anticuerpo contiene restos químicos adicionales que normalmente no forman parte de la proteína. Las modificaciones covalentes de la proteína se incluyen en el alcance de la presente invención. Dichas modificaciones pueden introducirse en la molécula haciendo reaccionar residuos de aminoácidos específicos del anticuerpo con un agente derivatizante orgánico capaz de reaccionar con cadenas laterales o residuos terminales seleccionados. Por ejemplo, la derivatización con agentes bifuncionales, bien conocidos en la técnica, es útil para el entrecruzamiento del anticuerpo o fragmento con una matriz de soporte insoluble en agua o con otros portadores macromoleculares.

El anticuerpo o fragmento del mismo tal como se describe en el presente documento puede utilizarse como componente básico en un agente de unión multiespecífico, por ejemplo, biespecífico o triespecífico, que proporcione una doble localización de una célula que exprese OX40L u OX40 de animales de compañía, respectivamente (por ejemplo, OX40 u OX40L de perro). De este modo, el anticuerpo o fragmento del mismo descrito en el presente documento se une a otra entidad terapéutica dirigida a un antígeno diferente. Esta otra entidad terapéutica se selecciona, por ejemplo, de entre un anticuerpo o fragmento de anticuerpo (por ejemplo, un Fab, F(ab')₂, Fv, un fragmento de Fv monocatenario (scFv) o anticuerpo de dominio simple, por ejemplo, un dominio VH o VHH), región CDR o proteína mimética de anticuerpo. Los péptidos conectores no inmunogénicos adecuados son conocidos en la técnica, por ejemplo, conectores que incluyen residuos G y/o S, conectores peptídicos (G4S)_n, (SG4)_n o G4(SG4)_n, en los que "n" es generalmente un número entre 1 y 10.

En otra realización, el anticuerpo o fragmento del mismo según la invención está unido a otro resto que puede actuar para prolongar la semivida de la molécula. El resto adicional puede comprender una proteína, por ejemplo, un anticuerpo, o parte del mismo que se une a una seroalbúmina, por ejemplo, seroalbúmina de perro o gato. También se conocen otras modificaciones que prolongan la semivida e incluyen, por ejemplo, la modificación por PEG o por incorporación en un liposoma.

En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo según la invención está marcado con un marcador detectable o funcional. Un marcador puede ser cualquier molécula que produzca o pueda ser inducida a producir una señal, incluidas, entre otras, fluoróforos, fluorescentes, radiomarcadores, enzimas, quimioluminiscentes, un marcador activo por resonancia magnética nuclear o fotosensibilizadores. Así, la unión puede detectarse y/o medirse detectando fluorescencia o luminiscencia, radiactividad, actividad enzimática o absorbancia de luz.

En otras realizaciones, el anticuerpo o fragmento del mismo según la invención se acopla a una toxina. En una realización, el resto terapéutico es una toxina, por ejemplo, un radionúclido citotóxico, una toxina química o una toxina proteica.

El término "semivida", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere al tiempo necesario para que la concentración sérica de la secuencia de aminoácidos, compuesto o polipéptido se reduzca en un 50 %, *in vivo*, debido, por ejemplo, a la degradación de la secuencia o compuesto y/o a la eliminación o secuestro de la secuencia o compuesto por mecanismos naturales. La semivida puede aumentar al menos 1,5 veces, preferentemente al menos 2 veces, tal como al menos 5 veces, por ejemplo, al menos 10 veces o más de 20 veces que la semivida de los anticuerpos correspondientes de la invención. Por ejemplo, el aumento de la semivida puede ser superior a 1 hora, preferentemente superior a 2 horas, más preferentemente superior a 6 horas, tal como superior a 12 horas, o incluso superior a 24, 48 o 72 horas, en comparación con los anticuerpos correspondientes de la invención. La semivida *in vivo* de una secuencia de aminoácidos, compuesto o polipéptido de la invención puede determinarse de cualquier manera conocida *per se*, tal como, por ejemplo, mediante análisis farmacocinético. Las técnicas adecuadas serán evidentes para el experto en la materia. La semivida puede expresarse, por ejemplo, mediante parámetros como el t_{1/2}-alfa t_{1/2}-beta y el área bajo la curva ("area under the curve", AUC).

Los anticuerpos y fragmentos de la invención también pueden utilizarse en terapia celular, por ejemplo, en terapia con linfocitos T con receptores quiméricos específicos de antígeno ("chimeric antigen receptor T-cell", CAR-T).

Ácidos nucleicos

En otro aspecto, la invención se refiere a una secuencia de ácido nucleico que codifica una secuencia de aminoácidos de un anticuerpo o fragmento de anticuerpo como se describe en el presente documento.

En una realización, el ácido nucleico codifica una región variable HC que comprende o que consiste en una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 11, SEQ ID NO: 21, SEQ ID NO: 31, SEQ ID NO: 41, SEQ ID NO: 51, SEQ ID NO: 61, SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 81, SEQ ID NO: 91, SEQ ID NO: 101, SEQ ID NO: 111, SEQ ID NO: 121, SEQ ID NO: 131, SEQ ID NO: 141, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 151, SEQ ID NO: 161, SEQ ID NO: 171, SEQ ID NO: 181, SEQ ID NO: 191, SEQ ID NO: 201, SEQ ID NO: 211, SEQ ID NO: 221, SEQ ID NO: 231, SEQ ID NO: 241, SEQ ID NO: 251, SEQ ID NO: 261, SEQ ID NO: 271, SEQ ID NO: 281, SEQ ID NO: 291, SEQ ID NO: 301, SEQ ID NO: 311, SEQ ID NO: 321, SEQ ID NO: 331, SEQ ID NO: 341, SEQ ID NO: 351, SEQ ID NO: 361, SEQ ID NO: 371, SEQ ID NO: 381, SEQ ID NO: 391, SEQ ID NO: 401, SEQ ID NO: 411, SEQ ID NO: 421, SEQ ID NO: 431, SEQ ID NO: 441, SEQ ID NO: 451, SEQ ID NO: 461, SEQ ID NO: 471, SEQ ID NO: 481, SEQ ID NO: 491, SEQ ID NO: 501, SEQ ID NO: 511, SEQ ID NO: 521, SEQ ID NO: 531, SEQ ID NO: 541, SEQ ID NO: 551, SEQ ID NO: 561, SEQ ID NO:

571, SEQ ID NO: 581, SEQ ID NO: 591, SEQ ID NO: 601, SEQ ID NO: 611, SEQ ID NO: 621, SEQ ID NO: 631, SEQ ID NO: 641, SEQ ID NO: 651, SEQ ID NO: 661, SEQ ID NO: 671, SEQ ID NO: 681, SEQ ID NO: 691, SEQ ID NO: 701, SEQ ID NO: 711, SEQ ID NO: 737, SEQ ID NO: 747, SEQ ID NO: 757, SEQ ID NO: 767, SEQ ID NO: 777, SEQ ID NO: 787, SEQ ID NO: 797.

- 5 En una realización, el ácido nucleico codifica una región variable LC que comprende o que consiste en una secuencia seleccionada de SEQ ID NO: 13, SEQ ID NO: 23, SEQ ID NO: 33, SEQ ID NO: 43, SEQ ID NO: 53, SEQ ID NO: 63, SEQ ID NO: 73, SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 93, SEQ ID NO: 103, SEQ ID NO: 113, SEQ ID NO: 123, SEQ ID NO: 133, SEQ ID NO: 143, SEQ ID NO: 153, SEQ ID NO: 163, SEQ ID NO: 173, SEQ ID NO: 183, SEQ ID NO: 193, SEQ ID NO: 203, SEQ ID NO: 213, SEQ ID NO: 223, SEQ ID NO: 233, SEQ ID NO: 243, SEQ ID NO: 253, SEQ ID NO: 263, SEQ ID NO: 273, SEQ ID NO: 283, SEQ ID NO: 293, SEQ ID NO: 303, SEQ ID NO: 313, SEQ ID NO: 323, SEQ ID NO: 343, SEQ ID NO: 353, SEQ ID NO: 363, SEQ ID NO: 373, SEQ ID NO: 383, SEQ ID NO: 393, SEQ ID NO: 403, SEQ ID NO: 413, SEQ ID NO: 423, SEQ ID NO: 433, SEQ ID NO: 443, SEQ ID NO: 453, SEQ ID NO: 463, SEQ ID NO: 473, SEQ ID NO: 483, SEQ ID NO: 493, SEQ ID NO: 503, SEQ ID NO: 513, SEQ ID NO: 523, SEQ ID NO: 533, SEQ ID NO: 543, SEQ ID NO: 553, SEQ ID NO: 563, SEQ ID NO: 573, SEQ ID NO: 583, SEQ ID NO: 593, SEQ ID NO: 603, SEQ ID NO: 613, SEQ ID NO: 623, SEQ ID NO: 633, SEQ ID NO: 643, SEQ ID NO: 653, SEQ ID NO: 663, SEQ ID NO: 673, SEQ ID NO: 683, SEQ ID NO: 693, SEQ ID NO: 703, SEQ ID NO: 713, SEQ ID NO: 739, SEQ ID NO: 749, SEQ ID NO: 759, SEQ ID NO: 769, SEQ ID NO: 779, SEQ ID NO: 789 o SEQ ID NO: 799.

Ejemplos de procedimientos para fabricar el anticuerpo

- 20 Un anticuerpo o fragmento descrito en el presente documento puede obtenerse de un mamífero, por ejemplo, un roedor, por ejemplo, un animal transgénico, que exprese anticuerpos tras la estimulación con un antígeno de OX40L u OX40 del animal de compañía diana, por ejemplo, OX40L u OX40 de perro o gato. Se han introducido genes de anticuerpos de animales de compañía de forma que se generan anticuerpos de animales de compañía. El roedor transgénico, por ejemplo, un ratón, tiene preferentemente una capacidad reducida para expresar genes de anticuerpos endógenos. Así, en una realización, el roedor tiene una capacidad reducida para expresar genes endógenos de cadena ligera y/o pesada de anticuerpos. Por lo tanto, el roedor, por ejemplo, un ratón, puede incluir modificaciones para alterar la expresión de los genes endógenos de cadena ligera y/o pesada kappa y lambda de anticuerpos, de modo que no se produzcan cadenas ligeras y/o pesadas funcionales de ratón, por ejemplo, como se explica más adelante. Tales roedores transgénicos están descritos en la técnica y se explican con más detalle en los ejemplos siguientes.
- 30 Otros procedimientos pueden implicar la especiación de un anticuerpo monoclonal de ratón siguiendo generalmente las etapas de inmunizar un ratón con un antígeno de OX40L u OX40 de un animal de compañía diana, aislar linfocitos B y fusionarlas con una línea celular de compañero de fusión, y aislar anticuerpos monoclonales de ratón por selección. A continuación, la especiación se lleva a cabo mediante quimerización y/o especiación adicional por medios informáticos. Las estrategias de especiación, tales como las estrategias de caninización o felinización, se describen, por ejemplo, en el documento WO2013/011407, véase el ejemplo 5.

- 40 En otros procedimientos, se puede presentar un conjunto, una colección o un banco de secuencias de aminoácidos sobre un fago, fagémido, ribosoma o microorganismo adecuado (tal como levadura), para facilitar el cribado. Los procedimientos, técnicas y organismos hospedadores adecuados para la presentación y el cribado de secuencias de aminoácidos (un conjunto, una colección o un banco de las mismas) serán evidentes para el experto en la materia (véase, por ejemplo, Phage Display of Peptides and Proteins: A Laboratory Manual, Academic Press, 1ª edición (28 de octubre de 1996), Brian K. Kay, Jill Winter, John McCafferty).

- 45 También es posible generar bancos, por ejemplo, bancos de fagos, aislando una célula o tejido que exprese un anticuerpo específico de antígeno, de cadena pesada solamente, clonando la secuencia que codifica el dominio o dominios V_H a partir de ARNm derivado de la célula o tejido aislado y visualizando la proteína codificada utilizando un banco. El anticuerpo o fragmento puede expresarse en bacterias, levaduras u otros sistemas de expresión.

Ejemplos de aplicaciones terapéuticas

- En un aspecto, se proporciona un anticuerpo o fragmento como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento de enfermedades.
- 50 En otro aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento como se describe en el presente documento y opcionalmente un vehículo farmacéuticamente aceptable. La expresión composición farmacéutica, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a una composición que se utiliza para tratar a un animal de compañía, que es de uso veterinario, es decir, una composición veterinaria. En realizaciones preferidas, el animal tratado es un perro o un gato.
- 55 Un anticuerpo o fragmento del mismo como se describe en el presente documento o la composición farmacéutica de la invención puede administrarse por cualquier vía conveniente, incluidas, entre otras, la vía oral, tópica, parenteral, sublingual, rectal, vaginal, ocular, intranasal, pulmonar, intradérmica, intravítrea, intramuscular, intraperitoneal,

intravenosa, subcutánea, intracerebral, transdérmica, transmucosa, por inhalación o por vía tópica, en especial en los oídos, la nariz, los ojos o la piel o por inhalación.

En una realización, la administración es subcutánea. La concentración del anticuerpo o fragmento de anticuerpo puede ser de 10 a 50 mg/ml, por ejemplo, 10, 20, 30, 40 o 50 mg/ml. En una realización, la concentración es de 25 a 35 mg/ml, por ejemplo, aproximadamente 30 mg/ml. En una realización, el anticuerpo se suministra en forma de una dosis en 1 ml de solución.

La administración parenteral incluye, por ejemplo, la administración intravenosa, intramuscular, intraarterial, intraperitoneal, intranasal, rectal, intravesical, intradérmica, tópica o subcutánea. Preferentemente, las composiciones se administran por vía parenteral.

El portador o vehículo farmacéuticamente aceptable puede ser en partículas, de modo que las composiciones estén, por ejemplo, en forma de comprimidos o polvo. El término "vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante o excipiente, con el que se administra un conjugado de anticuerpo-fármaco de la presente invención. Dichos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos, tales como agua y aceites, incluidos los de origen petrolífero, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. Los vehículos pueden ser solución salina, goma arábica, gelatina, pasta de almidón, talco, queratina, sílice coloidal, urea y similares. Además, pueden utilizarse agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes y colorantes. En una realización, cuando se administra a un animal, el anticuerpo o fragmento del mismo de la presente invención o las composiciones y los vehículos farmacéuticamente aceptables son estériles. El agua es un vehículo preferido cuando los conjugados de anticuerpo-fármaco de la presente invención se administran por vía intravenosa. Las soluciones salinas y las soluciones acuosas de dextrosa y glicerol también pueden emplearse como vehículos líquidos, especialmente para soluciones inyectables. Los vehículos farmacéuticos adecuados también incluyen excipientes, tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, creta, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada en polvo, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Las presentes composiciones, si se desea, también pueden contener pequeñas cantidades de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tamponantes del pH.

La composición farmacéutica de la invención puede estar en forma de líquido, por ejemplo, una solución, emulsión o suspensión. El líquido puede ser útil para la administración por inyección, infusión (por ejemplo, infusión intravenosa) o subcutánea.

Cuando se destina a la administración oral, la composición se presenta preferentemente en forma sólida o líquida, en las que las formas semisólida, semilíquida, en suspensión y gel se incluyen dentro de las formas consideradas en el presente documento como sólidas o líquidas.

Con respecto a la composición sólida para la administración oral, la composición puede formularse en forma de polvo, gránulo, comprimido, píldora, cápsula, chicle, oblea o similar. Dicha composición sólida suele contener uno o más diluyentes inertes. Además, pueden estar presentes uno o varios de los siguientes elementos: aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina o gelatina; excipientes, tales como almidón, lactosa o dextrinas; agentes disgregantes, tales como ácido alginico, alginato de sodio, almidón de maíz y similares; lubricantes, tales como estearato de magnesio; deslizantes, tales como dióxido de silicio coloidal; edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina; aromatizantes, tales como menta, salicilato de metilo o aroma de naranja; y colorantes. Cuando la composición se presenta en forma de cápsula (por ejemplo, una cápsula de gelatina), puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido, tales como polietilenglicol, ciclodextrina o un aceite graso.

La composición puede presentarse en forma líquida, por ejemplo, como elixir, jarabe, solución, emulsión o suspensión. El líquido puede ser útil para la administración oral o por inyección. Cuando se destina a la administración oral, la composición puede incluir uno o varios edulcorantes, conservantes, colorantes y potenciadores del sabor. En una composición para la administración por inyección, también pueden incluirse uno o más de un tensioactivo, un conservante, un agente humectante, un agente dispersante, un agente de suspensión, un tampón, un estabilizante y un agente isotónico.

Las composiciones pueden adoptar la forma de una o más formas farmacéuticas unitarias.

En determinadas realizaciones, puede ser deseable administrar la composición localmente en la zona que necesita tratamiento, o mediante inyección, inyección intravenosa o infusión.

La cantidad de la sustancia terapéutica que es eficaz/activa en el tratamiento de un trastorno o afección concreto dependerá de la naturaleza del trastorno o afección y del animal a tratar y puede determinarse mediante técnicas clínicas convencionales. Además, pueden emplearse opcionalmente ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar los intervalos de dosis óptimos. La dosis exacta a emplear en las composiciones dependerá también de la vía de administración y de la gravedad de la enfermedad o trastorno, y deberá decidirse según el criterio del facultativo y las circunstancias de cada sujeto. Se tendrán en cuenta factores como la edad, el peso corporal, el sexo, la dieta, el momento de la administración, la tasa de excreción, el estado del hospedador, las combinaciones de fármacos, las sensibilidades a las reacciones y la gravedad de la enfermedad.

- Generalmente, la cantidad es de al menos aproximadamente el 0,01 % de un anticuerpo de la presente invención en peso de la composición. Cuando se destina a la administración oral, esta cantidad puede variar para oscilar entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 80 % en peso de la composición. Las composiciones orales preferidas pueden comprender desde aproximadamente el 4 % hasta aproximadamente el 50 % del anticuerpo de la presente invención en peso de la composición.
- Las composiciones preferidas de la presente invención se preparan de modo que una forma farmacéutica unitaria parenteral contenga de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 2 % en peso del anticuerpo de la presente invención.
- Para la administración por inyección, la composición puede comprender de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 250 mg/kg del peso corporal del sujeto, preferentemente entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg del peso corporal del animal, y más preferentemente, entre aproximadamente 1 mg/kg y aproximadamente 10 mg/kg del peso corporal del animal. En una realización, la composición se administra a una dosis de aproximadamente 1 a 30 mg/kg, por ejemplo, de aproximadamente 5 a 25 mg/kg, de aproximadamente 10 a 20 mg/kg, de aproximadamente 1 a 5 mg/kg o de aproximadamente 3 mg/kg. La pauta posológica puede variar, por ejemplo, de una vez a la semana a una vez cada 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más semanas.
- En una realización, después del tratamiento, el sujeto tiene al menos 7 días, o al menos 14 días, o al menos 21 días, o al menos 28 días, o al menos 40 días, o al menos 50 días, o al menos 60 días sin progresión de la enfermedad.
- En una realización, el número de días de supervivencia, el número de días sin enfermedad, o el número de días sin progresión de la enfermedad es de al menos 2 meses, o al menos 3 meses, o al menos 4 meses, por ejemplo, al menos 5 meses, tal como al menos 6 meses.
- En una realización, el número de días de supervivencia, el número de días sin enfermedad, o el número de días sin progresión de la enfermedad es de al menos 9 meses, o al menos un año. La invención proporciona procedimientos para tratar o prevenir enfermedades o trastornos mediados por OX40L/OX40 en un animal de compañía, por ejemplo, un perro, un gato o un caballo, que comprenden administrar una cantidad eficaz de un anticuerpo o fragmento de la presente invención al animal que lo necesita.
- Tal como se utilizan en el presente documento, "tratar", "tratamiento" o "tratamiento" significa inhibir o aliviar una enfermedad o trastorno. Por ejemplo, el tratamiento puede incluir un aplazamiento del desarrollo de los síntomas asociados a una enfermedad o trastorno y/o una reducción de la gravedad de dichos síntomas que se desarrollarán, o que se espera que se desarrollen, con dicha enfermedad. Los términos incluyen la mejora de los síntomas existentes, la prevención de síntomas adicionales y la mejora o prevención de las causas subyacentes de dichos síntomas. Así, los términos indican que se está confiriendo un resultado beneficioso al menos a algunos de los mamíferos, por ejemplo, pacientes de animales de compañía, que están siendo tratados. Muchos tratamientos médicos son eficaces para algunos pacientes, pero no para todos.
- Convenientemente, para tratar una afección, tal como la dermatitis atópica, después del tratamiento se observa una reducción de la puntuación del prurito. Los expertos en la materia conocerán procedimientos adecuados para medir la puntuación del prurito.
- En una realización, un anticuerpo antagonista según la invención, o un fragmento del mismo, suprime una reacción de EICH en una reacción xenogénica de injerto contra huésped, como se describe en el documento WO2013/0008171. En una realización, el anticuerpo según la invención o un fragmento del mismo muestra actividad en un estudio de recuerdo del antígeno similar a lo expuesto en Saghari M. *et al.*, Clin. Pharmacol. Ther., 29 de enero de 2022, doi: 10.1002/cpt.2539 o un modelo canino de ácaros del polvo doméstico según se expone en Marsella R. *et al.*, Vet. Dermatol., febrero de 2006, 17(1):24-35, doi: 10.1111/j.1365-3164.2005.00496.x.
- El término "sujeto" o "paciente" se refiere a un animal de compañía que es objeto de tratamiento, observación o experimento. A modo de ejemplo, un sujeto puede ser, entre otros, un perro, un gato o un caballo. Para evitar dudas, se excluye el tratamiento de seres humanos.
- En una realización, un "paciente" es aquel que no responde a Cytointercept o Apoquel.
- Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "cantidad eficaz" significa una cantidad de un anticuerpo anti-OX40L/OX40 que, cuando se administra solo o en combinación con un agente terapéutico adicional a una célula, tejido o sujeto, es eficaz para lograr el efecto terapéutico o profiláctico deseado en las condiciones de administración.
- En otro aspecto, la invención se refiere al uso de un anticuerpo o fragmento como se describe en el presente documento, o una composición farmacéutica de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad como se define en el presente documento.
- Tal como se ha mencionado anteriormente, el anticuerpo o fragmento según la invención es útil en el tratamiento o prevención de una enfermedad mediada por OX40L/OX40.

La expresión enfermedad mediada por OX40L/OX40 se refiere a cualquier enfermedad o trastorno mediado por la vía de transducción de señales de OX40L/OX40 y que puede tratarse/aliviarse dirigiéndose al antígeno de OX40L/OX40. Una enfermedad mediada por OX40L y una enfermedad mediada por OX40 se refieren a cualquier enfermedad o afección que esté total o parcialmente causada por OX40L u OX40 o que sea consecuencia de ellos, respectivamente.

5 En determinadas realizaciones, OX40L u OX40 se expresa aberrantemente (por ejemplo, en gran cantidad) en la superficie de una célula. En algunas realizaciones, OX40L u OX40 pueden estar aberrantemente regulados al alza en un tipo concreto de célula. En otras realizaciones, la transducción de señales celular normal, aberrante o excesiva es causada por la unión de OX40 a OX40L.

10 Las pruebas en seres humanos sugieren que la alteración del eje OX40/OX40L reduce la activación de linfocitos T, la proliferación y el establecimiento de linfocitos T de memoria y, así, un anticuerpo anti-OX40L/OX40 podría utilizarse para prevenir, tratar o mejorar los síntomas de una serie de enfermedades, incluidas la dermatitis atópica, la diabetes de tipo 1, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y otras enfermedades autoinmunitarias.

15 En una realización, el anticuerpo anti-OX40L/OX40 se utiliza para prevenir, tratar o mejorar los síntomas de una enfermedad. En una realización, la enfermedad se selecciona entre alergia, asma y enfermedades asociadas con la autoinmunidad y la inflamación, que incluyen esclerosis múltiple, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de injerto contra huésped, encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE), leishmaniasis experimental, artritis inducida por colágeno, colitis (tal como colitis ulcerosa), reacciones de hipersensibilidad de contacto, diabetes de tipo 1, enfermedad de Crohn y enfermedad de Graves. En una realización, la enfermedad es una afección inflamatoria que se refiere a estados patológicos que provocan inflamación o una enfermedad autoinmunitaria. En concreto, la enfermedad se selecciona de la siguiente lista no limitante: enfermedades inflamatorias de la piel, incluidas dermatitis atópica (atopia), dermatitis alérgica, prurito, psoriasis, esclerodermia o eccema; respuestas asociadas a la enfermedad inflamatoria intestinal (tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa); diabetes de tipo 1; reperusión isquémica; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; asma; meningitis; encefalitis; uveítis; enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide, síndrome de Sjorgen, vasculitis; enfermedades que implican diapedesis leucocitaria; trastornos inflamatorios del sistema nervioso central (SNC), síndrome de lesión multiorgánica secundaria a septicemia o traumatismo; neumonía bacteriana, enfermedades mediadas por complejos de antígeno-anticuerpo; inflamaciones del pulmón, incluidas pleuresía, alveolitis, vasculitis, neumonía, bronquitis crónica, bronquiectasias y fibrosis quística; etc. Otras enfermedades incluyen indicaciones equinas, tales como la picazón dulce, la dermatitis recurrente estival o la hipersensibilidad equina a las picaduras de insectos.

30 Ejemplos de combinaciones con otros agentes

Los anticuerpos, fragmentos de anticuerpos o la composición farmacéutica de la invención pueden administrarse como único principio activo o junto con otro u otros agentes terapéuticos. Un agente terapéutico es un compuesto o molécula útil para el tratamiento de una enfermedad.

35 Entre los ejemplos de agentes terapéuticos se incluyen anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, fármacos, toxinas, nucleasas, hormonas, un agente antiinflamatorio, inmunomoduladores, agentes proapoptóticos, agentes antiangiogénicos, compuestos de boro, agentes o tintes fotoactivos y radioisótopos. Una molécula de anticuerpo incluye un anticuerpo completo o un fragmento del mismo (por ejemplo, un Fab, F(ab')₂, Fv, un fragmento Fv monocatenario (scFv) o un anticuerpo de dominio único, por ejemplo, un dominio V_H, o una proteína mimética de anticuerpo.

40 En una realización, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo o la composición farmacéutica descrita en el presente documento se utiliza junto con una terapia o agente terapéutico existente. Así, en otro aspecto, la invención también se refiere a una terapia combinada que comprende la administración del anticuerpo o fragmento de anticuerpo o la composición farmacéutica descrita en el presente documento y otra terapia.

45 En una realización, el agente terapéutico se selecciona de la siguiente lista no limitante: rapamicina (sirolimus), tacrolimus, ciclosporina, corticoesteroides (por ejemplo, metilprednisolona), metotrexato, micofenolato mofetilo, anticuerpos anti-CD28, anticuerpos anti-IL12/IL-23, anticuerpos anti-CD20, anticuerpos anti-CD30, moléculas CTLA4-Fc, antagonistas del receptor CCR5, anticuerpos anti-CD40L, anticuerpos anti-VI_A4, anticuerpos anti-LFA1, fludarabina, anticuerpos anti-CD52, anticuerpos anti-CD45, ciclofosfamida, globulinas contra timocitos, anticuerpos 50 contra el complemento C5, anticuerpos contra la integrina α4β7, anticuerpos anti-IL6, anticuerpos anti-IL6-R, anticuerpos anti-IL2R, anticuerpos anti-CD25, moléculas anti-TNFα/TNFα-Fc, inhibidores de HDAC, inhibidores de JAK, tales como los inhibidores de JAK-1 y JAK-3, anticuerpos anti-IL-31, inhibidores de SYK, anticuerpos anti-IL-4Ra, anticuerpos anti-IL-13, anticuerpos anti-TSLP e inhibidores de PDE4 lokietmab (Cytoint®), ciclosporina (Atopica®) y oclacitinib (Apoquel®). En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo o la composición farmacéutica descritos en el presente documento pueden administrarse con dos o más agentes terapéuticos.

55 El anticuerpo o fragmento de anticuerpo o la composición farmacéutica descritos en el presente documento pueden administrarse al mismo tiempo o en un momento diferente que la otra terapia o compuesto terapéutico, por ejemplo, simultáneamente, por separado o secuencialmente.

Ejemplos de kits

En otro aspecto, la invención proporciona un kit para el tratamiento o la prevención de una enfermedad, por ejemplo, como se enumera en el presente documento y/o para detectar OX40L/OX40 para el diagnóstico, el pronóstico o el seguimiento de una enfermedad que comprende un anticuerpo o fragmento de la invención. Dicho kit puede contener otros componentes, envases, instrucciones o material para ayudar a la detección de la proteína de OX40L/OX40. El kit puede incluir un anticuerpo marcado que se une a OX40L/OX40 o una molécula de unión que comprende un anticuerpo que se une a OX40L/OX40 y uno o más compuestos para detectar el marcador.

La invención, en otro aspecto, proporciona un anticuerpo o fragmento del mismo que se une a OX40L/OX40, o una composición farmacéutica descrita en el presente documento envasada en forma liofilizada, o envasada en un medio acuoso.

Ejemplos de aplicaciones no terapéuticas

En otro aspecto, un anticuerpo o fragmento que se une a OX40L/OX40 como se describe en el presente documento se utiliza para fines no terapéuticos, tales como pruebas y ensayos de diagnóstico. Un procedimiento para detectar la presencia de un OX40L/OX40 de animal de compañía en una muestra de ensayo comprende poner en contacto dicha muestra con un anticuerpo o fragmento del mismo como se describe en el presente documento y al menos un marcador detectable y detectar la unión de dicho anticuerpo a un OX40L/OX40 de animal de compañía.

Las modificaciones de anticuerpos con fines de diagnóstico son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, los anticuerpos pueden modificarse con un grupo ligando, tal como la biotina, o un grupo marcador detectable, tal como un grupo fluorescente, un radioisótopo o una enzima. Los compuestos de la invención pueden utilizarse con fines de diagnóstico y, por ejemplo, marcarse mediante técnicas convencionales. Los marcadores detectables adecuados incluyen, entre otros, fluoróforos, cromóforos, átomos radiactivos, reactivos electroquímicos, enzimas y ligandos con compañeros de unión específicos.

En algunas realizaciones, la unión del antígeno al anticuerpo se detecta sin el uso de un soporte sólido. Por ejemplo, la unión del antígeno al anticuerpo puede detectarse en un formato líquido.

En otras realizaciones, un anticuerpo o fragmento puede, por ejemplo, fijarse a nitrocelulosa u otro soporte sólido capaz de inmovilizar células, partículas celulares o proteínas solubles. A continuación, el soporte puede lavarse con tampones adecuados y tratarse con el anticuerpo marcado de modo detectable. A continuación, el soporte en fase sólida puede lavarse con el tampón una segunda vez para retirar el péptido o anticuerpo no unido. La cantidad de marcador unida al soporte sólido puede detectarse entonces mediante etapas conocidas del procedimiento. "Soporte en fase sólida" o "portador" se refiere a cualquier soporte capaz de unir péptidos, antígenos o anticuerpos. Los soportes o portadores más conocidos son el vidrio, el poliestireno, el polipropileno, el polietileno, el poli(fluoruro de vinilideno) (PVDF), el dextrano, el nailon, las amilasas, las celulosas naturales y modificadas, las poli(acrilamidas), las agarosas y la magnetita. La naturaleza del portador puede ser soluble hasta cierto punto o insoluble a efectos de la presente invención. El material de soporte puede tener prácticamente cualquier configuración estructural posible siempre que la molécula acoplada sea capaz de unirse a OX40L/OX40 o a un anticuerpo anti-OX40L/OX40. Así, la configuración del soporte puede ser esférica, tal como una esfera, o cilíndrica, tal como la superficie interior de un tubo de ensayo, o la superficie exterior de una varilla. Como alternativa, la superficie puede ser plana, tal como una lámina, una placa de cultivo, una tira reactiva, etc. Por ejemplo, los soportes pueden incluir esferas de poliestireno. Los expertos en la materia conocerán muchos otros soportes adecuados para la unión de anticuerpos, péptidos o antígenos, o podrán determinarlos mediante experimentación ordinaria. Mediante etapas bien conocidas del procedimiento se puede determinar la actividad de unión de un lote determinado de anticuerpo anti-OX40L/OX40. Los expertos en la materia pueden determinar las condiciones operativas y óptimas del ensayo mediante experimentación ordinaria.

A efectos de la presente invención, la OX40L/OX40 que se detecta mediante los ensayos anteriores puede estar presente en una muestra de ensayo biológico. Puede utilizarse cualquier muestra que contenga OX40L/OX40. Por ejemplo, la muestra es un fluido biológico, tal como, por ejemplo, sangre, suero, linfa, orina, heces, exudado inflamatorio, líquido cefalorraquídeo, líquido amniótico, un extracto u homogeneizado de tejido y similares.

Construcción de ácido nucleico y células hospedadoras

Además, la invención se refiere a una construcción de ácido nucleico que comprende al menos un ácido nucleico como se define en el presente documento, es decir, moléculas de ácido nucleico que codifican anticuerpos de la invención o moléculas de ácido nucleico que codifican una proteína OX40. La construcción puede estar en forma de plásmido, vector, transcripción o casete de expresión.

Un vector de expresión puede ser, por ejemplo, un plásmido, tal como pBR322, pUC o Co1E1, o un vector de adenovirus, tal como un vector de adenovirus de tipo 2 o de tipo 5. Los vectores adecuados para su uso en la presente invención incluyen, por ejemplo, vectores bacterianos, vectores de mamífero, vectores víricos (tales como vectores retrovirales, adenovirales, víricos adenoasociados, del virus del herpes, del virus simio 40 (SV40) y del virus del papiloma bovino) y vectores derivados de baculovirus para su uso en células de insectos. Los polinucleótidos de dichos

vectores están preferentemente unidos operativamente a un promotor, que se selecciona en función, por ejemplo, del tipo de célula en la que se busca la expresión.

El vector de expresión puede transferirse a una célula hospedadora mediante técnicas convencionales y las células transfectadas se cultivan a continuación mediante técnicas convencionales para producir un anticuerpo de la invención. La invención incluye células hospedadoras que contienen polinucleótidos que codifican un anticuerpo de la invención (por ejemplo, el anticuerpo completo, una cadena pesada o ligera del mismo, o una porción del mismo, o un anticuerpo monocatenario de la invención, o un fragmento o variante del mismo), unidos operativamente a un promotor heterólogo. Para la expresión de moléculas de anticuerpos completas, los vectores que codifican tanto la cadena pesada como la ligera pueden coexpresarse en la célula hospedadora para la expresión de la molécula de inmunoglobulina completa. En una realización, el vector de expresión es aquel que permite la expresión heteróloga, por ejemplo, la expresión en un organismo hospedador a partir de una especie diferente.

La invención también se refiere a una célula hospedadora recombinante aislada que comprende una o más construcciones de ácido nucleico como las descritas en el presente documento, es decir, moléculas de ácido nucleico que codifican anticuerpos de la invención o moléculas de ácido nucleico que codifican una proteína OX40. Las células hospedadoras útiles en la presente invención son procariotas, levaduras o células eucariotas superiores e incluyen, entre otros, microorganismos, tales como bacterias (por ejemplo, *E. coli*, *B. subtilis*) transformadas con vectores de expresión de ADN bacteriófago recombinante, ADN plasmídico o ADN cosmídico que contienen secuencias codificantes de anticuerpos; levaduras (por ejemplo, *Saccharomyces*, *Pichia*) transformadas con vectores de expresión de levadura recombinantes que contienen secuencias codificantes de anticuerpos; sistemas celulares de insecto infectados con vectores de expresión de virus recombinantes (por ejemplo, *Baculovirus*) que contienen secuencias codificantes de anticuerpos; sistemas celulares de plantas infectadas con vectores de expresión de virus recombinantes (por ejemplo, virus del mosaico de la coliflor, CaMV; virus del mosaico del tabaco, TMV) o transformados con vectores de expresión de plásmidos recombinantes (por ejemplo, plásmido Ti) que contienen secuencias codificantes de anticuerpos; o sistemas celulares de mamífero (por ejemplo, células COS, CHO, BHK, 293, 3T3) que portan construcciones de expresión recombinante que contienen promotores derivados del genoma de células de mamífero (por ejemplo, el promotor de la metalotioneína) o de virus de mamíferos (por ejemplo, el promotor tardío del adenovirus; el promotor 7.5K del virus vaccinia).

Los procariotas útiles como células hospedadoras en la presente invención incluyen organismos gramnegativos o grampositivos, tales como *E. coli*, *B. subtilis*, *Enterobacter*, *Erwinia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Serratia* y *Shigella*, así como *Bacillus*, *Pseudomonas* y *Streptomyces*. Un hospedador preferido para la clonación de *E. coli* es *E. coli* 294 (ATCC 31.446), aunque también son adecuadas otras cepas como *E. coli* B, *E. coli* X1776 (ATCC 31.537) y *E. coli* W3110 (ATCC 27.325). Estos ejemplos son ilustrativos y no limitantes. En una realización, se proporciona un procedimiento para fabricar un anticuerpo anti-OX40 como se describe en el presente documento, en el que el procedimiento comprende cultivar la célula hospedadora en condiciones adecuadas para la expresión del polinucleótido que codifica el anticuerpo y aislar el anticuerpo.

En algunas realizaciones, el ácido nucleico también puede comprender una secuencia líder. Puede utilizarse cualquier secuencia líder adecuada, incluida la secuencia líder de la línea germinal de inmunoglobulina nativa, u otras, tales como la secuencia líder Campath (véase el documento US 8 362 208B2), pueden elegirse para mejorar la expresión de la proteína.

Ensayos y sistemas de expresión

La invención también se refiere a un ensayo heterólogo o sistema de expresión que comprende un OX40 de animal de compañía (por ejemplo, perro) y una línea celular derivada de una especie diferente, por ejemplo, una línea celular humana, tal como HEK.

El ensayo comprende poner en contacto un OX40 de animal de compañía (por ejemplo, perro) con una línea celular derivada de una especie diferente, por ejemplo, una línea celular procedente de un mamífero diferente, por ejemplo, una línea celular de roedor o una línea celular humana, tal como HEK. Por ejemplo, la línea celular se transfecta con OX40 de animal de compañía (por ejemplo, perro) de forma que exprese el OX40 de animal de compañía (por ejemplo, perro) de forma estable o transitoria.

La línea celular puede comprender un gen indicador y la activación de OX40 por OX40L puede evaluarse utilizando el gen indicador, por ejemplo, mediante la cuantificación de la expresión del gen indicador. Los genes indicadores adecuados son conocidos por el experto y pueden incluir marcadores fluorescentes o fosfatasa alcalina (SEAP).

Se entenderá que las realizaciones concretas descritas en el presente documento se muestran a modo de ilustración y no como limitaciones de la invención. Las características principales de la presente invención se pueden emplear en diversas realizaciones sin apartarse del alcance de la invención. Los expertos en la materia reconocerán, o podrán determinar sin más que un estudio ordinario, numerosos equivalentes a los procedimientos específicos descritos en el presente documento. Tales equivalentes se consideran dentro del alcance de la presente invención y están cubiertos por las reivindicaciones. Todas las publicaciones y solicitudes de patentes mencionadas en la memoria descriptiva son indicativas del nivel de conocimientos de los expertos en la materia a la que pertenece la presente invención.

Todas las publicaciones y solicitudes de patente se incorporan en el presente documento por referencia en la misma medida que si se indicara específica e individualmente que cada publicación o solicitud de patente se incorpora por referencia. El uso de la palabra "un" o "una" cuando se utiliza junto con la expresión "que comprende" en las reivindicaciones y/o la memoria descriptiva puede significar "uno", pero también es coherente con el significado de "uno o más", "al menos uno" y "uno o más de uno". El uso del término "o" en las reivindicaciones se utiliza para significar "y/o" a menos que se indique explícitamente que se refiere sólo a alternativas o que las alternativas son mutuamente excluyentes, aunque la divulgación apoya una definición que se refiere sólo a alternativas y "y/o". A lo largo de esta solicitud, el término "aproximadamente" se utiliza para indicar que un valor incluye la variación inherente del error para el dispositivo, el procedimiento que se emplea para determinar el valor, o la variación que existe entre los sujetos del estudio.

Tal como se utilizan en la presente memoria descriptiva y reivindicaciones, las expresiones "que comprende" (y cualquier forma de comprender, como "comprende" y "comprendiendo"), "que tiene" (y cualquier forma de tener, como "tiene" y "teniendo"), "que incluye" (y cualquier forma de incluir, como "incluye" e "incluyendo") o "que contiene" (y cualquier forma de contener, como "contiene" y "conteniendo") son inclusivas o abiertas y no excluyen elementos o etapas del procedimiento adicionales no mencionados.

La expresión "o sus combinaciones", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a todas las permutaciones y combinaciones de los elementos enumerados que preceden al término. Por ejemplo, "A, B, C o combinaciones de los mismos" pretende incluir al menos uno de: A, B, C, AB, AC, BC o ABC, y si el orden es importante en un contexto concreto, también BA, CA, CB, CBA, BCA, ACB, BAC o CAB. Siguiendo con este ejemplo, se incluyen expresamente las combinaciones que contienen repeticiones de uno o más elementos o términos, tales como BB, AAA, ABAB, BBC, AAABCCCC, CBBAAA, CABABB, etc. El experto entenderá que normalmente no hay límite en el número de elementos o términos en cualquier combinación, a menos que se deduzca lo contrario del contexto.

Cualquier parte de esta divulgación puede leerse junto con cualquier otra parte de la divulgación, a menos que se deduzca lo contrario del contexto.

Todas las composiciones y/o procedimientos divulgados y reivindicados en el presente documento pueden fabricarse y ejecutarse sin experimentación indebida a la luz de la presente divulgación. Aunque las composiciones y procedimientos de la presente invención se han descrito en términos de realizaciones preferidas, será evidente para los expertos en la materia que pueden aplicarse variaciones a las composiciones y/o procedimientos y en las etapas o en la secuencia de etapas del procedimiento descrito en el presente documento sin apartarse del concepto, espíritu y alcance de la invención. Todas las sustituciones y modificaciones similares que resulten evidentes para los expertos en la materia se considerarán incluidas en el espíritu, el alcance y el concepto de la invención, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

La presente invención se describe con más detalle en los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1: Clonación de OX40L y OX40 caninos

Predicción de la secuencia de OX40L

La secuencia de nucleótidos y la estructura del gen del OX40L canino se predijo a partir de la alineación de la secuencia de nucleótidos del OX40L humano con el ensamblaje del genoma CanFam3.1 canino del UCSC Genoma Browser (Universidad de Santa Cruz). Así se obtuvieron 3 exones predichos (figura 1A). A diferencia de muchas proteínas transmembrana que consisten en un extremo 5' seguido del dominio extracelular, la estructura de la proteína OX40L es inversa (véase la figura 1B).

Predicción de la secuencia de OX40

La secuencia de nucleótidos del OX40 canino se predijo a partir de la alineación de homología de secuencia de nucleótidos del OX40 humano con el genoma de referencia canino. Esto produjo 7 exones predichos con dominio extracelular en el extremo N (figura 1A).

Clonación de OX40L y OX40

La secuencia tanto de OX40L como de OX40 se confirmó mediante clonación a partir de PBMC aisladas de sangre de perro de raza Beagle utilizando protocolos convencionales. La sangre total de Beagle fue suministrada por Envigo RMS (Alconbury, Huntingdon, Reino Unido) y las PBMC se aislaron utilizando un gradiente de Ficoll. Brevemente, se diluyeron 10 ml de sangre total con 25 ml de solución salina tamponada con fosfato ("phosphate buffered saline", PBS) y se extendió en capas sobre 15 ml de Ficoll Paque Plus (Sigma Aldrich) antes de centrifugar a 800 rcf durante 10 min a temperatura ambiente, con aceleración lenta y sin freno. El disco de interfase, que representa la fracción de PBMC, se recogió en PBS. Se contaron las PBMC y se resuspendieron a 10^6 células ml^{-1} en medio RPMI (Sigma Aldrich) suplementado con $1 \mu\text{g ml}^{-1}$ de IL-2 canina.

- Para estimular la expresión de OX40 y OX40L, se añadieron 5 mg ml⁻¹ de fitohemaglutinina-L (PHA-L; Fisher Scientific), y las PBMC se recogieron de 1 y 4 días después. Se aisló el ARN total de las PBMC activadas con el kit QIAGEN RNeasy Mini Kit (Qiagen, Hilden, DE), obteniéndose entre 160 µg y 440 µg de ARN tras una digestión con ADNasa en columna. La amplificación específica del ADNc de OX40 y OX40L se llevó a cabo utilizando el kit SuperScript IV One-Step RT-PCR (ThermoFisher, Massachusetts, EE.UU.) con cebadores terminales 3' y 5' generados a partir de secuencias de nucleótidos predichas de OX40 y OX40L. Las secuencias de cebadores se muestran en la tabla 2 (SEQ ID NO: 7 a 10).
- Los productos de RT-PCR de OX40 y OX40L se subclonaron en pJET utilizando el kit de clonación CloneJET PCR Cloning Kit (ThermoFisher), antes de transferirlos a pcDNA3.1 para su expresión en mamíferos.
- La secuencia de nucleótidos y aminoácidos del OX40L canino (secuencia del OX40L/forma de membrana de longitud completa clonada para la expresión celular se muestra en la tabla 2 (SEQ ID NO:1 y 2).
- En el caso de OX40, se observó la presencia de posibles variantes de corte y empalme en los productos de la RT-PCR. Para aislar los transcritos individuales de variantes de corte y empalme, se subclonaron los productos de la RT-PCR y se identificaron dos transcritos diferentes con secuencias como las mostradas en la tabla 2 (nucleótidos, traducción de aminoácidos), la variante corta y la larga (SEQ ID NO:3 a 6).
- La figura 2 muestra una alineación de estas variantes de corte y empalme. La variante de corte y empalme larga de OX40 consiste en exones dispuestos en la secuencia 1-2-3-4-5-6-7. La variante de corte y empalme corta no contiene el exón 6, y tiene la disposición 1-2-3-4-5-7
- La abundancia relativa de las variantes de corte y empalme de OX40 se evaluó mediante una PCR de una sola etapa de las colonias de pJET-OX40. Brevemente, se recogieron colonias individuales de placas LB-amp en 10 µl de mezcla de PCR OneTaq Quick-Load (NEB) y se amplificaron con el siguiente ciclo de PCR: 1 ciclo de 94 °C durante 30 s; 30 ciclos de 94 °C durante 30 s, 61 °C durante 30 s, 68 °C durante 2 min; 1 ciclo de 68 °C durante 5 min. La abundancia de las dos variantes de corte y empalme se determinó evaluando las longitudes relativas de los productos PCR resultantes (figura 3). La variante de corte y empalme corta codifica un producto truncado. Como este producto carece de la región transmembrana en su totalidad, parece más probable que la variante corta resultante sea secretada.
- Ejemplo 2: Generación de células que expresan OX40 y OX40L caninos de forma estable
- Se cultivaron células de riñón embrionario humano (HEK) 293 en placas de cultivo tisular redondas de 90 mm en forma de monocapas en DMEM/F12 (Life Technologies, California, EE. UU.) suplementado con suero bovino fetal ("fetal bovine serum", FBS; Sigma Aldrich) al 10 % a 37 °C en una atmósfera húmeda con un 5 % de CO₂. Se transfectaron células HEK293 con plásmidos que codificaban ADNc de OX40 (SEQ. ID 5) u OX40L (SEQ. ID 2) utilizando polietilénimina (PEI MAX: 40 kDa, Polysciences Inc., Eppelheim, Alemania). Se incubaron 30 µl de PEI MAX (1 mg ml⁻¹), 5 µg de ADNc y 1 ml de DMEM/F12 durante 10 min a temperatura ambiente, se añadieron gota a gota a una placa de 90 mm de células HEK293 con un 70-80 % de confluencia y se incubaron durante 2-3 días. Las células transfectadas de forma estable se seleccionaron 48 horas después con un antibiótico adecuado.
- Se cultivaron fibroblastos embrionarios de ratón ("mouse embryonic fibroblasts", MEF) en placas de cultivo tisular redondas de 90 mm en forma de monocapas en DMEM-alto contenido en glucosa (Life Technologies) suplementado con FBS al 10 %, β-mercaptoetanol al 10 % y de aminoácidos no esenciales al 10 % a 37 °C en atmósfera húmeda y 5 % de CO₂. Las células se transfectaron con plásmidos que codifican ADNc de OX40L (SEQ ID NO: 2) utilizando Lipofectamine LTX (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA, EE. UU.) siguiendo las instrucciones recomendadas por el fabricante. Las células transfectadas de forma estable se seleccionaron 48 horas después con un antibiótico adecuado.
- Ejemplo 3: Inmunización con OX40L canino mediante la plataforma transgénica Ky9™
- Ratones Ky9™, sustancialmente como se describe en los documentos WO2018/189520 y WO2020/074874, por ejemplo, fueron inmunizados con la construcción de ADN de expresión de OX40L o MEF con OX40L expresado de forma estable. Los ratones transgénicos se modificaron en comparación con los ratones de tipo salvaje mediante la inserción de genes de la región variable (V) de cadena pesada (IGH) y de la cadena ligera (IGL) de inmunoglobulina, genes de la región D de IGH y genes de la región J de IGH e IGL de un perro en un ratón, lo que permite la producción de cadenas pesadas de anticuerpos que comprenden una región variable de anticuerpo originada por la expresión de ADN canino en el ratón, junto con una región constante. La región constante puede ser la región constante de inmunoglobulina (IG) de roedor, lo que da lugar a la producción de cadenas pesadas quiméricas que tienen una región variable canina y una región constante de roedor. La información relativa a la región variable, o el ácido nucleico que la comprende, de tales cadenas de anticuerpos quiméricos puede utilizarse para generar anticuerpos totalmente caninos, para su uso terapéutico en perros, por ejemplo. El roedor que contiene el ADN canino también puede servir como modelo animal para comprender enfermedades y probar medicamentos.
- Para la inmunización con ADN, se aplicó un régimen de cebado y refuerzo mediante inyección hidrodinámica en la vena caudal ("hydrodynamic tail vein injection", HTVI) y se recogieron los tejidos.

Para la inmunización celular, se realizó un régimen de cebado y refuerzo utilizando células MEF que expresaban OX40L de forma estable y se recogieron los tejidos.

Se realizó otro régimen de inmunización utilizando la inmunización con ADN HTVI para el cebado combinado con refuerzos de células MEF que expresan OX40L.

5 Determinación de los títulos séricos:

Los ratones fueron sangrados antes de la inmunización y 10 días después de cada refuerzo posterior. El suero y los hematíes se separaron utilizando tubos microvette 200 Z-gel (Starstedt AG & Co. KG, Alemania). El suero tras la inmunización se diluyó en serie en tampón FACS (PBS + FBS al 3 %) y se añadió a 10^5 células de tipo salvaje o a 10^5 de las mismas células que expresaban OX40L de forma estable. Los anticuerpos de ratón se detectaron con una dilución 1/200 de anticuerpos monoclonales secundarios conjugados con BB700 contra los isotipos IgG1, IgG2a, IgG2b (BD OptiBuild™, Becton Dickinson). Las células teñidas se analizaron mediante citometría de flujo utilizando un citómetro de flujo BD Accuri C6 (Becton Dickinson, NJ, EE. UU.) o el CytoFLEX S de Beckman Coulter. Se utilizó como control el suero previo a la inmunización (figura 4).

Ejemplo 4: Aislamiento de células productoras de anticuerpos específicos de OX40-L

15 Aislamiento de tejidos:

Se recogieron bazo, ganglios linfáticos y médula ósea de ratones inmunizados con OX40L canino como se ha descrito anteriormente. Los esplenocitos se prepararon cortando el bazo en trozos y forzándolos a pasar por un colador celular de 45 μ m (Falcon) mientras se enjuagaban con RPMI-1640 (Lonza, Basilea, CH) + FBS al 10 % en hielo. Se utilizó un proceso similar para los linfocitos de los ganglios linfáticos. Se recogió médula ósea de fémur y tibia y se lavó la médula con RPMI-1640 utilizando una aguja de calibre 21, a través de un colador celular de 45 μ m previamente humedecido con RPMI-1640. Todos los tipos celulares se sedimentaron a 300 g durante 5 minutos, antes de utilizarlos directamente para la clasificación por flujo o de resuspenderlos en FBS + dimetilsulfóxido (DMSO) al 10 % y congelarlos a -150 °C.

Clasificación celular:

Las células específicas de antígeno pueden capturarse mediante VLP marcadas con fluorescencia o sondas de proteína de antígeno. Las VLP se generan a partir de células HEK transfectadas de forma estable con OX40L y, posteriormente, transfectadas de forma transitoria con la proteína gag del retrovirus y MA marcada con fluorescencia (proteína de fusión GFP-fragmento de matriz p15 de gag); la expresión de gag permite que las VLP broten de las células y MA marca las VLP para su detección por fluorescencia.

Los linfocitos B específicos de antígeno también pueden capturarse mediante sondas de proteínas de antígeno marcadas. Se sintetizaron la proteína de OX40L monomérica que contiene el dominio extracelular (ECD) de OX40L canino, o sondas de dominio extracelular de OX40L canino soluble trimérico (mostradas en el esquema de la figura 5 y con referencia a Willett *et al.*, Mol. Immunol., 2009, 46(6): 1020-1030) en vectores de expresión y se expresaron en células CHO. Las sondas marcadas con Fc se purificaron a partir del sobrenadante del cultivo utilizando resina Mab select SuRe protein A (Cytiva) o mediante AKTA utilizando columnas Mab Select SuRe (Cytiva). La proteína trimérica de OX40L canino marcada con HIS se purificó utilizando resina HIS-Pur Ni-NTA (ThermoFisher).

La conjugación de ECD de OX40L TNCc HIS (Pm = 62,143 kDa; trimérico, SEQ ID NO: 811) con Alexa Fluor 647 se llevó a cabo utilizando el kit Microscale Protein Labeling Kit (Molecular Probes - Invitrogen, número de catálogo A30009) de acuerdo con el protocolo del fabricante. El grado de marcaje se determinó con un espectrofotómetro NanoDrop.

Del mismo modo, la conjugación de dOX40L monomérico-mvhfc (Pm = 40,435 kDa) (SEQ ID NO: 807) y ECD de OX40L canino TNCc Fc (Pm = 280,980 kDa; hexamérico, SEQ ID NO: 809) con Alexa Fluor 647 se llevó a cabo utilizando el kit de marcaje de anticuerpos Alexa Fluor 647 (Molecular Probes - Invitrogen, número de catálogo A20186) siguiendo el protocolo del fabricante para el marcaje de anticuerpos. El grado de marcaje se determinó con un espectrofotómetro NanoDrop.

La especificidad de la sonda se determinó en esplenocitos de ratones inmunizados con OX40L o con antígeno irrelevante. También se determinó la concentración óptima de la sonda en función de la señal máxima en la inmunización pertinente y la tinción mínima en la inmunización irrelevante.

Los linfocitos B clasificados se preparan utilizando el sistema 10XGenomics Chromium Single Cell Immune Profiling y el kit V(D)J (10XGenomics) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Las secuencias de nucleótidos de los anticuerpos expresados se determinan mediante secuenciación Illumina MiSeq con 600 ciclos (2 x 300 ciclos) o mediante secuenciación Illumina iSeq, MiSeq, MiniSeq, NextSeq, HiSeq 4000 o Novaseq con 2 x 150 ciclos. Las secuencias se analizan utilizando herramientas personalizadas basadas en el software pRESTO/Change-O (Universidad de Yale)/IgBlast (NCBI, EE. UU.) para identificar secuencias VH y VL emparejadas y también se construye una información de linaje clonal basada en las identidades de los genes V, D, J de cadena pesada y V, J de cadena ligera.

En la figura 5 del documento WO2015/040401 se muestra un ejemplo del análisis de secuencias de anticuerpos de linfocitos B individuales específicas de Ag clasificadas, y se muestran secuencias de anticuerpos ordenadas por uso de la familia de genes V de cadena pesada, y agrupadas para generar los árboles filogenéticos mostrados. A partir de árboles filogenéticos como éstos, se seleccionan los clones candidatos. Las secuencias de ácidos nucleicos y aminoácidos de los clones candidatos VH y VL y sus correspondientes CDR figuran en la tabla 2 de secuencias.

Por ejemplo, los mAb anti-OX40L canino PMX025-027 están todos codificados por el mismo gen V de cadena pesada (cIGHV3-5) y gen V de cadena ligera (cIGLV3-14), los mAb anti-OX40L canino PMX039, 041, 043, 044, 046, 050 están todos codificados por el mismo gen V de cadena pesada (cIGHV3-18) y gen V de cadena ligera (cIGLV3-3) (tabla 3).

PMX025-065, PMX082-111, PMX154-156 y PMX291-294 tienen las secuencias que figuran en la tabla 2 que aparece a continuación.

Ejemplo 5: Generación de anticuerpos monoclonales a partir de células individuales

En algunos ejemplos, la secuencia V(D)J de cadena pesada y cadena ligera de clones candidatos seleccionados se sintetiza y se clona en vectores de expresión que contienen las regiones Fc, tales como IgG4 humana, IgGB canina para la cadena pesada, y regiones constantes de IgGK humana o IGL canina para la cadena ligera. En algunos ejemplos, la región constante de IgGB incluye mutaciones que hacen que el efector de la región constante sea deficiente. Las secuencias adecuadas para estas regiones Fc mutadas se indican en la tabla de secuencias siguiente (SEQ ID NO: 723 a 730).

El ADN que codifica las regiones variables de cadena pesada canina seleccionadas como se ha descrito anteriormente se clona en vectores de expresión cadena arriba de las regiones constantes (CH1-bisagra-CH2-CH3) de Def2 de IgGB canina (SEQ ID NO: 723). El ADN que codifica las regiones variables de cadena ligera canina se clona en vectores de expresión cadena arriba de las regiones constantes de las cadenas ligeras caninas kappa o lambda.

Los vectores de expresión que codifican la cadena pesada y la cadena ligera se cotransfectan en una línea celular de mamífero adecuada, tal como células CHO, para obtener una expresión estable o transitoria.

Para la producción de anticuerpos, se siembran 6×10^6 células CHO seleccionadas transfectadas de forma estable en 3 ml de medio de cultivo y se incuban a 32 °C, 5 % de CO₂ con agitación a 200 rpm. Se añade suplemento HyClone Cell Boost 7a al 4 % + HyClone Cell Boost 7b al 0,4 % + glucosa al 1 % se añade a los medios los días 1, 4, 7 y 10. Los sobrenadantes de los cultivos se recogen el día 12 y se determina la concentración de IgG en un chip de proteína A mediante resonancia de plasmón de superficie (Biacore 8K, Cytiva Life Sciences).

Ejemplo 6: Ensayos de unión de los candidatos a anticuerpos de OX40L

Ensayos de unión: unión de candidatos a anticuerpos de OX40L a proteínas de OX40L canino expresadas en la superficie celular

Se utilizaron sobrenadantes de CHO diluidos en tampón FACS (PBS con FBS al 3 % FBS) a 1, 5 o 10 µg/ml para analizar su capacidad de unión a OX40L canino mediante un ensayo en células. En resumen, las células HEK293 o MEF (o cualquier otra línea celular de uso común) que expresan OX40L canino en la superficie celular se incuban con 100 µl de tampón FACS que contiene el anticuerpo candidato durante 30 min en hielo. Las células se lavan con 150 µl de tampón FACS, seguido de centrifugación a 300 g durante 3 min. El sedimento celular se resuspende en tampón FACS que contiene una dilución 1:1000 de un anticuerpo secundario marcado con fluorescencia que reconoce la región Fc canina del anticuerpo de ensayo durante 30 minutos en la oscuridad, seguido de un lavado con 150 µl de tampón FACS. Las células se resuspenden en tampón FACS y se realiza la citometría de flujo utilizando un citómetro Cytoflex (Beckton Dickinson) o un Accuri (Beckman Coulter), seguido del análisis de datos utilizando FlowJo (figura 6 y Tabla 4).

Ejemplo 7: Ensayos funcionales de la actividad OX40 y OX40L de los anticuerpos candidatos

Ensayo funcional de HEK-Blue - NFκB:

Inhibición de la transducción de señales en células mediante el ensayo HEK-Blue - NFκB:

Para cuantificar la activación de la transducción de señales de OX40 y OX40L, se desarrolló un ensayo indicador en células. Dado que el OX40 señala a través de la vía de transducción de señales de NFκB, el OX40 canino (forma larga) (SEQ ID NO: 5 y 6) se transfectó de forma estable en células HEK-Blue™ Null1-v (células HEK blue OX40). Las células HEK-Blue™ Null1-v expresan un gen indicador de fosfatasa alcalina embrionaria secretada ("secreted embryonic alkaline phosphatase", SEAP) bajo el control del promotor mínimo de IFN-β fusionado a cinco sitios de unión a NF-κB y AP-1. Por lo tanto, la estimulación de células HEK-Blue™ Null1-v que expresan OX40 canino induce la producción y secreción de SEAP, cuya actividad puede detectarse utilizando el kit de detección QuantiBlue (Invivogen, San Diego, EE. UU.). Para obtener la molécula de transducción de señales del OX40 canino, se transfectó el OX40L canino (SEQ ID NO: 1 y 2) en células HEK de tipo salvaje (células HEK OX40L). El cocultivo de células HEK

blue OX40 con células HEK OX40L en proporción 1:1 produce la activación de la transducción de señales de NFκB (figura 7).

Antes del ensayo, los anticuerpos candidatos se purificaron por lotes a partir del sobrenadante de CHO utilizando resina de proteína A (MabSelect SuRe LX, Cytiva). En resumen, la resina MabSelect SuRe LX se lava en PBS y se diluye hasta obtener una suspensión al 10 %. Se añade al sobrenadante un volumen apropiado de la suspensión al 10 % y se incuba durante 5-10 minutos a temperatura ambiente antes de cargarlo en una columna filtrante. Después de 3 lavados con PBS, los anticuerpos se eluyen utilizando tampón de elución de IgG (Pierce) directamente hacia el tampón de neutralización (TRIS 10 mM, pH 8,0) con una proporción 8:1 de tampón de elución de IgG: tampón de neutralización. Las concentraciones de anticuerpos se cuantifican midiendo la absorbancia a 280 nm, utilizando Nanodrop One (Thermo Fisher).

Para determinar el efecto inhibitor de los anticuerpos candidatos sobre la transducción de señales de OX40L-OX40, se siembran 5000 células HEK-blue-OX40 y 5000 células HEK-OX40L en una placa de 96 pocillos en presencia de anticuerpos anti-OX40L purificados con proteína A a una concentración fija de 6,6 nM. Tras 24 h de incubación a 37 °C, se recogen 20 µl de sobrenadante y se evalúa la presencia de SEAP añadiendo 180 µl de reactivo QuantiBlue y 4 h más de incubación a 37 °C, tras lo cual se mide la absorbancia a 630 nm con un lector de placas ClarioStar (BMG Labtech). Los datos se analizan con el programa informático específico MARS versión 3.40 R2 (BMG Labtech) y GraphPad Prism versión 9.1. Los datos se muestran en la figura 8 y la tabla 5.

Ensayo de activación de PBMC *ex vivo*.

Las PBMC se aíslan a partir de sangre total canina recién extraída, con anticoagulante de heparina sódica, mediante centrifugación en gradiente de densidad Ficoll-Paque plus (Cytiva, GE17-1440-02). En resumen, la sangre canina se diluye 1:1 con tampón fosfato salino (PBS) y se extiende cuidadosamente en una capa sobre Ficoll-paque plus, se centrifuga a 800 rcf durante 20 min con aceleración lenta y sin pausa al final. La capa superior y el disco de interfase se diluyen con PBS y se centrifugan a 1300 rpm durante 10 min para recoger las PBMC. Las PBMC sedimentadas se lavan por segunda vez con PBS para eliminar todos los restos de Ficoll. Tras un segundo centrifugado, las PBMC se resuspenden en el medio (medio PBMC = RPMI + suero fetal bovino inactivado por calor al 10 % + penicilina-estreptomicina al 1 % + aminoácidos no esenciales al 1 % + L-glutamina al 1 % + piruvato de sodio al 1 % + HEPES al 1 %) antes de su utilización o congelación.

Las PBMC recién aisladas o descongeladas se siembran en una placa de 96 pocillos en 200 µl/pocillo de medio PBMC suplementado con PHA (Sigma Aldrich) o ConA (ThermoFisher) y se cultivan con o sin anticuerpos anti-OX40L purificados a concentraciones especificadas a 37 °C, 5 % de CO₂. El sobrenadante se recoge a los 3-5 días para la cuantificación de citocinas. El IFN-γ se mide mediante ELISA (MABtech) siguiendo las recomendaciones del fabricante.

Como alternativa, se siembran PBMC recién aisladas o descongeladas en una placa de 96 pocillos precubierta con una combinación de anticuerpos anti-CD3 (Biorad) y CD28 (eBioscience) caninos y se cultivan con o sin proteína trimérica de OX40L canino adicional o células HEK que expresan OX40L canino y/o anticuerpos anti-OX40L purificados a diferentes concentraciones a 37 °C, 5 % de CO₂. El sobrenadante se recoge a los 3-5 días para cuantificar las citocinas. El IFN-γ se mide mediante ELISA (MABtech) siguiendo las recomendaciones del fabricante.

Las tablas 6 y 7 muestran los niveles brutos y normalizados de IFN-γ obtenidos a partir de PBMC cultivadas durante 3 días en una placa de 96 pocillos (1 a 2 x 10⁵ PBMC por pocillo) recubierta previamente con una combinación de anticuerpos anti-CD3 (Biorad) y CD28 (eBioscience) caninos y cultivada con 5000 células HEK que expresan OX40L canino (o 5000 células HEK de tipo salvaje como control) y los anticuerpos anti-OX40L indicados a 66, 6,6 o 0,66 nM. La tabla 6 muestra los niveles calculados de IFN-γ en el sobrenadante. Como los niveles de IFN-γ secretado varían mucho entre experimentos debido al uso de diferentes donantes de PBMC, se normalizó el nivel de IFN-γ secretado en pocillos con PBMC activadas con CD3-CD28 en presencia de células HEK que expresaban OX40L y anticuerpos anti-OX40L para el nivel de IFN-γ secretado en pocillos con PBMC activadas con CD3-CD28 (0 %) y PBMC activadas con CD3-CD28 en presencia de células HEK que expresaban OX40L pero no anticuerpos anti-OX40L (100 %) en el mismo experimento (tabla 7).

Ejemplo 8: Determinación de la afinidad de los candidatos a anticuerpos anti-OX40L

Determinación de la afinidad de anticuerpos mediante resonancia de plasmón de superficie (SPR)

La afinidad (K_d) de los anticuerpos OX40L se mide mediante SPR, utilizando una proteína canina recombinante ECD de OX40L-TNCc-HIS (SEQ ID NO: 811) como agente de captura (figura 5B).

La proteína ECD de OX40L-TNCc-HIS se purifica a partir del sobrenadante de CHO utilizando resina HIS-Pur Ni NTA (ThermoFisher). En resumen, el sobrenadante de CHO se intercambia el tampón a PBS, pH 8,0, que contiene imidazol 10 mM, utilizando columnas de desalación PD10 (Cytiva). A continuación, el sobrenadante con intercambio de tampón se incuba 1 h a 4 °C con resina HIS-Pur Ni NTA en rotación. La resina se aplica a una columna de filtración por gravedad y se lava 3 veces con PBS, pH 8,0, que contiene imidazol 10 mM antes de la elución con 2,5 ml de PBS, pH 8,0, que contiene imidazol 500 mM y se cambia de tampón a PBS, pH 7,4, utilizando columnas de desalación PD10.

La afinidad funcional se determina utilizando un Biakore 8K (Cytiva). En resumen, la proteína ECD de OX40L-TNCC-HIS purificada se une covalentemente a baja densidad a la superficie de un chip sensor CM5 (Cytiva) mediante acoplamiento de amina, utilizando el protocolo recomendado por el fabricante. Posteriormente, los anticuerpos candidatos se hacen pasar por la superficie del chip a una serie de concentraciones y se determina su afinidad utilizando el software específico (Biacore Insight Evaluation Software). Las curvas se ajustaron utilizando un modelo de unión de analitos bivalentes. Los resultados se resumen en la tabla 8.

Ejemplo 9: Determinación de la estabilidad de los candidatos a anticuerpos anti-OX40L

Tras la purificación de la proteína A, los anticuerpos anti-OX40L se eluyeron utilizando tampón de elución IgG (Pierce) y la acidez del tampón se neutralizó utilizando TRIS 1 M, pH 8,0. La estabilidad de los candidatos se evaluó en dicho tampón o tras el intercambio de tampón en tampón acetato de sodio, pH 5,5 (acetato de sodio 20 mM, NaCl 100 mM, pH 5,5).

La tendencia de los candidatos a formar agregados o fragmentos se evaluó en primer lugar mediante cromatografía líquida de alta resolución-cromatografía por exclusión de tamaño (HPLC-SEC). En resumen, la cromatografía HPLC-SEC (columna: BioResolve SEC mAb 200A, columna de 2,5 μ m WATERS) se realizó con ACQUITY H-class Bio (WATERS) utilizando PBS como fase móvil con flujo isocrático de 0,575 ml/min. Se inyectaron 10 μ l de cada muestra en H-SEC siguiendo el protocolo anterior. El porcentaje de especies monoméricas y el área (indicativa de la concentración de anticuerpos) se determinó para cada molécula mediante integración manual en el cromatograma (figura 9 y tabla 9).

La estabilidad, la fragmentación y la propensión a la agregación de los candidatos se evaluaron además mediante la evaluación de la temperatura de fusión (Tf1), la temperatura de agregación (Tagr266) y el diámetro inicial mediante dispersión de luz estática ("static light scattering", SLS) y dispersión de luz dinámica ("dynamic light scattering", DLS) utilizando UNcle (Unchained lab). En resumen, se cargaron 3 x 9 μ l de cada muestra en Uni. Se analizaron los datos de los experimentos individuales, se descartaron los valores atípicos y se calculó la media de los datos restantes. Las mediciones de estabilidad de la rampa térmica se realizaron entre 25 y 95 °C a una velocidad de rampa de 0,3 °C/min con un periodo de incubación de 120 s, mientras que se registraron 10 mediciones de DLS por muestra al inicio y al final. Las mediciones de DLS (distribución de tamaños y polidispersidad) se calcularon con la función de correlación del software UNcle (versión 5.03). Para la SLS se midió la intensidad de la luz dispersada a 266 nm y se utilizó para calcular la temperatura de agregación (Tagr) con el software UNcle (versión 5.03). La emisión de fluorescencia intrínseca se midió a 473 nm y la media baricéntrica ("barycentric mean", BCM) se utilizó para calcular la temperatura de fusión (Tf) utilizando el mismo software. Los datos se resumen en la tabla 9 y en la figura 10 se muestra un ejemplo del perfil de PMX051 y PMX063.

Ejemplo 10: Análisis de secuencias y agrupación de candidatos

Para ampliar los candidatos ya identificados con propiedades deseables, se buscaron secuencias emparejadas de receptores de linfocitos B derivadas de la inmunización canina con OX40L. Dado un péptido CDR3H de consulta, se buscaron secuencias candidatas con un CDR3H de la misma longitud, pero permitiendo hasta dos variaciones de aminoácidos. Utilizando PMX051 y PMX063 como secuencia líder, se identificaron 26 nuevos anticuerpos (PMX086-PMX111) (tabla 2).

Los 78 anticuerpos anti-OX40L se subagruparon posteriormente en 14 grupos familiares por pares de genes V.

Ejemplo 11: Variantes de Fc

Construcción de variantes de Fc

Para la producción de anticuerpos, se generaron construcciones de ADN para codificar anticuerpos quiméricos que comprendían regiones constantes de IgG canina seleccionadas fusionadas a las regiones variables de anticuerpos anti-CD20 humano, Rituximab (véase el documento US 5 736 137) u Ofatumumab (secuencia disponible en Drugbank <https://go.drugbank.com/drugs/DB06650>).

Las variantes mutantes de la IgG-B canina (Def 1 a 9, SEQ ID NO: 722 a 730) se generaron mediante mutagénesis dirigida a sitio. Específicamente, la región variable de Ofatumumab o Rituximab humano y las variantes mutantes de IgG-B canina se amplifican por PCR utilizando ADN polimerasa de alta fidelidad Q5 y se ensamblan en un vector de expresión de mamíferos cadena arriba de las secuencias que codifican para IgGB canina WT o Def 1 a 9 (SEQ ID NO: 721 a 730) utilizando NEBuilder HIFI DNA Assembly (New England Biolabs). La secuencia de Ofa-VH-clgGB WT Ofatumumab se muestra en SEQ ID NO: 731. En el vector de expresión, la cadena pesada y las unidades de expresión del gen resistente a los antibióticos están flanqueadas por repeticiones invertidas terminales del transposón de ADN *piggyBac* para mediar en la integración estable en las células hospedadoras en presencia de la transposasa *piggyBac*. Los vectores de expresión que codifican la cadena pesada y la cadena ligera se cotransfectan en una línea celular de mamífero adecuada, tal como células CHO, junto con la transposasa *PiggyBac* para obtener una expresión estable. Para la producción de anticuerpos, se siembran 3×10^6 células CHO seleccionadas en 3 ml de medio de cultivo y se incuban a 32 °C, 5 % de CO₂ con agitación a 200 rpm. Se añade suplemento HyClone Cell Boost 7a al 4 % + HyClone

Cell Boost 7b al 0,4 % + glucosa al 1 % se añade a los medios los días 1, 4, 7 y 10. Los sobrenadantes de los cultivos se recogen el día 12 y se determina la concentración de IgG mediante resonancia de plasmón de superficie utilizando un chip de proteína A (Biacore 8K, Cytiva Life Sciences).

Actividad citotóxica dependiente del complemento (CDC)

- 5 Pueden utilizarse líneas celulares de tumores linfoides caninos, tales como CLBL1 (Universidad de Medicina Veterinaria de Viena) o CLC (Umeki S. *et al.*, J. Vet. Med. Sci., 75:467-474 (2013), PubMed=23196801; DOI=10.1292/jvms.12-0448) como células diana. Estas células se transfectan de forma estable o se nucleofectan con una construcción de expresión que codifica la proteína CD20 humana (SEQ ID NO: 732) para generar células que expresan hCD20. Las construcciones de expresión se generaron utilizando el mismo procedimiento descrito
- 10 anteriormente para la expresión de anticuerpos.

Las células transfectadas se seleccionaron para la resistencia a la puomicina y las células hCD20^{alto} (5 % superior) se clasificaron mediante FACS para la tinción de la expresión de hCD20 utilizando un anticuerpo anti-CD20 humano (clon: 2H7, BioLegend).

- 15 Para evaluar la actividad CDC, se utilizaron células linfoides diana no transfectadas (tipo salvaje) o células equivalentes que expresan hCD20 en un ensayo de destrucción celular, en el que 5000 células diana por pocillo de placa de 96 pocillos se incubaron con anticuerpo quimérico Fc canino anti-CD20 humano como se ha descrito anteriormente y suero con complemento canino conservado (BioIVT) a una dilución final de 1:12, durante 2 horas a 37 °C, 5 % de CO₂. El ensayo se preparó utilizando medios (RPMI + L-glutamina al 1 % + suero bovino fetal al 20 % para las células CLBL-1) elaborados con suero inactivado por calor para que el suero con complemento canino
- 20 conservado fuera la única fuente de complemento.

- A continuación, se cuantificaron las células vivas mediante el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® (Promega) siguiendo el protocolo de ensayo. Este ensayo utiliza el contenido de ATP de las células vivas como indicador de la viabilidad celular. La luminiscencia se midió en un CLARIOstar (BMG Labtech). Los datos se analizaron con el programa informático MARS (BMG Labtech) y el número de células vivas restantes se utilizó para calcular el
- 25 porcentaje de destrucción en presencia de anticuerpos con Microsoft Excel. La señal de fondo se obtuvo a partir de una muestra de células tratadas con Triton al 1 % (en la que no quedaban células vivas) y se restó de la señal obtenida a partir de cada una de las muestras de ensayo. La señal máxima (0 % de destrucción) se obtuvo a partir de una muestra de células tratadas de forma idéntica, pero en la que se omitieron los anticuerpos. Los gráficos se generaron en Microsoft Excel o GraphPad Prism. Se realizaron ensayos de CDC ilustrativos utilizando células CLBL1 que expresan hCD20 y células CLBL1 WT y una titulación de anticuerpos IgGB WT o mutantes Def con regiones variables de Ofatumumab. Los anticuerpos se utilizaron en diluciones en serie 1:3 que oscilaban entre 10 µg/ml y 0,01 10 µg/ml.
- 30

Todos los mutantes Def ensayados (Def1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9) anularon completamente la capacidad de la IgGB canina WT para matar células hCD20 CLBL1 por citotoxicidad dependiente del complemento (datos no mostrados).

Actividad de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC)

- 35 Líneas celulares caninas, tales como células MDCK II (ATCC), se transfectaron de forma estable o se nucleofectaron con una construcción que codifica la proteína CD20 humana y una construcción que expresa una proteína fluorescente (es decir, GFP), como se ha descrito anteriormente. Como control se utilizaron células MDCK II de tipo silvestre que expresaban GFP. Se utilizaron células mononucleares de sangre periférica canina (PBMC, Envigo) como fuente de células efectoras. Las PBMC se aislaron a partir de sangre total recién extraída, con anticoagulante de heparina sódica,
- 40 mediante centrifugación en gradiente de densidad Ficoll-Paque plus (Cytiva, GE17-1440-02). En resumen, se diluyeron 10 ml de sangre 1:1 con tampón fosfato salino (PBS) y se extendieron cuidadosamente en una capa sobre 15 ml de Ficoll-paque plus, se centrifugaron a 800 rcf durante 20 min con aceleración lenta y sin pausa al final. La capa superior y el disco de interfase se diluyeron con PBS y se centrifugaron a 1300 rpm durante 10 min para recoger PBMC en el sedimento, que se lavó una segunda vez en PBS para eliminar todos los restos de Ficoll. Tras un segundo
- 45 centrifugado, las PBMC se resuspendieron en el medio (medio PBMC = suero fetal bovino inactivado por calor al 10 % + penicilina-estreptomicina al 1 % + aminoácidos no esenciales al 1 % + L-glutamina al 1 % + piruvato de sodio al 1 % + HEPES al 1 %) suplementado con IL-2 canina recombinante 50 ng/ml (R&D systems) y se incubaron durante 24 h a 37 °C, 5 % de CO₂ antes de su uso en el ensayo ADCC.

- 50 Para evaluar la actividad ADCC de los anticuerpos mutantes Def, se cocultivaron células MDCK II de tipo salvaje o que expresaban hCD20, ambas expresan GFP, con PBMC en una proporción efector: diana de 50:1 o 100:1 y una titulación de anticuerpos IgGB WT o mutantes Def con regiones variables de Ofatumumab durante 24 h a 37 °C, 5 % de CO₂, en una mezcla 1:1 de medio MDCK II (DMEM + L-glutamina al 1 % + suero bovino fetal al 10 %) y medio PBMC.

- 55 La señal de GFP, que es proporcional al número de células vivas por pocillo, se utilizó como medida del número de células vivas que quedaban en el pocillo al final de la incubación de 24 horas. La señal de GFP se midió en un CLARIOstar (BMG Labtech). Los datos se analizaron con MARS (BMG Labtech) y el porcentaje de destrucción en presencia de anticuerpos se calculó con Microsoft Excel. La señal de fondo se obtuvo a partir de una muestra de

células tratadas con Triton al 1 % (en la que no quedaban células vivas) y se restó de la señal obtenida a partir de cada una de las muestras de ensayo. La señal máxima (0 % de destrucción) se obtuvo a partir de una muestra de células tratadas de forma idéntica, pero en la que se omitieron los anticuerpos. Los gráficos se generaron en Microsoft Excel o GraphPad Prism.

- 5 Los mutantes Def 2, 3 y 7 fueron los que mejor redujeron la actividad ADCC de IgGB canina y redujeron fuertemente la actividad ADCC de IgGB canina hasta 10 µg/ml (datos no mostrados).

Ejemplo 12: Estabilidad a largo plazo y estabilidad térmica

- 10 Tras la purificación de la proteína A, los anticuerpos anti-OX40L se eluyeron utilizando tampón de elución IgG (Pierce) y la acidez del tampón se neutralizó utilizando TRIS 1 M, pH 8,0. La estabilidad de los candidatos se evaluó en dicho tampón o tras el intercambio de tampón en tampón acetato de sodio pH 5,5 o tampón glicina. Tras el intercambio de tampón, los anticuerpos candidatos se concentraron a 5 mg/ml antes de proceder al análisis o a la incubación a 4 °C o 37 °C.

Para la estabilidad a largo plazo, los anticuerpos candidatos se incubaron a 4 °C durante un máximo de 4 meses. Para evaluar la estabilidad térmica, los anticuerpos candidatos se incubaron a 37 °C durante un máximo de 28 días.

- 15 La estabilidad, desnaturalización y propensión a la agregación de los candidatos se evaluó además mediante la evaluación de la temperatura de fusión (Tf1), la temperatura de agregación (Tagr 266 y Tagr 473) y el diámetro inicial mediante dispersión de luz estática (SLS) y dispersión de luz dinámica (DLS) utilizando UNcle (Unchained lab). En resumen, se cargaron 3 x 9 µl de cada muestra en Uni. Se analizaron los datos de los experimentos individuales, se descartaron los valores atípicos y se calculó la media de los datos restantes. Las mediciones de estabilidad de la
20 rampa térmica se realizaron entre 25 y 95 °C a una velocidad de rampa de 0,3 °C/min con un periodo de incubación de 120 s, mientras que se registraron 10 mediciones de DLS por muestra al inicio y al final. Las mediciones de DLS (distribución de tamaños y polidispersidad) se calcularon con la función de correlación del software UNcle (versión 5.03). Para la SLS se midió la intensidad de la luz dispersada a 266 nm o 473 nm y se utilizó para calcular la temperatura de agregación (Tagr 266 y Tagr 473, respectivamente) con el software UNcle (versión 5.03). La emisión de fluorescencia intrínseca se midió a 473 nm y la media baricéntrica ("barycentric mean", BCM) se utilizó para calcular la temperatura de fusión (Tf) utilizando el mismo software. Los datos de estabilidad térmica a 37 °C de PMX051, PMX063, PMX097, PMX098 y PMX154 se muestran en las figuras 11 y 12. Los datos de estabilidad a largo plazo a 4 °C de PMX097 y PMX154 se resumen en la tabla 10.

Ejemplo 13: Perfil farmacocinético

- 30 Para determinar el perfil farmacocinético de los anticuerpos anti-OX40L, se inyectó por vía intravenosa a perros de raza Beagle de laboratorio 3,0 mg/kg de PMX097 o PMX154. Se recogieron muestras de sangre el día anterior a la inyección y después de 2 horas, 6 horas, 24 horas, 48 horas, 4 días, 8 días, 15 días, 21 días, 29 días y 35 días. Tras la coagulación, la sangre se centrifugó a 7000 g durante 5 minutos para separar el suero, que se almacenó a -80 °C.

- 35 Tras la recogida de todos los puntos temporales, se determinó el perfil farmacocinético mediante un ensayo de inmunoabsorción enzimática (ELISA). Brevemente, las placas ELISA se recubrieron durante la noche a 4 °C con la proteína trimérica de OX40L marcada con HIS (0,2 µg/ml en PBS, SEQ ID NO: 811). Al día siguiente, las placas se bloquean durante 2 horas con tampón de bloqueo (PBS con Tween 20 al 0,05 % y albúmina sérica bovina fracción V de seroalbúmina bovina (BSA) al 1 %) antes de lavarlas 5 veces con PBS con Tween 20 al 0,05 %. Antes de la aplicación, los sueros se diluyen 1 en 2000 en tampón de bloqueo. Se prepararon diluciones en serie (una en dos diluciones) de PMX097 o PMX154 en suero canino a partir de una concentración máxima de 50 µg/ml. Las diluciones patrón también se diluyeron 1 en 2000 en tampón de bloqueo antes de aplicarlas a las placas ELISA. Tras incubar los sueros y el patrón durante 2 horas, las placas se lavaron 5 veces y se incubaron 1 hora con un anticuerpo secundario anti-IgG canina conjugado con biotina (Merck) diluido 1 en 100 000 en tampón de bloqueo. Tras 5 lavados más, se
40 incuban las placas con estreptavidina-HRP (Biolegends) diluida 1 en 5000 en tampón de bloqueo, se lavan de nuevo antes de añadir sustrato TMB (Pierce) y se detiene la reacción con ácido sulfúrico 0,2 N justo antes de la adquisición de datos. La absorbancia a 450 nm y 650 nm se cuantificó con un lector de placas (CLARIOstar, BMB Labtech). Los datos se analizaron con el programa informático integrado MARS (BMG Labtech). La concentración de las muestras en suero se determina mediante el software MARS utilizando la curva patrón generada a partir de la dilución en serie de PMX097 o PMX154, representada como un algoritmo de ajuste de curva logística de cuatro parámetros. Los datos mostrados en la figura 13 se representaron gráficamente con Prism y se calculó la semivida ajustando los puntos con un ajuste de curva de declive bifásico.

Ejemplo 14: Perfil farmacodinámico

- 55 La capacidad de PMX097 y PMX157 para suprimir la activación de linfocitos T *in vivo* se evaluó en perros de raza Beagle de laboratorio. Para inducir la activación de los linfocitos T, los perros se inmunizan con hemocianina de lapa de ojo de cerradura (KLH). El calendario de los procedimientos figura en la tabla 11. Brevemente, 20 perros fueron divididos en cinco grupos que recibieron un régimen de tratamiento diferente (tabla 11). El día 0 se administró por vía intravenosa una dosis única de 3 mg/kg o 0,5 mg/kg de PMX097 o PMX154, o de vehículo de control. Al día siguiente

de la inyección de anticuerpos, todos los perros recibieron una primera inyección de KLH. Se realizó una segunda inyección intradérmica de KLH 3 semanas más tarde y, dos días después, se recogieron dos biopsias de piel de espesor total (biopsias con sacabocados): una en el lugar de la inyección de KLH y otra en una zona no inyectada, como control.

- 5 Para la preparación del suero, se recogieron muestras de sangre el día anterior a la inyección y después de 2 horas, 6 horas, 24 horas, 48 horas, 4 días, 8 días, 15 días, 21 días, 29 días y 35 días. Tras la coagulación, la sangre se centrifugó a 7000 g durante 5 minutos para separar el suero, que luego se congeló. Para el aislamiento de las PBMC, se recogió sangre total en tubos que contenían heparina sódica el día anterior a la inyección de anticuerpos y después de 8, 15, 21, 29 y 35 días. Las PBMC se aislaron de la sangre total el mismo día de la extracción utilizando un medio de separación de linfocitos (Corning) y se congelaron inmediatamente después para su almacenamiento a largo plazo en nitrógeno líquido. En resumen, la sangre canina se diluye 1:1 con tampón fosfato salino (PBS) y se extiende cuidadosamente en una capa sobre el medio de separación de linfocitos, se centrifuga a 800 rcf durante 20 min con aceleración lenta y sin pausa al final. La capa superior y el disco de interfase se diluyen con PBS y se centrifugan a 400 rcf durante 10 min para recoger las PBMC. Las PBMC sedimentadas se lavan por segunda vez con PBS para eliminar todos los restos del medio de separación de linfocitos. Tras un segundo centrifugado, las PBMC se resuspenden en medio (medio PBMC = suero fetal bovino inactivado por calor al 10 % + penicilina-estreptomicina al 1 % + aminoácidos no esenciales al 1 % + L-glutamina al 1 % + piruvato de sodio al 1 % + HEPES al 1 %) y se diluyen 1 a 1 con medio de congelación en frío (FBS inactivado por calor al 80 %, DMSO al 20 %) antes de la congelación.

Determinación de la activación de linfocitos T mediante ELISpot de interferón gamma

- 20 El número de linfocitos T activados en respuesta a la estimulación con KLH se determinó mediante ensayo de inmunoabsorción enzimática de recuento de puntos (ELISpot) de interferón gamma (IFN γ) con el kit canino IFN γ ELISpot flex ALP (Mabtech).

- 25 Las PBMC congeladas se descongelaron y reposaron para eliminar las células moribundas cultivándolas en medio PBMC en tubos de polipropileno de baja adherencia en una estufa de incubación humidificada a 37 °C con un 5 % de CO $_2$ durante entre 18 y 48 horas. El día anterior a la realización del experimento, se activaron las placas ELISpot (Millipore) añadiendo 15 μ l de etanol al 35 % por pocillo, seguido inmediatamente de 5 lavados con agua destilada estéril. Tras la activación, las placas se recubrieron incubándolas durante la noche a 4 °C con anticuerpo anti-IFN γ canino (MT13) diluido a 15 μ g/ml en PBS. Al día siguiente, las placas se lavaron 5 veces con PBS y se bloquearon durante al menos 30 minutos con medio PBMC. Tras el bloqueo, se añadieron a cada pocillo 50 μ l de medio de PBMC solo (para el control sin estimulación) o con KLH (Merk) a 100 μ g/ml (2x). Como control positivo, se añadieron 50 μ l de medio de PBMC que contenía fitohemaglutinina-L (PHA) (Sigma-Aldrich) a 20 μ g/ml (2x) a los pocillos correspondientes.

- 35 Antes de sembrarlas en las placas ELISpot, las PBMC se contaron utilizando un contador celular automatizado CellDrop (DeNovix) con ajustes primarios de AO/PI. Brevemente, se resuspendieron las PBMC y se mezclaron 10 μ l de PBMC con 10 μ l de solución de trabajo de naranja de acridina/yodo de propidio (AO/PI) para discriminar entre células vivas y muertas antes de cargarlas en un contador celular automatizado CellDrop. Tras centrifugarlas para eliminar las células muertas y los restos, se resuspendieron las PBMC a 4,4 x 10 6 células por ml de medio PBMC y se añadieron 50 μ l de la suspensión celular a las placas sobre los estímulos y se incubaron en una estufa de incubación humidificada a 37 °C con un 5 % de CO $_2$ durante 20 horas.

- 40 Al día siguiente se desechan las células y se lavan las placas 5 veces con PBS antes de incubarlas 1 hora con el anticuerpo de detección (MT166-biotina) diluido a 0,5 μ g/ml en PBS con FBS al 0,5 %. Tras 5 lavados más con PBS, las placas se incuban 1 hora con estreptavidina-ALP diluida 1 en 1000 en PBS con FBS al 0,5 % y se lavan otras 5 veces con PBS antes de añadir BCIP/NBT más sustrato (Mabtech) hasta que las manchas se hacen aparentes. Tras detener la reacción lavando con agua, las placas se secaron al aire. Las manchas se cuantificaron utilizando un contador ELISpot (Immunospot). Tras el control de calidad con el software integrado del contador ELISpot, los datos se representaron gráficamente con Prism. Los datos se presentan en la figura 14 y muestran una fuerte reducción del número de linfocitos T circulantes sensibles a KLH en perros tratados con PMX097 y PMX154 en todos los puntos temporales analizados. Estos datos demuestran la capacidad tanto de PMX097 como de PMX154 para suprimir la activación de linfocitos T *in vivo* durante un máximo de 35 días, tanto cuando se administran a 3,0 mg/ml como a 0,5 mg/ml.

Determinación del título sérico de IgM e IgG anti-KLH

- 55 La activación de los linfocitos B y la secreción de anticuerpos también dependen de la estimulación de los linfocitos T colaboradores. Por lo tanto, una menor activación de los linfocitos T debería traducirse en una menor respuesta humoral. Para evaluar la capacidad de PMX097 y PMX154 de reducir la respuesta de anticuerpos dependiente de linfocitos T ("T cell-dependent antibody response", TCDAR) tras la inmunización con KLH (Kawai R., Aida T. *et al.*, The Journal of Toxicological Sciences, vol. 38, n.º 4, 571-579, 2013; Saghari M., Gal P., *et al.*, Clinical Pharmacology & Therapeutics, vol. 111, n.º 5, mayo de 2022), se cuantificó el título sérico de IgM e IgG anti-KLH mediante ELISA.

Las placas ELISA se recubrieron durante la noche a 4 °C con proteína de KLH diluida a 1 µg/ml en PBS. Al día siguiente, las placas se bloquean durante 2 horas con tampón de bloqueo (PBS con Tween 20 al 0,05 % y albúmina sérica bovina fracción V de seroalbúmina bovina (BSA) al 1 %) antes de lavarlas 5 veces con PBS con Tween 20 al 0,05 %. Antes de la aplicación, los sueros se diluyen 1 en 6000 o 1 en 15000 en tampón de bloqueo, para la detección de IgM o IgG anti-KLH, respectivamente. Tras incubar los sueros y el patrón durante 2 horas, las placas se lavaron 5 veces y se incubaron 1 hora con un anticuerpo secundario: anti-IgG de perro conjugado con biotina (Merck) o anti-IgM de perro de cabra diluida 1 en 5000 o 1 en 500 en tampón de bloqueo, respectivamente. Tras 5 lavados más, las placas se incuban con estreptavidina-HRP (Biolegends) o con un anticuerpo anticabra conjugado con HRP diluido 1 en 5000 o 1 en 10000 en tampón de bloqueo, respectivamente, y se lavan de nuevo antes de añadir sustrato TMB (Pierce) y detener la reacción con ácido sulfúrico 0,2 N justo antes de la adquisición de datos. La absorbancia a 450 nm y 650 nm se cuantificó con un lector de placas (CLARIOstar, BMB Labtech). Los datos se analizaron con el programa informático integrado MARS (BMG Labtech). Debido a la falta de disponibilidad de un patrón, los datos se presentan como diferencia de absorbancia (Abs) corregida con el blanco a 450 nm menos Abs corregida con el blanco a 650 nm (figura 15 A y C) y como normalizada con respecto a las muestras tratadas con el control del vehículo (figura 14 B y D). Los datos mostrados en la figura 15 se representaron gráficamente utilizando Prism y muestran la capacidad tanto de PMX097 como de PMX154 para reducir el título sérico de IgM e IgG anti-KLH hasta 98 días después de la administración.

Efecto de PMX097 y PMX154 en la inflamación local de la piel.

Para evaluar la capacidad de PMX097 y PMX154 de reducir la inflamación local en la piel, se administró la segunda inmunización con KLH por vía intradérmica. Esto permitió la recogida de biopsias cutáneas y el análisis histológico del lugar de la inyección. Como control, también se extrajo de cada perro una biopsia de piel de una zona no inyectada. Las biopsias de piel se fijaron durante la noche en formol tamponado normal al 10 % y, al día siguiente, se pasaron a etanol al 70 %. Tras la deshidratación completa mediante incubación en etanol al 95 % y luego en etanol absoluto durante 1 hora cada una, las biopsias se pasaron a xileno y luego se incluyeron en parafina antes de cortarlas en secciones de 5 µm de grosor. A continuación, se tiñeron las secciones de piel con hematoxilina y eosina y se tomaron imágenes con un microscopio de campo amplio (Nikon). La figura 16 muestra imágenes representativas que ilustran la intensa reducción de los infiltrados inmunitarios en la grasa subcutánea cerca de los puntos de inyección de KLH de los perros tratados con PMX097 y PMX154.

Para obtener una evaluación objetiva del fenotipo, a continuación se sometió a evaluación histopatológica los portaobjetos teñidos con hematoxilina y eosina. Los cambios microscópicos se clasificaron en función de su intensidad utilizando un sistema de clasificación convencional, según el cual 0 = ningún cambio significativo, 1 = mínimo, 2 = leve, 3 = moderado y 4 = marcado. Como base de la evaluación se utilizan las normas de los Criterios Internacionales de Armonización de la Nomenclatura y el Diagnóstico (INHAND)--<https://www.toxpath.org/inhand.asp>. Todas las secciones de tejido contenían porciones de epidermis y dermis, pero el tejido adiposo subcutáneo más profundo y la capa muscular están presentes de forma variable. Cuando el tejido adiposo subcutáneo o la capa muscular estaban ausentes en una sección de tejido, los hallazgos asociados a esas capas se excluyeron del análisis y se representaron con un símbolo "-" en las tablas. El uso de grados numéricos permite calcular una puntuación total de la lesión que puede utilizarse para evaluar la prevalencia y la gravedad de los cambios tisulares dentro de los grupos y entre ellos. Los resultados del análisis histopatológico se resumen en las tablas 12 y 13.

El tratamiento con PMX097 y PMX154 tanto a 3,0 mg/kg como a 0,5 mg/kg redujo la gravedad de los infiltrados inmunitarios en las zonas inyectadas con KLH.

Ejemplo 15: Perfil de seguridad de PMX097 y PMX154 en perros de raza Beagle de laboratorio

El perfil de seguridad de PMX097 y PMX154 se evaluó en perros de raza Beagle de laboratorio, tras la inyección intravenosa de los dos compuestos a dosis de 3,0 mg/kg o 0,5 mg/kg (tabla 11). Durante y después de la inyección de anticuerpos, se controló regularmente a los perros. Para determinar el efecto de PMX097 y PMX154 en la salud de los animales, se realizó una bioquímica sanguínea completa y un recuento celular sanguíneo en cada perro en 3 momentos: justo antes (presangrado), 24 horas y 15 días después de la inyección de anticuerpos.

Los controles periódicos no revelaron ninguna anomalía. Todos los animales de todos los grupos toleraron bien la administración y no mostraron efectos secundarios visibles durante toda la duración del estudio. El recuento de células sanguíneas y los parámetros bioquímicos estuvieron en su mayoría dentro de los límites en todos los puntos temporales y no hubo indicios de toxicidad en todos los grupos de tratamiento.

Tabla 2 SECUENCIAS

Todas las secuencias para anticuerpos y fragmentos de anticuerpos designadas como "PMX" seguidas de un número y mostradas a continuación están dentro del alcance de la invención.

SEQ ID NO:	Descripción	Secuencia
------------	-------------	-----------

1	Aminoácidos de OX40L canino de tipo salvaje	MEGVQPLDQNVGNTPGRRFQKNKVLLVAIIQGLLLCFTYICLHFY ASQVPPQYPPIQSIRVQFTRCENEKGCIITSPSKDETMKVQDNSIIINC DGFYLISLKG YFSEELSLSLYRKGRGPLFSLSKVTSVDSIGVAYLAFK DKVYFNVTTHTSYKDIQVNGGELILIHQNPGGFCAY
2	Ácido nucleico de OX40L canino de tipo salvaje	<u>ATGGAAGGGGTCCAACCCCTGGACCAGAATGTGGGAAACACACC</u> <u>AGGGCGAAGATTCCAGAAGAACAAGGTATTGCTGGTGCCAGCCA</u> <u>TAATTCAGGGGCTGGGTCTGCTCCTGTGTTTCACCTACATCTGCC</u> <u>TGCACTTCTATGCTTCTCAGGTGCCGCCTCAGTATCCTCCAATTCA</u> AAGTATCAGAGTACAATTTACCAGGTGTGAGAATGAGAAAGGTTG CATCATCACATCCCCAAGCAAGGATGAAACTATGAAGGTGCAAGA CAACTCAATCATCATTAAGTGTGATGGGTTTTATCTCATCTCCCTG AAGGGTTACTTCTCTGAGGAGCTCAGCCTCAGCCTTTATTACCGA AAGGGTCGGGGACCCCTCTTCTCTCTGAGCAAGGTCACATCTGTT GACTCCATTGGAGTGGCCTATCTGGCTTTCAAGGACAAAGTCTAC TTAATGTGACCACTCACAGTACCTCCTACAAAGACATCCAGGTGA ATGGTGGGGAATTGATTCTCATTTCATCAAAATCCTGGTGGCTTCTG TGCCACTGA
3	Ácido nucleico de la variante corta de corte y empalme de OX40 canino	ATGAGGATGTTCTGTTGAGTCCCTGCGGCTCAGCGGTCCCTCACTC AGCCCTCCTGCTCCTGGGGCTTGTGCTGGGTGCCGTAGCTGAGC ACAACTGTTTCGGGAACACCTACCCCAAAGACGGCAAGTGCTGCA ATGACTGCCCACCAGGTTATGGAATGGAGAGCCGCTGCAGTAGG AGCCATGACACCAAATGTCATCAGTGTCCATCTGGCTTCTACAAT GAGGCTACAAATTACGAACCCTGCAAGCCCTGCACTCAGTGCAAT CAGAGAAGTGGGAGTGAACCCAAGAGGAGATGCACACCCACGCA GGACACCATCTGCAGCTGTAAGCCAGGCACAGAGCCCCGGGACG GCTACAAGCGTGGAGTCTGACTGTGCCCCATGCCACCCGGACAC TTCTCCCCAGGGGATGACCAGGCCTGCAAGCCCTGGACCAACTG TACCTGATGggAAGGCGTACAATGCAGCCGGCCAGCAAGAGCTC AGACGCTGTCTGTGAGGACAGGAGCCTCCCCGCCACACTGCCAT GGGAGACCCAGAGCCCCCTGACCCGGCCCCCTACCCCTCAGCC CACTATGGCCTGGCCCAGGACCTCGCAGGGGGCCCTTCACACCCC CTACGGAGCCCCCAGGGGTGAAATAGCTTCCGGACCCCCATC CAAGAGGAGCATGCTGACGCCAACTCCACCCTGGCCAAGATCTG A
4	Aminoácidos de la variante corta de corte y empalme de OX40 canino	MRMFVESLRLSGPHSALLLLGLVLGAVAEHNCFGNTYPKDGKCCND CPPGYGMESRCSRSHDTKCHQCPSGFYNEATNYEPCPKPCTQCNQR SGSEPKRRCPTQDTICSKPGTEPRDGYKRGVDCAPCPPGHFSPG DDQACKPWNTCTLMGRRMQPASKSSDAVCEDRSLPATLPWETQS PLTRPPTQPTMAWPRTSQGPFTPTPEPPRGNSFRTPIQEEHADA NSTLAKI
5	Ácido nucleico de la variante larga de corte y empalme de OX40 canino	ATGAGGATGTTCTGTTGAGTCCCTGCGGCTCAGCGGTCCCTCACTC AGCCCTCCTGCTCCTGGGGCTTGTGCTGGGTGCCGTAGCTGAGC ACAACTGTTTCGGGAACACCTACCCCAAAGACGGCAAGTGCTGCA ATGACTGCCCACCAGGTTATGGAATGGAGAGCCGCTGCAGTAGG AGCCATGACACCAAATGTCATCAGTGTCCATCTGGCTTCTACAAT GAGGCTACAAATTACGAACCCTGCAAGCCCTGCACTCAGTGCAAT CAGAGAAGTGGGAGTGAACCCAAGAGGAGATGCACACCCACGCA GGACACCATCTGCAGCTGTAAGCCAGGCACAGAGCCCCGGGACG GCTACAAGCGTGGAGTCTGACTGTGCCCCATGCCACCCGGACAC TTCTCCCCAGGGGATGACCAGGCCTGCAAGCCCTGGACCAACTG TACCTGATGggAAGGCGTACAATGCAGCCGGCCAGCAAGAGCTC AGACGCTGTCTGTGAGGACAGGAGCCTCCCCGCCACACTGCCAT GGGAGACCCAGAGCCCCCTGACCCGGCCCCCTACCCCTCAGCC CACTATGGCCTGGCCAGGACCTCGCAGGGGCCCTTCACACCCC CTACGGAGCCCCCAGGGGCCCCAGCTGGCTGCTGTCTGCTGGG CTTGGGCCTAGGCTTGTGCCCCCGTGGCAGCCGCACTGGCCT TGCTCCTGCACCACAGAGCCTGGCGGCTGCCCCCCGGTGGAAAT AGCTTCCGGACCCCCATCCAAGAGGAGCATGCTGACGCCAACTC CACCCCTGGCCAAGATCTGA

6	Aminoácidos de la variante larga de corte y empalme de OX40 canino	MRMFVESLRLSGPHSALLLLGLVLGAVAENHNCFGNTYPKDGKCCND CPPGYGMESRCSRSHDTKCHQCPSGFYNEATNYEPCPKCTQCNQR SGSEPKRRCPTPTQDTICSCKPGTEPRDGYKRGVDCAPCPPGHFSPG DDQACKPWTNCTLMGRRTMQPASKSSDAVCEDRSLPATLPWETQS PLTRPPTPQPTMAWPRTSQGPFTPTEPPRGPQLAAVLGLGLLLA PVAAALALLLHHRAWRLPPGGNSFRTPIQEEHADANSTLAKI
7	OX40 Cebador directo	GGCAGAGATGAGGATGTTCCG
8	OX40 Cebador inverso	CACTGGCTGCTCAGATCTTGG
9	OX40L Directo	GCCACAGTTTTCATCTCCCT
10	OX40L Inverso	GCTTGGCTTAGGTGCAGC
11	PMX025 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA GTAGCTACCACATGAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGA CTTCAGTGGGTGCGATTATTAACGCTGGTGAAATTAGCACAAAC TATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAC GCCAAGAATATATTGTATCTTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGTGGACATATTTGGATACGT CCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AG
12	PMX025 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVHLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMSWVRQAPGKGL QWVAFINAGEISTNYADAVKGRFTISRDNANKNLYLQMNSLRAEDTAV YYCASGHIWIRPFYWGQGLVTVSS
13	PMX025 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCATGAGTGTGACCCTGAGG CAGACGGCCCGCATCACCTGTGAGGGAGACAGCATTGGAAGGAA AAGAGTTAACTGGTACCAGCAGAAGTTGGGCCAGGTCCCTGTACT AATTATTTATGATGATGACAGCAGGCCGTGAGGATCCCTGAGCG ATTCTCCGGCGCCAACCTCGGGGAACACAGCCACCCTGACCATCA GCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGAATATTACTGCCAGGTG TGGGACAGCAGTAATAATTGGGTATTGCGGTGAGGGGACCCAGCT GACCGTCCTCG
14	PMX025 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSMSVTLRQTARITCEGDSIGRKRVNWWYQQKLQVPLIY DDDSRPSGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEAEYYCQVWDSSN NWFVGEGTQLTVL
15	PMX025 CDR1 de cadena pesada	GFTFSSY
16	PMX025 CDR2 de cadena pesada	NAGEIS
17	PMX025 CDR3 de cadena pesada	CASGHIWIRPFYW
18	PMX025 CDR1 de cadena ligera	EGDSIGRKRVN
19	PMX025 CDR2 de cadena ligera	DDDSRPS
20	PMX025 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSNNWVF
21	PMX026 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA GTAGCTACCACATGAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGA CTTCAGTGGGTGCGATTATTAACGCTGGTGAAATTAGCACAAAC TATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAC GCCAAGAATATATTGTATCTTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAG

		GACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGTGGACATATTTGGATACGT CCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AG
22	PMX026 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVHLLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMSWVRQAPGKGL QWVAFINAGEISTNYADAVKGRFTISRDNANKNLYLQMNSLRAEDTAV YYCASGHIWIRPFYWGQGLTVTVSS
23	PMX026 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCATGAGTGTGACCCTGAGG CAGACGGCCCGCATCACCTGTGAGGGAGACAGCATTGGAAGGAA AAGAGTTAACTGGTACCAGCAGAAGTTGGGCCAGGTCCCTGTACT AATTATTTATGATGATGACAGCAGGCCGTCAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCCGGCGCCAACTCGGGGAACACAGCCACCCTGACCATCA GCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGAATATTACTGCCAGGTG TGGGACAGCAGTAATAATTGGGTATTCGGTGAGGGGACCCAGCT GACCGTCCTCG
24	PMX026 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSMSVTLRQTARITCEGDSIGRKRNVNWWYQQKLQVPLIY DDDSRPSGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEAEYYCQVWDSSN NWWFGEGTQLTVL
25	PMX026 CDR1 de cadena pesada	GFTFSSY
26	PMX026 CDR2 de cadena pesada	NAGEIS
27	PMX026 CDR3 de cadena pesada	CASGHIWIRPFYDW
28	PMX026 CDR1 de cadena ligera	EGDSIGRKRNVN
29	PMX026 CDR2 de cadena ligera	DDDSRPS
30	PMX026 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSNNWWF
31	PMX027 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA GTACCTACCACATGAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGA CTTCAGTGGGTGCGATTATTAACGCTGGTGAATTAGCACAAC TATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAC GCCAAGAATATATTCTATCTTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCCGTGTATTACTGTGCGACTGGACATATTTGGATACGT CCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC AG
32	PMX027 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVHLLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSTYHMSWVRQAPGKGL QWVAFINAGEISTNYADAVKGRFTISRDNANKNIFLYLQMNSLRAEDTAV YYCATGHIWIRPFYWGQGLTVTVSS
33	PMX027 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTACTGACACAGCTGCCATCCATGAGTGTGACCCTGAGG CAGACGGCCCGCATCACCTGTGAGGGAAACAGCATTGGAAGGAA AAGAGTTAACTGGTACCAGCAGAAGTTGGGCCAGGTCCCTGTACT AATTATTTATGATGATGACAGCAGGCCGTCAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCCGGCGCCAACTCGGGGAACACAGCCACCCTGACCATCA GCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGAATATTACTGCCAGGTG TGGGACAGCAGTAATAATTGGGTATTCGGTGAGGGGACCCAGCT GACCGTCCTCG

34	PMX027 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSMSVTLRQTARITCEGNSIGRKRNVNWYQQKLGQVPVLIY DDDSRPSGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEAEYYCQVWDSSN NWVFGEGTQLTVL
35	PMX027 CDR1 de cadena pesada	GFTFSTY
36	PMX027 CDR2 de cadena pesada	NAGEIS
37	PMX027 CDR3 de cadena pesada	CATGHIWIRPFDYW
38	PMX027 CDR1 de cadena ligera	EGNSIGRKRNVN
39	PMX027 CDR2 de cadena ligera	DDDSRPS
40	PMX027 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSNNWVF
41	PMX028 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGATGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA GTGACTACCACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGA CTTCAGTGGGTGCGATACATTACCAGTGGTGAAGTAGCACAAGC TATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAC GCCAAGAACACGCTGTATCTTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTGTATTATTGTGCGAGTGATCTAGTTCTAGTAGT TGGCGGGGGGTCTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC TCCTCAG
42	PMX028 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQM/VESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSDYHMSWVRQAPGKGL QWVAYITSGGSSTSYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCASDLVLVVGGSVYWGQGLTVTVSS
43	PMX028 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGAACTGACTCAGCCACCATCCGTGAATGTGACCCTGAGG GAGACGGCCACATCACCTGTGGGGGAGACAGCATTGGAAGTAA ATATGTTCAATGGATCCAGCAGAATCCAGGCCAGGCCCCCGTGGT GATTATCTATAAAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCAACTCAGGGAACACGGCTACCCTGACCATCAG TGGGGCCCTGGCCGAAGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGTGG GGGACAGTGGTACTAAGGCGGTATTCGGTGAAGGGACCCAGCTG ACCGTCCTCG
44	PMX028 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYELTQPPSVNVTLRETAHITCGGDSIGSKYVQW/QQNPQGAPVVIY KDSNRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVGDSTK AVFGEQTQLTVL
45	PMX028 CDR1 de cadena pesada	GFTFSDY
46	PMX028 CDR2 de cadena pesada	TSGGSS
47	PMX028 CDR3 de cadena pesada	CASDLVLVVGGSVYW
48	PMX028 CDR1 de cadena ligera	GGDSIGSKYVQ
49	PMX028 CDR2 de cadena ligera	KDSNRPT

50	PMX028 CDR3 de cadena ligera	CQVGDSGTKAVF
51	PMX029 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA GTTCTACCATGAAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG CTTCAGTGGGTGCGATACATTAACACTGGTGGAAGTCGCACAAGC TATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAC GCCAAGAACACGTTGTATCTTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAATAACTACTGGGATAATTTT GACTCCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
52	PMX029 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMNWVRQAPGKGL QWVAYINTGGSRTSYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCANNYWDNFDSWGQGLTVSS
53	PMX029 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCATCCGTGAATGTGACCCTGAGG GAGACGGCCACATCACCTGTGGGGGAGACAGCATTGGAAGTAA ATATGTTCAATGGATCCAGCAGAATCCAGGCCAGGCCCCCGTGGT GATTATCTATAAAGATACCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAACTCAGGGAACACGGCTACCCTGACCATCAG TGGGGCCCTGGCCGAAGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGTGG GGGACAGTGGTACTAAGGCTAGTGTGTTGGCGGAGGCACCCAT CTGACCGTCCTCG
54	PMX029 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYELTQPPSVNVTLRETAHITCGGDSIGSKYVQWIIQNPGQAPVVIY KDTNRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVGDSGK ASVFGGGTHLTVL
55	PMX029 CDR1 de cadena pesada	GFTFSSY
56	PMX029 CDR2 de cadena pesada	NTGGSR
57	PMX029 CDR3 de cadena pesada	CANNYWDNFDWSW
58	PMX029 CDR1 de cadena ligera	GGDSIGSKYVQ
59	PMX029 CDR2 de cadena ligera	KDTNRPT
60	PMX029 CDR3 de cadena ligera	CQVGDSGTKASVF
61	PMX030 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA GTAACCTACCATGAAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGA CTTCAGTGGGTGCGATACGTTGTAGTGGTGGAAGTACCACAAGC TATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAC GCCAAGAACACACTGTATCTTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAGGGGACTAGTAGTTGGGG GGTTCTATGGACTACTGGGGCCATGGCACCTCACTCTTCGTGTC CTCAG
62	PMX030 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSNYHMNWVRQAPGKGL QWVAYVVSSTTSYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCAKGTSSWGVPMDYWGHGTSLFVSS
63	PMX030 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTGACCCTGAGG CAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGGAGACAGCATTAGAAGTAA AAATGTTTACTGGTACCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCCGTGACT GATTATCTATGATGATAGCAGCAGGCCGTGAGGGATCCCTGAGCG

		ATTCTCCGGCGCCAACTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA GCGGGGCCCTGGCCGAGGATGAGGCTGACTATTACTGCCAGGTG TGGGACAGCAGTACTAGTGTGTTTCGGCGGAGGCACCCATCTGAC CGTCCTCG
64	PMX030 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSVSVTLRQTARITCGGDSIRSKNVYWYQKLGQAPVLIY DDSSRPSGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSSTS VFGGGTHLTVL
65	PMX030 CDR1 de cadena pesada	GFTFSNY
66	PMX030 CDR2 de cadena pesada	VSGGST
67	PMX030 CDR3 de cadena pesada	CAKGTSSWGVPMDYW
68	PMX030 CDR1 de cadena ligera	GGDSIRSKNVY
69	PMX030 CDR2 de cadena ligera	DDSSRPS
70	PMX030 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSTSVF
71	PMX031 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTG GGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGCCTCTGGATTACACCTTCA GTAACACCACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGA CTTCAGTGGGTGCGATACGTTGTCAGTGGTGGAACTACCACGACC TATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAC GCCAAGAACACACTGTATCTTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAAGGGGACTAGTACTTGGGG GGTTCCTATGGACTACTGGGGCCATGGCACCTCACTCTTCGTGTC CTCAG
72	PMX031 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSNYHNMWVRQAPGKGL QWVAYVVSAGTTTTYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCAKGTSTWGVPMDYWGHGTSLFVSS
73	PMX031 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTGACCCTGAGG CAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGGAGACAGCATTAGAAGTAA AAATGTTTACTGGTACCAGAAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTACT GATTATCTATGATGATAGCAGCAGGCCGTGAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCCGGCGCCAACTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA GCGGGGCCCTGGCCGAGGATGAGGCTGACTATTACTGCCAGGTG TGGGACAGCAGTACTAGTGTGTTTCGGCGGAGGCACCCATCTGAC CGTCCTCG
74	PMX031 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSVSVTLRQTARITCGGDSIRSKNVYWYQKLGQAPVLIY DDSSRPSGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSSTS VFGGGTHLTVL
75	PMX031 CDR1 de cadena pesada	GFTFSNY
76	PMX031 CDR2 de cadena pesada	VSGGTT
77	PMX031 CDR3 de cadena pesada	CAKGTSTWGVPMDYW
78	PMX031 CDR1 de cadena ligera	GGDSIRSKNVY

79	PMX031 CDR2 de cadena ligera	DDSSRPS
80	PMX031 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSTSVF
81	PMX032 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCGG GGGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA GCAGTTATCACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG CTTCAGTGGGTGCGATACATTACAGTGGTGAAGAACCACAAGC TATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTATCATCTCCAGAGACAAC GCCAAGAACACGTTGTATCTTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGTGATCTGGTTCTAATATTA GGGGGGGCTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCT CCTCAG
82	PMX032 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMSWVRQAPGKGL QWVAYITSGGRTTSYADAVKGRFIISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCASDLVLILGGADYWGQGLTVTVSS
83	PMX032 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCATCCGTGAATGTGACCCTGAGG GAGACGGCCACATCACCTGTGGGGGAGACAGCATTGGAAGGAA ATATGTTCAATGGATCCAGCAGAATCCAGGCCAGGCCCCCGTGGT GATTATCTATAAAGATAACAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAACCTCAGGGAACACGGCTACCCTGACCATCAG TGGGGCCCTGGCCGAAGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGTGG GGGACAGTGGTTCTAAGGCTGTGTTCGGCGGAGGCACCCACCTG ACCGTCCTCG
84	PMX032 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYELTQPPSVNVTLRETAHITCGGDSIGRKYYQWIQQNPQQAPVVIY KDNNRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVGDGSGK AVFGGGTHLTVL
85	PMX032 CDR1 de cadena pesada	GFTFSSY
86	PMX032 CDR2 de cadena pesada	TSGGRT
87	PMX032 CDR3 de cadena pesada	CASDLVLILGGADYW
88	PMX032 CDR1 de cadena ligera	GGDSIGRKYYVQ
89	PMX032 CDR2 de cadena ligera	KDNNRPT
90	PMX032 CDR3 de cadena ligera	CQVGDGSGSKAVF
91	PMX033 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA GTAGTTATCACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG CTTCAGTGGGTGCGATACATTACAGTGGTGAAGAACCACAAGC TATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAT GCCAAGAACACGTTGTATCTTCAGATGAAAAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGTGATCTGGTTCTAGTATTA GGGGGGGCTGAGTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCT CCTCAG

92	PMX033 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMSWVRQAPGKGL QWVAYITSGGRTTSYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQMKSLRAEDTA VYYCASDLVLVLGGAEYWGQGLTVTVSS
93	PMX033 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCATCCGTGAATGTGACCCTGAGG GAGACGGCCACATCACCTGTGGGGGAGACAGCATTGGAAGGAA ATATGTTCAATGGATCCAGCAGAATCCAGGCCAGGCCCCCGTCGT GATTATCTATAAAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAACTCAGGGAACACGGCTACCCTGACCATCAG TGGGGCCCTGGCCGAAGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGTGG GGGACAGTGGTTCTAAGGCTGTGTTCGGCGGAGGCACCCACCTG ACCGTCCTCG
94	PMX033 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYELTQPPSVNVTLRETAHITCGGDSIGRKYVQWIIQNPQGAPVVIY KDSNRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVGDSGSK AVFGGGTHLTVL
95	PMX033 CDR1 de cadena pesada	GFTFSSY
96	PMX033 CDR2 de cadena pesada	TSGGRT
97	PMX033 CDR3 de cadena pesada	CASDLVLVLGGAEYW
98	PMX033 CDR1 de cadena ligera	GGDSIGRKYVQ
99	PMX033 CDR2 de cadena ligera	KDSNRPT
100	PMX033 CDR3 de cadena ligera	CQVGDSGSKAVF
101	PMX034 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGCCTCTGGATTCACCTTCA GTAATTATCACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG CTTCAGTGGGTGCGATACATTGTGAGTGGTGAAGTAGCACAACC TATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAC GCCAAGAACACGCTGTATCTTCAGATGACCAGCCTACGAGCCGA GGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGTGATCTGGTTCTACTAGT AGGGGGGGCTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC TCCTCAG
102	PMX034 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSNYHMSWVRQAPGKGL QWVAYIVSGGSSTTYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQMTSLRAEDTA VYYCASDLVLLVGADYWGQGLTVTVSS
103	PMX034 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCATCCGTGAATGTGACCCTGAGG GAGACGGCCACATCACCTGTGGGGGAGACAGCATTGGAAGTAA ATATGTTCAATGGATCCAGCAGAATCCAGGCCAGGCCCCCGTGGT GATTATCTATAAAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAACTCAGGGAACACGGCTACCCTGACCATCAG TGGGGCCCTGGCCGAAGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGTGG GGGACAGTGGTACTAAGGCTGTGTTCGGCGGAGGCACCCACCTG ACCGTCCTCG
104	PMX034 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYELTQPPSVNVTLRETAHITCGGDSIGSKYVQWIIQNPQGAPVVIY KDSNRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVGDSGTK AVFGGGTHLTVL

105	PMX034 CDR1 de cadena pesada	GFTFSNY
106	PMX034 CDR2 de cadena pesada	VSGGSS
107	PMX034 CDR3 de cadena pesada	CASDLVLLVGGADYW
108	PMX034 CDR1 de cadena ligera	GGDSIGSKYVQ
109	PMX034 CDR2 de cadena ligera	KDSNRPT
110	PMX034 CDR3 de cadena ligera	CQVGDSGTKAVF
111	PMX035 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGCCTCTGGATTACACCTTCA GTAACCTCGAAATGTACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGG CTGGAGTGGGTGCGAAGGATTTATAAGAGTGGAAGTACCACATAC CATTGAGAACGTGTAAAGGGCCGATTACCATCTCCAAAGACAGC GCCACGAACATGGCGTTTCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTATATTACTGTACGAGTGCTAGTTCTACTGGTTG GCGTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCT CAG
112	PMX035 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSNFEMYWVRQAPGKGL EWVARIYKSGSTTYHSERVKGRFTISKDSATNMAFLQMNSLRAEDTA YYYCTASSTGWRFDYWGGQTLVTVSS
113	PMX035 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGTTGCCATCCGTGAGTGTGACCCTGAGG CAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGGAGACAGCATTGGAAGAAA AAATGTTTGCTGGTTCCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTACT GATTATCTATGATGATAACAGCAGGCCGTGAGGATCCCTGAGCG ATTCTCCGGCGCCAACCTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA GCGGGGCCCTGGCCGAGGATGAGGCTGACTATTACTGCCAGGTG TGGGACAGCAGTACTGGTATATTCGGCGGAGGCACCCATCTGAC CGTCCCTCG
114	PMX035 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSVSVTLRQTARITCGGDSIGRKNVCWFQQLGQAPVLIY DDNSRPSGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSST GIFGGGTHLTVL
115	PMX035 CDR1 de cadena pesada	GFTFSNF
116	PMX035 CDR2 de cadena pesada	YKSGST
117	PMX035 CDR3 de cadena pesada	CTSASSTGWRFDYW
118	PMX035 CDR1 de cadena ligera	GGDSIGRKNVC
119	PMX035 CDR2 de cadena ligera	DDNSRPS
120	PMX035 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSTGIF
121	PMX036 Secuencia de ácido nucleico de la	GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGGCCTCTGGATTACACCTTCA GTAGTTATCACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG

	región variable de cadena pesada	CTTCAGTGGGTGCGATACATTACCACTGGTGGGAAGAACCACAAGC TATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAC GCCAAGAACACGCTGTATCTTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGTGATCTGGTTCTAGTATT AGGGGGGGCTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC TCCTCAG
122	PMX036 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMSWVRQAPGKGL QWVAYITSGGRRTSYADAVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCASDLVLVLGGADYWGQGLTVTVSS
123	PMX036 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCATCCGTGAATGTGACCCTGAGG GAGACGGCCACATCACCTGTGGGGGAGACAGCATTGGAAGGAA ATATGTTCAATGGATCCAGCAGAATCCAGGCCAGGCCCCCGTGGT GATTATCTATAAAGATACCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAACCTCAGGGAACACGGCTACCCTGACCATCAG TGGGGCCCTGGCCGAAGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGTGG GGGACAGTGGTACTAAGGCTGTGTTCCGGCGGAGGCACCCACCTG ACCGTCCTCG
124	PMX036 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYELTQPPSVNVTLRETAHITCGGDSIGRKYVQWIQQNPQAPVVIY KDTNRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVGDSGK AVFGGGTHLTVL
125	PMX036 CDR1 de cadena pesada	GFTFSSY
126	PMX036 CDR2 de cadena pesada	TSGGRT
127	PMX036 CDR3 de cadena pesada	CASDLVLVLGGADYW
128	PMX036 CDR1 de cadena ligera	GGDSIGRKYVQ
129	PMX036 CDR2 de cadena ligera	KDTNRPT
130	PMX036 CDR3 de cadena ligera	CQVGDSGTKAVF
131	PMX037 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGCTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA GTAACACGAAATGTACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAAGGG CTGGAGTGGGTGCGAAGGTTTTATGAGAGTGAAGTACCACATAC TCTGCAGAAGCTGTTCCGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAC GCCAAGAACATGGCCTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGTGCTAGTTCTAGTTCTTG GCGTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCT CAG
132	PMX037 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLLESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSNYEMYWVRQAPGKGL WVARFYESGSTTYSAEAVPGRFTISRDNAKNMAYLQMNSLRAEDTA VYYCASASSSSWRFDYWGQGLTVTVSS
133	PMX037 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTGACCCTGGG GCAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGGAGACAGCATTGGAAGTA AAAATGTTTTACTGGTTCCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTAC TGATTATCTATGATGATCGCAGCAGGCCGTGAGGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCAACCTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATC AGCGGGGGCCCTGGCCGAGGATGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAGCAGTACTGGTGTGTTCCGGCGGAGGCACCCATCTGA CCGTCCCTCG

134	PMX037 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSVSVTLGQTARITCGGDSIGSKNVYWFQQKLQQAPVLIY DDRSRPSGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSST GVFGGGTHLTVL
135	PMX037 CDR1 de cadena pesada	GFTFSNY
136	PMX037 CDR2 de cadena pesada	YESGST
137	PMX037 CDR3 de cadena pesada	CASASSSSWRFDYW
138	PMX037 CDR1 de cadena ligera	GGDSIGSKNVY
139	PMX037 CDR2 de cadena ligera	DDRSRPS
140	PMX037 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSTGVF
141	PMX038 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGGCCTCTGGATTCACCTTCA GTAGTTATCACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG CTTCAGTGGGTGCGATACATTACCAGTGGTGAAGAACCACAAGC TATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAT GCCAAGAACACGTTGTATCTTCAGATGAAAAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGGGATCTGGTTCTAGTATTA GGGGGGCTGAGTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCT CCTCAG
142	PMX038 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMSWVRQAPGKGL QWVAYITSGGRTTSYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQMKSLRAEDTA VYYCARDLVLVLGGAEYWGQGLTVTVSS
143	PMX038 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCATCCGTGAATGTGACCCTGAGG GAGACGGCCACATCACCTGTGGGGGAGACAGCATTGGAAGGAA ATATGTTCAATGGATCCAGCAGAATCCAGGCCAGGCCCCGTCGT GATTATCTATAAAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAACTCAGGGAACACGGCTACCCTGACCATCAG TGGGGCCCTGGCCGAAGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGTGG GGGACAGTGGTTCTAAGGCTGTGTTCGGCGGAGGCACCCACCTG ACCGTCCTCG
144	PMX038 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYELTQPPSVNVTLRETAHITCGGDSIGRKYVQWIQQNPGQAPVVIY KDSNRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVGDGSGK AVFGGGTHLTVL
145	PMX038 CDR1 de cadena pesada	GFTFSSY
146	PMX038 CDR2 de cadena pesada	TSGGRT
147	PMX038 CDR3 de cadena pesada	CARDLVLVLGGAEYW
148	PMX038 CDR1 de cadena ligera	GGDSIGRKYVQ
149	PMX038 CDR2 de cadena ligera	KDSNRPT

150	PMX038 CDR3 de cadena ligera	CQVGDSGSKAVF
151	PMX039 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTTGTGAAACCTGA GGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGTCTCTGGCTTCACCTTCAT TACCAACGACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGCAGTGGGTGCGCATAACATTACCAATGATGGAAGGTACACAAGTT ACACAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATTCTCCAGAGACAATG CCAAGAACACGCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAACTGAGG ACACAGCCGTTTATTACTGTGCGAAGCATAGTAGCAACTACTACA GGGGGAGGTTTGGTATGGACTACTGGGGCCATGGCACCTCACTC TTCGTGTCCTCAG
152	PMX039 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPEGSLRLSCVVSQFTFITNDMSWVRQAPGKGLQ WVAYITNDGRYTSYTDVAVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRTEDTAV YYCAKHSSNYYRGRFGMDYWGHGTSLFVSS
153	PMX039 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCAAAAATGTGACCCTGAAG CAGCCGGCCACATCACCTGTGGGGGAGACAACATTGGAAGTAA AAGTGTTCACTGGTACCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTAC TGATTATCTATTATGATAGCACCAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCAACCTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATC AGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAGCAGTGCTAGTGTTCGGCGGAGGCACCCATCTGA CCGTCCTCG
154	PMX039 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSKNVTLKQPAHITCGDNIGSKSVHWYQQKLGQAPVLIY YDSTRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSSAS VFGGGTHLTVL
155	PMX039 CDR1 de cadena pesada	GFTFITN
156	PMX039 CDR2 de cadena pesada	TNDGRY
157	PMX039 CDR3 de cadena pesada	CAKHSSNYYRGRFGMDYW
158	PMX039 CDR1 de cadena ligera	GGDNIGSKSVH
159	PMX039 CDR2 de cadena ligera	YDSTRPT
160	PMX039 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSASVF
161	PMX040 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTG GGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA GTAACCTCGAAATGTACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGG CTGGAGTGGGTGCGCAAGGATTTATGAGAGTGGAACACACATAC CATGCAGAAGGTGTAAAGGGCCGATTACCATTTCAAAGACAAC GTCAAGAACATGGCGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTATATTACTGTACGAGTGCTAGTTCTAGTAGTTG GCGTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCT CAG
162	PMX040 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSNFEMYWVRQAPGKGL EWVARIYESGTTTTYHAEGVKGRFTISKDNVKNMAYLQMNSLRAEDTA VYYCTSASSSSWRFDYWGGQGLTVTVSS

163	PMX040 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTGACCCTGAGG CAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGGAGACAGCATTGGAAGAAA AAATGTTTGTGTTCCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTATACT GATTATCTATGATGATAGCAGCAGGCCGTGAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCCGGCGCCAACTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA GCGGGGCCCTGGCCGAGGATGAGGCTGACTATTACTGCCAGGTG TGGGACAGCAGTACTGGTATATTCGGCGGAGGCACCCATCTGAC CGTCCTCG
164	PMX040 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSVSVTLRQTARITCGGDSIGRKNVCWFQQKLGGQAPILIIY DDSSRPSGIPERFSGANSGNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSSTG IFGGGTHLTVL
165	PMX040 CDR1 de cadena pesada	GFTFSNF
166	PMX040 CDR2 de cadena pesada	YESGTT
167	PMX040 CDR3 de cadena pesada	CTSASSSSWRFDYW
168	PMX040 CDR1 de cadena ligera	GGDSIGRKNVC
169	PMX040 CDR2 de cadena ligera	DDSSRPS
170	PMX040 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSTGIF
171	PMX041 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCATCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTTGTGAAACCTGA GGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGTCTCTGGCTTCACCTTCAC TACTAACGACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGCAGTGGGTGCGATACATTACCAGTGATGGAAGGATCACAACCTT ACACAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATG CCAAGAACACGCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAACTGAGG ACACAGCCGTGTATTATTGTGCGAAACATAGTAGTAACCTGGTCCA GGGGGAGGTTTGGTTTGGACTACTGGGGCCATGGCACCTCACTC TTCGTGTCTCAG
172	PMX041 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVHLVESGGDLVKPEGSLRLSCVVSGFTFTNDMSWVRQAPGKGLQ WVAYITSDGRITTYTDAVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRTEDTAVY YCAKHSSNWSRGRFGLDYWGHGTSLFVSS
173	PMX041 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCAAAAATGTGACCCTGAAG CAGCCGGCCACATCACCTGTGGGGGAGACAACATTGGAAGTAA AAGTGTTCACTGGTACCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTAC TGATTATCTATTATGATAGCAGCAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCAACTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATC AGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAACAGTGCTAGTGTGTTGCGCGGAGGCACCCATCTGA CCGTCCTCG
174	PMX041 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSKNVTLKQPAHITCGGDNIGSKSVHWYQQKLGGQAPVLIY YDSSRPTGIPERFSGANSGNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDNSAS VFGGGTHLTVL
175	PMX041 CDR1 de cadena pesada	GFTFTTN
176	PMX041 CDR2 de cadena pesada	TSDGRI

177	PMX041 CDR3 de cadena pesada	CAKHSSNWSRGRFLDYW
178	PMX041 CDR1 de cadena ligera	GGDNIGSKSVH
179	PMX041 CDR2 de cadena ligera	YDSSRPT
180	PMX041 CDR3 de cadena ligera	CQVWDNSASVF
181	PMX042 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTCGTGAAGCCTGG GGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCAG TAGTTATCACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TTCAGTGGGTGCGATACATTACCAAGTGGTGGAAAGTACCACAAGCT ATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAC GCCAAGAACACGCTGTATCTTCAGATGGACAGCCTGAGAGCCGA CGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGTGATCTGGTTCTGCTATT AGGGGGGGCTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC TCCTCAG
182	PMX042 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMSWVRQAPGKGL QWVAYITSGGSTTSYADAVKGRFTISRDNANTLYLQMDSLRADDTA VYYCASDLVLLLGADYWGQGLTVTVSS
183	PMX042 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCATCCGTGAATGTGACCCTGAGG GAGACGGCCACATCACCTGTGGGGGAGACAGCATTGGAAGGAA ATATGTTCAATGGATCCAGCAGCATCCAGGCCAGGCCCCCGTGG TGATTATCTATAAAGATTACAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCTGGCGCCAACTCAGGGAACACGGCTACCCTGACCATCA GTGGGGCCCTGGCCGAAGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGTG GGGGACAGTGGTACTAAGGCTGTGTTGGCGGAGGCACCCACCT GACCGTCCTCG
184	PMX042 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYELTQPPSVNVTLRETAHITCGGDSIGRKYYQWIIQHPGQAPVVIY KDYNRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVGDSGK AVFGGGTHLTVL
185	PMX042 CDR1 de cadena pesada	GFTFSSY
186	PMX042 CDR2 de cadena pesada	TSGGST
187	PMX042 CDR3 de cadena pesada	CASDLVLLLGADYW
188	PMX042 CDR1 de cadena ligera	GGDSIGRKYYVQ
189	PMX042 CDR2 de cadena ligera	KDYNRPT
190	PMX042 CDR3 de cadena ligera	CQVGDSGKAVF
191	PMX043 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTTGTGAAACCTGA GGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGTCTCTGGCTTCACCTTCAG TAGCTACGACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGCAGTGGGTGCGATACATACCAATGACGGAAGGTACACAAGTT ACACAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATG CCAAGAACACGCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAACTGAGG ACACAGCCATCTATTACTGTGCGAAGCATGGTAGCAGCTGGTCCA

		GGGGGAGATTTGCTATGGACTACTGGGGCCAAGGCACCTCACTC TTCGTGTCCTCAG
192	PMX043 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPEGSLRLSCVVS GFTFSSYDMSWVRQAPGKGL QWVAYITNDGRYTSYTD AVKGRFTISRDN AKNTLYLQMNSLR TEDTA IYYCAKHGSSWSRGRFAMDYWGQGTSLFVSS
193	PMX043 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCAAAAATGTGACCCTGAAC CAGCCGGCCCCACATCACCTGTGGGGGAGACAGCATTGGA ACTAA AAGTGTTCACTGGTACCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTCC TGATTATCTTTTATGATAGCAGCAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCA ACTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATC AGCGGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAGCAATGCTAGTGTGTTCCGGCGAGGCACCCATCTGA CCGTCCTCG
194	PMX043 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSKNVTLNQPAHITCGGDSIGTKSVHWYQQKLGQAPVLIIF YDSSRPTGIPERFSGANS GNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSNAS VFGGGTHLTVL
195	PMX043 CDR1 de cadena pesada	GFTFSSY
196	PMX043 CDR2 de cadena pesada	TNDGRY
197	PMX043 CDR3 de cadena pesada	CAKHGSSWSRGRFAMDYW
198	PMX043 CDR1 de cadena ligera	GGDSIGTKSVH
199	PMX043 CDR2 de cadena ligera	YDSSRPT
200	PMX043 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSNASVF
201	PMX044 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCCTGTGAAACCTGA GGGGTCCCAGAGACTCTCCTGTGTGGTCTCTGGCTTACCTTCAG TAGCTACGACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGC TGCAGTGGGTGCGATACATTACCAGTGATGGAAGGAGCACAA GTT ACACAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATG CCAGGAACACGCTGTTTCTGCAGATGAACAGCCTGAGAACTGAG GACACAGCCGTGTATTACTGTGCGAGGCATAGTAGCAGCTGGTC CAGGGGGAGGTTTGGTATGGACTACTGGGGCCATGGCACCTCGC TCTTCGTGTCCTCAG
202	PMX044 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDPVKPEGSQRLSCVVS GFTFSSYDMSWVRQAPGKGL QWVAYITSDGRSTSYTD AVKGRFTISRDNARNTLFLQMNSLR TEDTA VYYCARHSSSWSRGRFGMDYWGHGTS LFVSS
203	PMX044 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCAAAAATGTGACCCTGAAG CAGCCGGCCCCACATCACCTGTGGGGGAGACAACATTGGAAGTAA AAGTGTTCACTGGTACCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTAC TGATTATCTATTATGATAGCAGCAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCA ACTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATC AGCGGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAGCAGTGCTGGTGTGTTCCGGCGAGGCACCCATCTGA CCGTCCTCG
204	PMX044 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSKNVTLKQPAHITCGGDNIGSKSVHWYQQKLGQAPVLIIF YDSSRPTGIPERFSGANS GNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSSAG VFGGGTHLTVL

205	PMX044 CDR1 de cadena pesada	GFTFSSY
206	PMX044 CDR2 de cadena pesada	TSDGRS
207	PMX044 CDR3 de cadena pesada	CARHSSWSRGRFGMDYW
208	PMX044 CDR1 de cadena ligera	GGDNIGSKSVH
209	PMX044 CDR2 de cadena ligera	YDSSRPT
210	PMX044 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSAGVF
211	PMX045 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA GTAGTTATCACATGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG CTTCAGTGGGTCCGATACATTACAGTGGTGGATTACCAAGC TATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAC GCCAAGAACACGCTGTATCTTCAGATGAGCAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCATGTATTACTGTGCGAGGGATCTGGTTCTACTATT AGGGGGGGCTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC TCCTCAG
212	PMX045 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMTWVRQAPGKGL QWVAYITSGGITSYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQMSSLRAEDTA MYYCARDLVLLLGADYWGQGLTVTVSS
213	PMX045 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCATCCGTGAATGTGACCCTGAGG GAGACGGCCACATCACCTGTGGGGGAGACAGCATTGGAAGGAA ATATGTTCAATGGATCCAGCAGAATCCAGGCCAGGCCCTGGT GATTATCTATAAAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAACTCAGGGAACACGGCTACCCTGACCATCAG TGGGGCCCTGGCCGAAGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGTGG GGGACAGTGGTACTAAGGCTGTGTTGCGCGGAGGCACCCACCTG ACCGTCCTCG
214	PMX045 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYELTQPPSVNVTLRETAHITCGGDSIGRKYYQWIIQNPGQAPVVIY KDSNRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVGDSGTK AVFGGGTHLTVL
215	PMX045 CDR1 de cadena pesada	GFTFSSY
216	PMX045 CDR2 de cadena pesada	TSGGIT
217	PMX045 CDR3 de cadena pesada	CARDLVLLLGADYW
218	PMX045 CDR1 de cadena ligera	GGDSIGRKYYVQ
219	PMX045 CDR2 de cadena ligera	KDSNRPT
220	PMX045 CDR3 de cadena ligera	CQVGDSGTKAVF
221	PMX046 Secuencia de ácido nucleico de la	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTTGTGAAACCTGA GGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGTCGCTGGCTTACCTTCAA TAGCTACGACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC

	región variable de cadena pesada	TGCAGTGGGTGCGATACATTACCAGTGATGGAAGGTTACAAGTT ACACAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATG CCAAGAACACGCTCTATCTGCAGATGAGCAGCCTGAGAACTGAG GACACAGCCGTGTATTACTGTGCGAGACATAGTAGCAGCTGGTAC AGGGGGAGGTTTGGTATGGACTTCTGGGGCCATGGCACCTCACT CTTCGTGTCCTCAG
222	PMX046 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPEGSLRLSCVVGFTFNSYDMSWVRQAPGKGL QWVAYITSDGRFTSYTDAVKGRFTISRDNKNTLYLQMSSLRTEDTA VYYCARHSSSWYRGRFGMDFWGHGTSLFVSS
223	PMX046 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCAAAAATGTGACCCTGAAG CAGCCGGCCACATCACCTGTGGGGGAGACAACATTGGAAGTAA AAGTGTTCACTGGTACCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTATACT GATTATCTATTATGATAGCAGCAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCCGGCGCCAACCTCGGGGAACACGCCACCCTGACCATCA GCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAGCAGTGCTAGTGTGTTCCGGCGGAGGCACCCATCTGA CCGTCTCTCG
224	PMX046 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSKNVTLKQPAHITCGDNIGSKSVHWYQQKLGPILIIY YDSSRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSSAS VFGGGTHLTVL
225	PMX046 CDR1 de cadena pesada	GFTFNSY
226	PMX046 CDR2 de cadena pesada	TSDGRF
227	PMX046 CDR3 de cadena pesada	CARHSSSWYRGRFGMDFW
228	PMX046 CDR1 de cadena ligera	GGDNIGSKSVH
229	PMX046 CDR2 de cadena ligera	YDSSRPT
230	PMX046 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSASVF
231	PMX047 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTGTCCTGTGTGGCCTCTGGATTATCTTCA GTAGCTACAGCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCTGAGAAGGGG CTGCAGTTGGTTCGAGGTATTAACAGCGCTGGAAGTAGCACGTAC TACACAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAC GCCAAGAACACAGTGATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCATTTATTACTGTGCAAAGCGTTGGGTTTTTGA CTTCTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
232	PMX047 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFIFSSYSMSWVRQAPEKGLQ LVAGINSAGSSTYYTDAVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRAEDTAIY YCAKRWWFDFWQGTLTVSS
233	PMX047 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	CATATTGTCATGACACAGACCCCACTGTCCCTGTCCGTCAGCCCT GGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGGCCAGTCAGAGCCTCCT GCTCAGTTATGGAACACCTATTTGTATTGGTTCCGACAGAAGCC AGGCCAGTCTCCACAGCGTTTGATCTATAAGGTCTCCAACAGAGA CCCTGGGGTCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGCGGGTCAGGGACA GATTTACCCCTGAGAATCAGCAGAGTGGAGGCTGATGATGCTGGA GTTTATTACTGCGGGCAAGGTATACAAGATCCGTTCACTTTTGGC CAAGGGACCAAACCTGGAGATCAAAC

234	PMX047 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	HIVMTQTPLSLSVSPGEPASISCKASQSLLLSYGNTYLYWFRQKPGQ SPQRLIYKVSNRDPGVPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEADDAGVYYCG QGIQDPFTFGQGTKLEIK
235	PMX047 CDR1 de cadena pesada	GFIFSSY
236	PMX047 CDR2 de cadena pesada	NSAGSS
237	PMX047 CDR3 de cadena pesada	CAKRWVDFW
238	PMX047 CDR1 de cadena ligera	KASQSLLLSYGNTYLY
239	PMX047 CDR2 de cadena ligera	KVSNRDP
240	PMX047 CDR3 de cadena ligera	CGQGIQDPFTF
241	PMX048 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA ATAACTACGAAATGTACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAAGGG CTGGAGTGGGTGCGAAGGATTTATGAGAGTGAACAACACATAT TCTGCAGAAGCTGATACGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAC GCCAAGAACATGGTTTTCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCCGTCTATTACTGTGCGAGTGCTAGTTCTAGTACTTGG CGTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA G
242	PMX048 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFNMYWVRQAPGKGL EWVARIYESGTTTYSAEADTGRFTISRDNAKMNMFVLMNSLRAEDTA VYYCASASSSTWRFDYWGGQGLTVTVSS
243	PMX048 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAATTGCCTTCCGTGAGTGTGACCCTGGGG CAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGGAGACAGCATTGGAAGAAA AAATGTTTACTGGTTCCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTACT GATTATCTATGATGATCGCAGCAGGCCGTCAGGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCAACTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATC AGCGGGGCCCTGGCCGAGGATGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAGCAGTACTGGTGTGTTCCGGCGGAGGCACCCATCTGA CCGTCCTCG
244	PMX048 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSVSVTLGQTARITCGGDSIGRKNVYWFQKLGQAPVLIY DDRSRPSGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSST GVFGGGTHLTVL
245	PMX048 CDR1 de cadena pesada	GFTFNMY
246	PMX048 CDR2 de cadena pesada	YESGTT
247	PMX048 CDR3 de cadena pesada	CASASSSTWRFDYW
248	PMX048 CDR1 de cadena ligera	GGDSIGRKNVY
249	PMX048 CDR2 de cadena ligera	DDRSRPS

250	PMX048 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSTGVF
251	PMX049 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTG GGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGCCTCTGGATTCACCTTCA ATAACTACGAAATGTACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGG CTGGAGTGGGTCGCAAGGATTTATGAGAGTGGAAGTACCACTTTT TCTGCAGAAGCTGTTACGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAC GCCAAGAACATGGTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGTGCTAGTTCTAGTTCTTG GCGTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCT CAG
252	PMX049 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFNMYWVRQAPGKGL EWVARIYESGSTTFSAEAVTGRFTISRDNAMVYLQMNSLRAEDTA VYYCASASSSSWRFDYWGGQTLVTSS
253	PMX049 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTGACCCTGGG GCAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGGAGACAGCATTGGGCGA AAAAATGTTTGCTGGTTCAGCAGAGGCTGGGCCAGGCCCTGA ACTGATTATCTATGATGATCGCAGCAGGCCGTCAGGGATCCCTGA GCGATTCTCCGGCGCCAACCTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCA TCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGATGAGGCTGACTATTACTGCCAG GTGTGGGACAGCAGTACTGGTGTGTTGGCGGAGGCACCCATCT GACCGTCCTCG
254	PMX049 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSVSVTLGQTARITCGGDSIGRKNVCWFQQRLGQAPELIY DDRSRPSGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSST GVFGGGTHLTVL
255	PMX049 CDR1 de cadena pesada	GFTFNYY
256	PMX049 CDR2 de cadena pesada	YESGST
257	PMX049 CDR3 de cadena pesada	CASASSSSWRFDYW
258	PMX049 CDR1 de cadena ligera	GGDSIGRKNVC
259	PMX049 CDR2 de cadena ligera	DDRSRPS
260	PMX049 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSTGVF
261	PMX050 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTTGTGAAACCTGA GGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGTCTCTGGCTTCACCTTCA TACTTACGACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG TGCAGTGGGTGCGATACATTACCAATGATGGAAGGATCACAATT ACACAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATG CCAAGAACACGCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAAGTGTG ACACAGGCGTGTATTATTGTGCGAGGCATAGTAGCAGCTGGTCCA GGGGGAGGTTTGGTTTGGACTACTGGGGCCATGGTACTTCAGTC TTCGTGTCTCAG
262	PMX050 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPEGSLRLSCVVSFQFTFTYDMSWVRQAPGKGLQ WVAYITNDGRITTYTDAVKGRFTISRDNAMNTLYLQMNSLRTVDTGVY YCARHSSSSWRGRFLDYWGHGTSVVFSS

263	PMX050 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGTTGCCATCCAAAAATGTGACCCTGAAG CAGCCGGCCACATCACCTGTGGGGGAGACAACATTGGAAGGAA AGGTGTTCACTGGTACCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTAT TGATTATCTATTATGATAGCAGCAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCAACTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATC AGCGGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAACAGTGCTAGTGTGTTTCGGCGGAGGCACCCATCTGA CCGTCCTCG
264	PMX050 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSKNVTLKQPAHITCGGDNIGRKGVHWYQQKLQGAPVLIY YDSSRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDNSAS VFGGGTHLTVL
265	PMX050 CDR1 de cadena pesada	GFTFTTY
266	PMX050 CDR2 de cadena pesada	TNDGRI
267	PMX050 CDR3 de cadena pesada	CARHSSWSRGRFGLDYW
268	PMX050 CDR1 de cadena ligera	GGDNIGRKGVH
269	PMX050 CDR2 de cadena ligera	YDSSRPT
270	PMX050 CDR3 de cadena ligera	CQVWDNSASVF
271	PMX051 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTACAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCGG GGGGGTCCCTGAGACTTTTCCTGTGTGGCCTCTGGATTCTCCTTCA ATACCTACCACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG CTTCACTGGGTGCGATTCAATTAACAGCGATGGGGGTGGCACAAGT TATGCAGACACTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACTAC GCCAAGAATACACTCTATCTTCAGATGAATAGTCTGAGAGCCGAA GACACGGCCGTTTATTATTGTGTGAGTGGATCTATATGGACTCATT TTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
272	PMX051 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFSFNTYHNMWVRQAPGKGL HWVAFINSDDGGTSYADTVKGRFTISRDAYKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCVSGSIWTHFDYWQGGLTVTVSS
273	PMX051 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTATGACCCTGAGG CAGACGGCCACATCACCTGTGGGGGAGACATCATTGGAAGTAA AAGTGTATTATTGGTACCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTACT GATTATTTATAGAGATACCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA GCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGTT TGGGACAGCAGTACTCAGGCTGTGTTTCGGCGGAGGCACCCATCT GACCGTCCTCG
274	PMX051 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSVSMTLRQTAHITCGGDIIGSKSVYQQKLQGAPVLIY RDTNRPTGIPERFSGASSNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSSTQ AVFGGGTHLTVL
275	PMX051 CDR1 de cadena pesada	GFSFNTY
276	PMX051 CDR2 de cadena pesada	NSDGGG
277	PMX051 CDR3 de cadena pesada	CVSGSIWTHFDYW

278	PMX051 CDR1 de cadena ligera	GGDIIGSKSVY
279	PMX051 CDR2 de cadena ligera	RDTNRPT
280	PMX051 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSTQAVF
281	PMX052 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTG CGGGGTCCCTGAGACTGTCCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA GTAGCTACAGCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCTGAGAAGGGG CTGCAGTTGGTTCGCAGGTATTAGCGCGCGGTGGAAGTCGCACATA CTACTCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAA CGCCAAGAACACAGTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCCATTTATTACTGTGCAAAGGATGGTGGCAGCTGG GCGGGATATAATTTTGACTIONTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCAC CGTCTCCTCAG
282	PMX052 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPAGSLRLSCVASGFTFSSYSMSWVRQAPEKGLQ LVAGISGGGSRITYSDAVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRAEDTAI YYCAKDGGSWAGYNFDYWGGQTLVTSS
283	PMX052 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	GATATTGTCATGACACAGACGCCACCGTCCCTGTCTGTCAGCCCT AGAGAGACGGCCTCCATCTCCTGCAAGGCCAGTCAGAGCCTCCT GCACAGTGATGGAAGCACCTATTTGGATTGGTACCTGCAAAAGCC AGGCCAGTCTCCACAGCTTCTGATATACTTGGGTTCCAACCGCTT CACTGGCGTGTGACAGAGTTTCACTGGCAGCGGGTCAGGGACAG AATTCACCCTGAGAATCAGCAGAGTGGAGGCTAACGATACTGGAG TTTATTACTGCGGGCAAGGTACACAGCTTCCTTATACTTTGCGCCA GGGAACCGAGCTGGAGATAAAAC
284	PMX052 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	DIVMTQTTPPSLSVSPRETASISCKASQSLLHSDGSTYLDWYLQKPGQ SPQLLIYLGSNRFTGVSDRFSGSGSGTEFTLRISRVEANDTGVYYCG QGTQLPYTFGQGTELEIK
285	PMX052 CDR1 de cadena pesada	GFTFSSY
286	PMX052 CDR2 de cadena pesada	SGGGSR
287	PMX052 CDR3 de cadena pesada	CAKDGGSWAGYNFDYW
288	PMX052 CDR1 de cadena ligera	KASQSLLHSDGSTYLD
289	PMX052 CDR2 de cadena ligera	LGSNRFT
290	PMX052 CDR3 de cadena ligera	CGQGTQLPYTF
291	PMX053 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTG CGGGGTCCCTAAGACTGTCCTGTGTGGCCTCTGGTTTCACCTTCA GTAGCTACAGCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCTGAGAAGGGG CTGCAGTTGGTTCGCAGGTATTAACAGCGCTGGAAGTAGCACATAC TACACAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATATCCAGAGACAAC GCCAAGAACACAGTGTATTTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCATTTATTACTGTGCAAAGCGTTGGGTTTTTGACTION CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG

292	PMX053 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPAGSLRLSCVASGFTFSSYSMSWVRQAPEKGLQ LVAGINSAGSSTYYTDAVKGRFTISRDNKNTVYLQMNSLRAEDTAIY YCAKRWWFDYWGGQGLTVTVSS
293	PMX053 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	GATATTGTCATGACACAGACCCCACTGTCCCTGTCCGTCAGCCCT GGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAAGGCCAGTCAGAGCCTCCC GCACAGTCTTGGGAACACCTATTTATACTGGTTCCGACAGAAGCC AGGCCAGTCTCCACAGCGTTTGATCTATAAGGTCTCCAACAGAGA CCCTGGGGTCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGCGGGTCAGGGACA GATTTACCCCTGAGAATCAGCAGAGTGGAGGCTGATGATGCTGGA ATTTATTACTGCGGGCAAGGTATACAAGATCCGTTCACTTTTGGCC AAGGGACCAAACCTGGAGATCAAAC
294	PMX053 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	DIVMTQTPLSLVSPGEPASISCKASQSLPHSLGNTYLYWFRQKPGQ SPQRLLYKVSNRDPGVPDRFSGSGSGTDFTLRISRVEADDAGIYYCG QGIQDPFTFGQGTKLEIK
295	PMX053 CDR1 de cadena pesada	GFTFSSY
296	PMX053 CDR2 de cadena pesada	NSAGSS
297	PMX053 CDR3 de cadena pesada	CAKRWWFDYW
298	PMX053 CDR1 de cadena ligera	KASQSLPHSLGNTYLY
299	PMX053 CDR2 de cadena ligera	KVSNRDP
300	PMX053 CDR3 de cadena ligera	CGQGIQDPFTF
301	PMX054 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTTGTAACCTGA GGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGTCTCTGGCTTACCTTCAG TAGCTACGACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGCAGTGGGTGCGATACATTAGCAGTGATGGAAGGAGCACAGGT TACACAGACGCTGTGAAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAAT GCCAAGAAAACGCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAAGTGAG GACACAGCCGTTTATTACTGTGCGAAGGAGACGCCTAGGTGGGG CTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
302	PMX054 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVHLVESGGDLVKPEGSLRLSCVVSFTFSSYDMSWVRQAPGKGL QWVAYISSDGRSTGYTDAVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRSEDTA VYYCAKETPRWGFYDYGQGLTVTVSS
303	PMX054 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTGACCCTGAGG CAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGGAGCCAGTATTGGAAGTAA AAATGTTTACTGGCACCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTTTACT GATTATCTATGATGATAGCAGCAGGCCGTGAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCCGGCGCCAACCTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA GCGGGGGCCCTGGCCGAAGATGAGGCTGACTATTACTGCCAGGTG TGGGACAGCAGTACTAGTGTGTTGCGCGGAGGCACCCATCTGAC CGTCCTCG
304	PMX054 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSVSVTLRQTARITCGGASIGSKNVYWHQKLGQAPLLIY DDSSRPSGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSSTS VFGGGTHLTVL
305	PMX054 CDR1 de cadena pesada	GFTFSSY

306	PMX054 CDR2 de cadena pesada	SSDGRS
307	PMX054 CDR3 de cadena pesada	CAKETPRWGFYD
308	PMX054 CDR1 de cadena ligera	GGASIGSKNVY
309	PMX054 CDR2 de cadena ligera	DDSSRPS
310	PMX054 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSTSVF
311	PMX055 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGAGGAGTCTGGGGGAGACCTTGTGAAACCTGA GGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGTCTCTGGCTTCACCCCTCAG TACCTTCGGCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGCAGTGGGTGCGATACATTAGCAGTGATGGAAGGAGCACAAGTT ACACAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATG CCAAGAACACGCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGCGAACTGACG ACACAGCCGTGTATTACTGTGTCCAGTTGGGCCGGGGATTTGTA TAGACTACTGGGGCCATGGCACCTCACTCTTCGTGTCCTCAG
312	PMX055 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLEESGGDLVKPEGSLRLSCVVSFGLSTFGMSWVRQAPGKGLQ WVAYISSDGRSTSYTDAVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRDDEAV YYCVQLGRGFGIDYWGHTSLFVSS
313	PMX055 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCAAAAATGTGACCCTGAGG CAGCCGGCCACATCCCCTGTGGGGGAGACAACATTGGAAGTAA AAGTGTTCAGTGTACCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTAC TGATTATCTATTATGATACCAGCAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCAACCTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATC AGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAGCAGTGCTGCTGTGTTCCGGCGAGGCACCCACCTGA CCGTCTCTG
314	PMX055 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSKNVTLRQPAHIPCGGDNIGSKSVHWYQQKLGQAPVLIY YDTSRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSSAA VFGGGTHLTVL
315	PMX055 CDR1 de cadena pesada	GFTLSTF
316	PMX055 CDR2 de cadena pesada	SSDGRS
317	PMX055 CDR3 de cadena pesada	CVQLGRGFGIDY
318	PMX055 CDR1 de cadena ligera	GGDNIGSKSVH
319	PMX055 CDR2 de cadena ligera	YDTSRPT
320	PMX055 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSAAVF
321	PMX056 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTTGTGAAACCTGA GGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGTCTCTGGCTTCACCTTGAG TAGCTACGGCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAGGGGG CTGCAGTGGGTGCGATACATTAGCAGTGATGGAAGGAGCACAAG TTACACAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAA TGCCAAGAACACGCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAAGTGA

		GGACACAGCCGTGTATTACTGTGTCCAGTTGGGCCGGGGCTTTG GCATGGACTATTGGGGCCATGGCACCTCACTCTTCGTGTCTCAG
322	PMX056 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPEGSLRLSCVVSQFTLSSYGMSWVRQAPGRGL QWVAYISSDGRSTSYTDAVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRSEDTA VYYCVQLGRGFGMDYWGHGTSLVSS
323	PMX056 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCAAAAATGTGACCCTGAAG CAGCCGGCCACATCACCTGTGGGGGAGACAACATTGGAAGTAA AAGCGTTCCTGTTACCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTAG TGATTATCTATTATGATAGTACCAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCAACTCGGGGAACACGCCACCCTGACCATC AGCGGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAGCAGTGCTGTGTTCGGCGGAGGCACCCACCTGA CCGTCCTCG
324	PMX056 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSKNVTLKQPAHITCGGDNIGSKSVHWYQQKLGQAPVVIY YDSTRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSSAA VFGGGTHLTVL
325	PMX056 CDR1 de cadena pesada	GFTLSSY
326	PMX056 CDR2 de cadena pesada	SSDGRS
327	PMX056 CDR3 de cadena pesada	CVQLGRGFGMDYW
328	PMX056 CDR1 de cadena ligera	GGDNIGSKSVH
329	PMX056 CDR2 de cadena ligera	YDSTRPT
330	PMX056 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSAAVF
331	PMX057 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTTGTGAAACCTGA GGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGTCTCTGGCTTACCTTCAA TAACTACGGCATGAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGC TGCAGTGGGTGCGATACATTAGTATTGATGGAAGGAGCACAAGTT ACACAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATG CCAAGAACACGCTGTATCTGCATATAAACAGCCTGAGAACTGAGG ACACAGCCGTGTATTACTGTACGAAGTTGGGGAGGGGGTTCACTT TTGGTTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACTGTCTCCTCAG
332	PMX057 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPEGSLRLSCVVSQFTFNNGMSWVRQAPGKGL QWVAYISIDGRSTSYTDAVKGRFTISRDNKNTLYLHINSRLRTEDTAV YYCTKLGRGFTFGYWQGGLTVTVSS
333	PMX057 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCAAAAATGTGACCCTGAAG CAGCCGGCCACATCACCTGTGGGGGAGACAACATTGGAAGTAA AAGTGTTCACTGGTACCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGCAC TGATTATCTATTATGATAGCAGCAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCAACTCGGGGAACACGCCACCCTGACCATC AGCGGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAGCAGTGTTAGTGTGTTCGGCGGAGGCACCCATCTGA CCGTCCTCG
334	PMX057 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSKNVTLKQPAHITCGGDNIGSKSVHWYQQKLGQAPALIIY YDSSRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSSVS VFGGGTHLTVL

335	PMX057 CDR1 de cadena pesada	GFTFNNY
336	PMX057 CDR2 de cadena pesada	SIDGRS
337	PMX057 CDR3 de cadena pesada	CTKLGRGFTFGYW
338	PMX057 CDR1 de cadena ligera	GGDNIGSKSVH
339	PMX057 CDR2 de cadena ligera	YDSSRPT
340	PMX057 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSVSF
341	PMX058 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTTGTGAAACCTGA GGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGTCTCTGACTTCACCTTCGG TAGCTACGGCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG CTGCAGTGGGTGCGATACATTAGCAGTGATGGAAGGAGCACAAG TTACACAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAA TGCCAAGAACACGCTACATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAACTGA GGACACAGCCGTGTATTACTGTGCGAAGTTGGGGAGGGGGTTTG CTTTTGGTTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACTGTCTCCTCAG
342	PMX058 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPEGLRLSCVVSDFTFGSYGMSWVRQAPGKGL QWVAYISSDGRSTSYTDAVKGRFTISRDNAKNTLHLQMNSLRTE DTA VYYCAKLGRGFAFGYWQQGLTVTVSS
343	PMX058 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCAAAAATGTGACCCTGAAG CAGCCGGCCACATCACCTGTGGGGGAGACAACATTGGAAGTAA AAGTGTTCACTGGTACCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTAC TGATTATCTATTATGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCAACTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATC AGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAGCAGTGCTAGTGTGTTCCGGCGGAGGCACCCATCTGA CCGTCCTCG
344	PMX058 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSKNVTLKQPAHITCGDNIGSKSVHWYQQKLQAPVLIY YDSNRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSSAS VFGGGTHLTVL
345	PMX058 CDR1 de cadena pesada	DFTFGSY
346	PMX058 CDR2 de cadena pesada	SSDGRS
347	PMX058 CDR3 de cadena pesada	CAKLGRGFAFGYW
348	PMX058 CDR1 de cadena ligera	GGDNIGSKSVH
349	PMX058 CDR2 de cadena ligera	YDSNRPT
350	PMX058 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSASVF
351	PMX059 Secuencia de ácido nucleico de la	GAGGTTACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTTGTGAAACCTGA GGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGTCTCTGGCTTCACCTTCAG TAATACTACGTCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGCAGTGGGTGCGATTATTAGCGGTGATGGAAGGAGCACAACCT

	región variable de cadena pesada	ACACAGACGCTGTGAAGAGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATG CCAAGAACACGCTGTATCTGCAGATGAGCAGCCTGAGAACTGAG GACACAGCCATATACTTCTGTGCGAAGGAGAAATATAGTAGCGGC TGGTCTTTTGAGTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTC CTCAG
352	PMX059 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVHLVESGGDLVKPEGSLRLSCVVSQFTFSNYVMNWVRQAPGKGL QWVAFISGDGRSTTYTDAVKSRFTISRDNKNTLYLQMSSLRTEDTAI YFCAKEYSSGWSFEYWGGQTLTVSS
353	PMX059 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCAAAAATGTGACCCTGAAG CAGCCGCCCCACATCACCTGTGGGGGAGACAACATTGGAAGTAA AAGTGTTCACTGGTACCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTATT GATTATCTATTATGACAGCAGCAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCCGGCGCCAACTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA GCGGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAGCAGTGCTAGTGTGTTCCGGCGGAGGCACCCATCTGA CCGTCCTCG
354	PMX059 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSKNVTLKQPAHITCGGDNIGSKSVHWYQQKLGGAPVLIY YDSSRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYQCQVWDSSAS VFGGGTHLTVL
355	PMX059 CDR1 de cadena pesada	GFTFSNY
356	PMX059 CDR2 de cadena pesada	SGDGRS
357	PMX059 CDR3 de cadena pesada	CAKEYSSGWSFEYW
358	PMX059 CDR1 de cadena ligera	GGDNIGSKSVH
359	PMX059 CDR2 de cadena ligera	YDSSRPT
360	PMX059 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSASVF
361	PMX060 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGATGAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA GTAGCTTCCCCATGAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG CTTCAGTGGGTGCGATACATTACAGTGGTGGAAAGTAGCACAAGC TATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAC GCCAAGAATACGCTGTATCTTCAGATGAACAGCCTGCGAGCCGAG GACACGGCCATATATTACTGTGCGCGTACCTTCCCTACGGTAGCT GCTGACAACTGGTTCTACTACTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCAC TGTGTCCTCAG
362	PMX060 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLMKPGGSLRLSCVASGFTFSSFPMSWVRQAPGKGL QWVAYIHSGGSSTSYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTA IYYCARTFPTVAADNWFYYWGQTLTVSS
363	PMX060 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCAAAAATGTGACCCTGAAG CAGGCGGCCACATCACCTGTGGGGGAGACAACATTGGAAGTAA AAGTGTTCACTGGTACCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTAC TGATTATCTATTATGATAGCAGCAGGCCGACAGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCAACTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATC AGCGGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAGCAGTGCTAAGTGGGTATTCGGTGAAGGGACCCAGC TGACCGTCCTCG

364	PMX060 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSKNVTLKQAAHITCGGDNIGSKSVHWYQQKLGGQAPVLIY YDSSRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSSAK WVFGEGTQLTVL
365	PMX060 CDR1 de cadena pesada	GFTFSSF
366	PMX060 CDR2 de cadena pesada	HSGGSS
367	PMX060 CDR3 de cadena pesada	CARTFPTVAADNWFYYW
368	PMX060 CDR1 de cadena ligera	GGDNIGSKSVH
369	PMX060 CDR2 de cadena ligera	YDSSRPT
370	PMX060 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSAKWVF
371	PMX061 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGGCCTCTGGATTCACCTTCA GTAGTTTCCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG CTTCAGTGGGTGCGATACATTAAACAGTGGTGAAGTAGCACAAGT TATGCAGACGTTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAC GCCAAGAACACGCTGTATCTTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAC GACACGGCCGTATATTACTGTGCGCGTACCTCCCTACGGTAGCT ACTGACAACTGTTCTACTACTGGGGCCAAGGGACCCTGGTCACT GTGTCCTCAG
372	PMX061 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSFPMSWVRQAPGKGL QWVAYINSGGSSTSYADVVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRADDTA VYYCARTFPTVATDNWFYYWGQGLTVTVSS
373	PMX061 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCAAAAATGTGACCCTGAAG CAGGCGGCCACATCACCTGTGGGGGAGACAACATTGGAAGTAA AAGTGTTCACTGGTACCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTAC TGATTATCTATTATGATAGCAGCAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCAACTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATC AGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAGCAGTGCTAAGTGGGTATTCGGTGAAGGGACCCAGC TGACCGTCCTCG
374	PMX061 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSKNVTLKQAAHITCGGDNIGSKSVHWYQQKLGGQAPVLIY YDSSRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSSAK WVFGEGTQLTVL
375	PMX061 CDR1 de cadena pesada	GFTFSSF
376	PMX061 CDR2 de cadena pesada	NSGGSS
377	PMX061 CDR3 de cadena pesada	CARTFPTVATDNWFYYW
378	PMX061 CDR1 de cadena ligera	GGDNIGSKSVH
379	PMX061 CDR2 de cadena ligera	YDSSRPT

380	PMX061 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSAKWVF
381	PMX062 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTTGTGAAACCTGA GGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGTCTCTGGCTTCACCTTCAG TAGTTATGACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGCAGTGGGTGCGCATACATTAGCTTTGATGGAAGGAGCACAAATT ACACAGACGTTGTGAAGGGCCGATTACCATTCTCCAGAGACAATG CCAAGACCACGCTGTATCTGCAGATGAACACCCTGAGAATTGAGG ACACAGCCGTGTATTACTGTGCGAAGTTAAGTTCTAGTGGTTGGA GTATGGACTATTGGGGCCATGGCACCTCACTCTTCGTGTCTCAG
382	PMX062 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPEGSLRLSCVVSQFTFSSYDMSWVRQAPGKGL QWVAYISFDGRSTSYTDVVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNTRLIEDTAV YYCAKLSSSGWSMDYWGHGTSLVSS
383	PMX062 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCAAAAATGTGACCCTGAAG CAGCCGGCCACATCACCTGTGGGGGAGACAACATTGGAAGTAA AAGTGTTCACTGGTACCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTAC TGATTATCTATTATGATAGCAGCAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCAACTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATC AGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAGCAGTGCTAGTGTGTTCCGGCGGAGGCACCCATCTGA CCGTCTCTCG
384	PMX062 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSKNVTLKQPAHITCGGDNIGSKSVHWYQQKLGQAPVLIY YDSSRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSSAS VFGGGTHLTVL
385	PMX062 CDR1 de cadena pesada	GFTFSSY
386	PMX062 CDR2 de cadena pesada	SFDGRS
387	PMX062 CDR3 de cadena pesada	CAKLSSSGWSMDYW
388	PMX062 CDR1 de cadena ligera	GGDNIGSKSVH
389	PMX062 CDR2 de cadena ligera	YDSSRPT
390	PMX062 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSASVF
391	PMX063 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTACAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAGGCCTG GGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA ATAATTACCACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCTGGGAAGGGG CTTCAGTGGGTGCGATTACATTAACAGTGGTGAAAGTGGTACAACC TTTGCAGACGTTGTGAGGGGCCGATTACCATTCTCCAGAGACTAC GCCAAAAACGCCCTGTATCTTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCCGTATATTATTGTGCGAGTGGATCTATATGGACTCAT TTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
392	PMX063 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVRPGGSLRLSCVASGFTFNHYHMSWVRQAPGKGL QWVAFINSGSGTTFADVVRGRFTISRDAYKNALYLQMNSLRAEDTA VYYCASGSIWTHFDYWQGTLTVSS
393	PMX063 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTTTGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTGACCCTGAGG CAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGGAGACATCATTGGAAGTAA AAATGTTTACTGGTACCAGCAGAGGCTGGGCCAGGCCCTGTATT GATTATCTATAGAGATAACAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA

		GCGGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAACAGTAATAAGGCTATGTTTCGGCGGAGGCACCCATC TGACCGTCCTCG
394	PMX063 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SFVLTQLPSVSVTLRQTARITCGGDIIGSKNVYWYQQRLGQAPVLIYR DNNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDNSNKA MFGGGTHLTVL
395	PMX063 CDR1 de cadena pesada	GFTFNNY
396	PMX063 CDR2 de cadena pesada	NSGGSG
397	PMX063 CDR3 de cadena pesada	CASGSIWTHFDYW
398	PMX063 CDR1 de cadena ligera	GGDIIGSKNVY
399	PMX063 CDR2 de cadena ligera	RDNNRPT
400	PMX063 CDR3 de cadena ligera	CQVWDNSNKAMF
401	PMX064 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA GTAGTTATCACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG CTTCAGTGGGTGCGATATATTACAGTGGTGGGATTACCACAAGC TATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAC GCCAAGAACACGCTGTATCTTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGTGATCTGGTTCTAATATT AGGGGGGGCTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC TCCTCAG
402	PMX064 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMSWVRQAPGKGL QWVAYITSGGITSYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCASDLVLILGGADYWGGQGLTVTVSS
403	PMX064 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCATCCGTGAATGTGACCCTGAGT GAGACGGCCACATCACCTGTGGGGGAGACAGCATTGGAAGGAA ATATGTTCAATGGATCCAGCAGAATCCAGGCCAGGCCCCCGTGGT GATTATCTATAAAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG CTTCTCTGGCGCCAACTCAGGGAACACGGCTACCCTGACCATCA GTGGGGCCCTGGCCGAAGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGTG GGGACAGTGGTACTAAGGCTGTGTTCCGGCGAGGCACCCACCT GACCGTCCTCG
404	PMX064 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYELTQPPSVNVTLSEAHITCGGDSIGRKYVQWIQQNPQAPVVIY KDSNRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVGDSTK AVFGGGTHLTVL
405	PMX064 CDR1 de cadena pesada	GFTFSSY
406	PMX064 CDR2 de cadena pesada	TSGGIT
407	PMX064 CDR3 de cadena pesada	CASDLVLILGGADYW
408	PMX064 CDR1 de cadena ligera	GGDSIGRKYVQ

409	PMX064 CDR2 de cadena ligera	KDSNRPT
410	PMX064 CDR3 de cadena ligera	CQVGDSGTKAVF
411	PMX065 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGCCTCTGGATTACACTTCA ATAACTACGAAATGTACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAAGGG CTGGAGTGGGTGCGAAGGATTTATGAGAGTGGAAGTACCACTTTT TCTGCAGAAGCTGTTACGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAC GCCAAGAACATGGTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTGATTACTGTGCGAGTGCTAGTTCTAGTTCTTG GCGTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCT CAG
412	PMX065 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFNNYEMYWVRQAPGKGL EWVARIYESGSTTFSAEAVTGRFTISRDNAMVYLQMNSLRAEDTA VYYCASASSSSWRFDYWGQGLTVTVSS
413	PMX065 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTGACCCTGGG GCAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGGAGACAGCATTGGGCGA AAAAATGTTTGCTGGTTCAGCAGAGGCTGGGCCAGGCCCTGA ACTGATTATCTATGATGATCGCAGCAGGCCGTGAGGATCCCTGA GCGATTCTCCGGCGCCAACTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCA TCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGATGAGGCTGACTATTACTGCCAG GTGTGGGACAGCAGTACTGGTGTGTTCCGGCGAGGCACCCATCT GACCGTCCTCG
414	PMX065 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSVSVTLGQTARITCGGDSIGRKNVCWFQQRLGQAPELIY DDRSRPSGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSST GVFGGGTHLTVL
415	PMX065 CDR1 de cadena pesada	GFTFNNY
416	PMX065 CDR2 de cadena pesada	YESGST
417	PMX065 CDR3 de cadena pesada	CASASSSSWRFDYW
418	PMX065 CDR1 de cadena ligera	GGDSIGRKNVC
419	PMX065 CDR2 de cadena ligera	DDRSRPS
420	PMX065 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSTGVF
421	PMX082 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGGCCTCTGGATTACACTTCA GTAGCCACCACATGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGG GCTTCAGTGGGTGCGATATATTGTCAGTGGTGGAATAACACTAA CTATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACA ACGCCAAGAACACGCTGTATCTTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCG AGGACACGGCCGTGATTACTGTGCGAGTGATCTAGTTCTAGCAG TTGGGGCTCCTTTCTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTC TCCTCAG
422	PMX082 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSHMTWVRQAPGKGL QWVAYIVSGGTNTNYADAVKGRFTISRDNAMNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCASDLVLAVGAPFYWGQGLTVTVSS

423	PMX082 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCATCCGTGAATGTGACCCTGAGG GAGACGGCCACATCACCTGTGGGGGAGACAGCATTGGAAGAAA ATATGTTCAATGGATCCAGCAGAATCCAGGCCAGGCCCCCGTGGT AATTATCTATAAAGACATCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAACTCAGGGAACACGGCTACCCTGACCATCAG TGGGGCCCTGGCCGAAGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGTGG GGGACAGTGGTACTAAGGCGGTATTCGGTGAAGGGACCCAGCTG ACCGTCCTCG
424	PMX082 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYELTQPPSVNVTLRETAHITCGGDSIGRKYVQWIIQNPQGAPVVIY KDINRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVGDSGTK AVFGEGTQLTVL
425	PMX082 CDR1 de cadena pesada	GFTFSSH
426	PMX082 CDR2 de cadena pesada	VSGGTN
427	PMX082 CDR3 de cadena pesada	CASDLVLAVGAPFYW
428	PMX082 CDR1 de cadena ligera	GGDSIGRKYVQ
429	PMX082 CDR2 de cadena ligera	KDINRPT
430	PMX082 CDR3 de cadena ligera	CQVGDSGTKAVF
431	PMX083 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAACTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA GAACCTACCACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG CTTCAGTGGGTTCGCATACATTACCCGTGATGGAATTAGCACAAAC TATACAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCCTCTCCAGAGACAAC GCCAAGAACACTCTGTTTCTTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAT GACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGTGATCTAGTTCTAGTACTT GGGGCTCCTTTCTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTC CTCAG
432	PMX083 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFRITYHMSWVRQAPGKGL QWVAYITRDGISTTYTDAVKGRFTISRDNKNTLFLQMNSLRADDTAV YYCASDLVLVLGAPFYWGQGLTVTVSS
433	PMX083 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGAGCTGACTCAGCCACCATCCGTGAATGTGACCCTGGGG GAGACGGCCACATCACCTGTGGGGGAGACAGCATTGGAAGAAA ATATGTTCAATGGATCCAGCAGAATCCAGGCCAGGCCCCCGTGGT GATTATCTATAAAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAACTCAGGGAACACGGCTACCCTGACCATCAG TGGGGCCCTGGCCGAAGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGTGG GGGACAGTGGTACTAAGGCGGTATTCGGTGAAGGGACCCAGCTG ACCGTCCTCG
434	PMX083 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYELTQPPSVNVTLGETAHITCGGDSIGRKYVQWIIQNPQGAPVVIY KDSNRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVGDSGTK AVFGEGTQLTVL
435	PMX083 CDR1 de cadena pesada	GFTFRITY
436	PMX083 CDR2 de cadena pesada	TRDGIS

437	PMX083 CDR3 de cadena pesada	CASDLVLVLGAPFYW
438	PMX083 CDR1 de cadena ligera	GGDSIGRKYVQ
439	PMX083 CDR2 de cadena ligera	KDSNRPT
440	PMX083 CDR3 de cadena ligera	CQVGDSGTKAVF
441	PMX084 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTTGTGAAACCTGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGTCTCTGGCTTCACTTTTCAGTAATTACGACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGCAGTGGGTGCGATTCATTAGCAATGATGGGAGGATCACAGGTTACACAGACGCTGTGGAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACACGCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAACTGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTGCGAAGGAGACTAGTCGTTGGGGTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
442	PMX084 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPEGSLRLSCVVSQFTFSNYDMSWVRQAPGKGLQWVAFISNDGRITGYTDAVEGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRTEDEVYYCAKETSRWGFQDYWGQGLTVTVSS
443	PMX084 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTGACCCTGAGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGGAGACAGCATTGGAAGTAAAAATGTTTACTGGCACCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCCGTGTACTGATTATCTATGATGATAGCAGCAGGCCGTGAGGATCCCTGAGCGATTCTCCGGCGCCAATTCCGGGAATACGGCCACCCTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGATGAGGCTGACTATTACTGTGAGGTGTGGGACAGTAGTACTAGTGTGTTCCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCTCG
444	PMX084 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSVSVTLRQTARITCGGDSIGSKNVYWHQQKLGQAPVLIYDDSSRPSGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSSTSVFGGGTHLTVL
445	PMX084 CDR1 de cadena pesada	GFTFSNY
446	PMX084 CDR2 de cadena pesada	SNDGRI
447	PMX084 CDR3 de cadena pesada	CAKETSRWGFQDYW
448	PMX084 CDR1 de cadena ligera	GGDSIGSKNVY
449	PMX084 CDR2 de cadena ligera	DDSSRPS
450	PMX084 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSTSVF
451	PMX085 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTAAAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTTGTGAAACCTGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGTCTCTGGCTTCACTTTAGTAGGTACGGCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGCAGTGGGTGCGTACATTAGCAGTGATGGAAGGAGCTCAAGTTACACAGACGCTGTGCAGGGCCGATTACCATCTCCAGCGACAA TGCCAAGAACACGCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGACAACCTGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTGCGAAGTTGGGGCGCGGATTTAATTTAACTTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG

452	PMX085 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVKLVESGGDLVKPEGSLRLSCVVS GFTFSRYGMSWVRQAPGKGL QWVAYISSDGRSSSYTDAVQGRFTISSDNAKNTLYLQMNSLT TEDTA VYYCAKLGRGFNFNFWGQGLTVTVSS
453	PMX085 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCAAAAATGTGACCCTGAAG CAGCCGGCCCCACATCACCTGTGGGGGAGACAACATTGGAAGTAA AAGTGTTCACTGGTACCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTAC TGATTATCTATTATGATAGCAGCAGGCCGACAGGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCAACTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATC AGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAGCAGTGCTAGTGTGTTCCGGCGGAGGCACCCATCTGA CCGTCCTCG
454	PMX085 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSKNVTLKQPAHITCGGDNIGSKSVHWYQQKLGPVLIY YDSSRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSSAS VFGGGTHLTVL
455	PMX085 CDR1 de cadena pesada	GFTFSRY
456	PMX085 CDR2 de cadena pesada	SSDGRS
457	PMX085 CDR3 de cadena pesada	CAKLGRGFNFNFW
458	PMX085 CDR1 de cadena ligera	GGDNIGSKSVH
459	PMX085 CDR2 de cadena ligera	YDSSRPT
460	PMX085 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSASVF
461	PMX086 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA GTAGCTACCACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGA CTTCAGTGGGTGCGATTACATTAACAGTGCTGAAAGTAGCACAACC TATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAC GCCAAGAACACGCTGTATCTTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTATATTACTGTGCGGGTGGATATATATGGACCCA TTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
462	PMX086 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSRYHMSWVRQAPGKGL QWVAFINSAESSTTYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAGGYIWFHFDYWGQGLTVTVSS
463	PMX086 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTGACCCTGAGG CAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGGAGACATCATTGGAAGTAA AAGTGTTTACTGGTACCAGCAGAATCTGGGCCAGGCCCTGTACT GATTATCTATAGAGATACCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA GCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAGCAGTACTAGTGTGTTCCGGCGGAGGCACCCATCTGA CCGTCCTCG
464	PMX086 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSVSVTLRQTARITCGGDIIGSKSVYWYQQNLGPVLIYR DTNRPTGIPERFSGASSNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSSTSV FGGGTHLTVL
465	PMX086 CDR1 de cadena pesada	GFTFSSY

466	PMX086 CDR2 de cadena pesada	NSAESS
467	PMX086 CDR3 de cadena pesada	CAGGYIWFHDYW
468	PMX086 CDR1 de cadena ligera	GGDIIGSKSVY
469	PMX086 CDR2 de cadena ligera	RDTNRPT
470	PMX086 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSTSVF
471	PMX087 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA GTAACCTACCACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG CTTCAGTGGGTTCGATTATTAACAGTGGTGGAAAGTGGCACAAGC TATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACTAC GCCAAGAGCACGCTATATCTTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTCTATTACTGTGCGAGTGGATATATATGGACCCA TTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
472	PMX087 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVHLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSNYHMSWVRQAPGKGL QWVAFINSGSGTSYADAVKGRFTISRDIYAKSTLYLQMNSLRAEDTA VYYCASGYIWFHDYWQGGLTVTVSS
473	PMX087 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTGACCCTGAGG CAGACGGCCCCGCATCACCTGTGGGGGAGACATCATTGGAAGTAA AAATGTTTACTGGTACCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCCCTATACT GATTATCTATAGAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA GCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAGCAGTACTAGTGTGTTGCGCGGAGGCACCCATCTGA CCGTCTCTCG
474	PMX087 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSVSVTLRQTARITCGGDIIGSKNVYWYQQKLQAPILIIYR DSNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSSTSV FGGGTHLTVL
475	PMX087 CDR1 de cadena pesada	GFTFSNY
476	PMX087 CDR2 de cadena pesada	NSGGSG
477	PMX087 CDR3 de cadena pesada	CASGYIWFHDYW
478	PMX087 CDR1 de cadena ligera	GGDIIGSKNVY
479	PMX087 CDR2 de cadena ligera	RDSNRPT
480	PMX087 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSTSVF
481	PMX088 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA ATACCTACCACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG CTTCACTGGGTTCGATTATTAACAGCGGTGGGACTGGCACAGG CTATTCAGACACTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACTA CGCCAAGAATACTACTATCTTCAGATGAATAGTCTGAGAGCCGA

		AGACACGGCCGTTTATTATTGTGTGAGTGGATCTATATGGACTCAT TTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
482	PMX088 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFNTYHMNVWRQAPGKGL HWVAFINSGGTGTGYSDTVKGRFTISRDYAKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCVSGSIWTHFDYWQGGLTVTVSS
483	PMX088 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTATGACCCTGAGG CAGACGGCCACATCACCTGTGGGGGAGACATCATTGGAAGTAA AAGTGTCTTACTGGTACCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTACT GATTATTTATAGAGATACCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA GCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGTT TGGGACAGCAATACTCAGGCTGTGTTCCGGCGAGGCACCCATCT GACCGTCCTCG
484	PMX088 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSVSMTLRQTAHITCGGDIIGSKSVYWYQQKLGQAPVLIY RDTNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSNTQ AVFGGGTHLTVL
485	PMX088 CDR1 de cadena pesada	GFTFNTY
486	PMX088 CDR2 de cadena pesada	NSGGTG
487	PMX088 CDR3 de cadena pesada	CVSGSIWTHFDYW
488	PMX088 CDR1 de cadena ligera	GGDIIGSKSVY
489	PMX088 CDR2 de cadena ligera	RDTNRPT
490	PMX088 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSNTQAVF
491	PMX089 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTG GGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA ATAACTTCCACATGAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG CTTCAGTGGGTGCGATTATTAACAGTGATGGAGGTAATAGAAAC TATGCAGACGTTGTGAAGGGCCGAGTCACCATCTCCAGAGACTAC GCCAAGAATACGCTGTATCTTCAGATAAACAGTCTGAGAGCCGAG GACACGGCCGTGTATTACTGTGCGGGTGGATCTATATGGACTCAC TTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
492	PMX089 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFNNFHMNVWRQAPGKGL QWVAFINSDGGNRNYADVVKGRVTISRDYAKNTLYLQINSLRAEDTA VYYCAGGSIWTHFDYWQGGLTVTVSS
493	PMX089 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGTTGACACAGCTGCCATCCATGAGTGTGACCCTGAGG CAGACGGCCCGCATCACCTGTGAGGGAGACATCATTGCAAGTAA AAGAATTTACTGGTACCAACAGAAGCTGGGCCAGGTCCCTGTACT GCTTATCTATGCTGATAGCAGCAGGCCGTGAGGGATCCCTGAACG ATTCTCCGGCGCCAGCTCGGGGAACACAGCCACCCTGACCATCA GCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAACAATGCTAATAGTGTGTTCCGGCGGAGGCACCCATCT GACCGTCCTCG
494	PMX089 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSMSVTLRQTARITCEGDIASKRIYWYQQKLGQVPVLLIYA DSSRPSGIPERFSGASSGNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDNNANS VFGGGTHLTVL

495	PMX089 CDR1 de cadena pesada	GFTFNNF
496	PMX089 CDR2 de cadena pesada	NSDGGN
497	PMX089 CDR3 de cadena pesada	CAGGSIWTHFDYW
498	PMX089 CDR1 de cadena ligera	EGDIIASKRIY
499	PMX089 CDR2 de cadena ligera	ADSSRPS
500	PMX089 CDR3 de cadena ligera	CQVWDNNANSVF
501	PMX090 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTACAGTTGGTGAATCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTGG GGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCAA TACCTACCACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGAC TTCACTGGGTGCGATTCATTAACAGCGGTGGAGGTGGCACAAGCT ATGCAGACACTGTGCAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACTACG CCAAGAACGCACTCTATCTTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCCGTTTATTACTGTGCGAGTGGATCTATATGGACTCATT TGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
502	PMX090 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFNTYHMNVWRQAPGKGL HWVAFINSGGGTSYADTVQGRFTISRDIYAKNALYQMNSLRAEDT AVYYCASGSIWTHFDYWGGQTLTVSS
503	PMX090 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATTCATGCGTGTGACCCTGAGT CAGACGGCCCGCATCACCTGTGAGGGAGACAACATTGGAAGTAA AAGAGTTTTCTGGTACCAGCAGAAGCCGGGCCAGGTCCCTGTAG TGATTATTCATGATGATAGCAGCAGGCCGTGAGGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCAATTCGGGGAACACAGCCACCCTGACCATC AGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGCCTATTACTGCCAGGT GTGGGACAGCAGTACTAATAGTGTGTTTCGGCGGGGGCACCCATC TGACCGTCTCTCG
504	PMX090 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPFRVTLSTQARITCEGDNIGSKRVFWYQKPGQVPVVIH DDSSRPSGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEAAYYCQVWDSSTN SVFGGGTHLTVL
505	PMX090 CDR1 de cadena pesada	GFTFNTY
506	PMX090 CDR2 de cadena pesada	NSGGGG
507	PMX090 CDR3 de cadena pesada	CASGSIWTHFDYW
508	PMX090 CDR1 de cadena ligera	EGDNIGSKRVF
509	PMX090 CDR2 de cadena ligera	DDSSRPS
510	PMX090 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSTNSVF
511	PMX091 Secuencia de ácido nucleico de la	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAGGCCTG GGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA GTAACCTACCACATGAATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG CTTCAGTGGGTGCGATTCATTAACAGTGGTGGAGGTGGCACATCC

	región variable de cadena pesada	TATGCAGACGTTGTGAGGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACTACGCCAAAAACACATTGTATCTTCAGATGAACAGCCTGAGCGCCGAGGACACGCGCGTATATTACTGTGCGAGTGGATCTATATGGACTCATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
512	PMX091 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVRPGGSLRLSCVASGFTFSNYHMNWVRQAPGKGLQWVAFINSGGGTSYADVVRGRFTISRDYAKNTLYLQMNSLSAEDTAVYYCASGSIWTHFDYWGGQTLVTVSS
513	PMX091 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGACATCCATGAGTGTGACCCTGAGGCAGGCGGCCCGCTTCACCTGTGAGAGAGACACCATTGGAAGTAAAGAGTTTACTGGTACCAGCAGAGGCTGGGCCAGGTCCTGTCCTGATTATCTATGATTATAACATCAGGCCGTGAGGGATCCCTGAGCGACTCTCCGGCGCCTATTCGGGGAACACAGCCGCCCTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTTCTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTGCTAATAGTGTGTTGCGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCTCG
514	PMX091 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLTSMSTLRLQAARFTCERDTIGSKRVYWYQQRLGQVPVLIYDYNIRPSGIPERLSGAYSGNTAALTISGALAEDEADYFCQVWDSSANSVFGGGTHLTVL
515	PMX091 CDR1 de cadena pesada	GFTFSNY
516	PMX091 CDR2 de cadena pesada	NSGGGG
517	PMX091 CDR3 de cadena pesada	CASGSIWTHFDYW
518	PMX091 CDR1 de cadena ligera	ERDTIGSKRVY
519	PMX091 CDR2 de cadena ligera	DYNIRPS
520	PMX091 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSANSVF
521	PMX092 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCGGGGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCAATAACCTCCACATGAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTTCAGTGGGTGCGATTACATTAACAGTGATGGACGTAATAGAACTATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGAGTCACCATCTCCAGAGACTACGCCAAGAATACGCTGTATCTTCAGATAAACAGTCTGAGAGCCGAGACACGGCCGTGTATTACTGTACGGGTGGATCTATATGGACTCCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
522	PMX092 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFNNLHMSWVRQAPGKGLQWVAFINSDGRNRNYADAVKGRVTISRDYAKNTLYLQINSLRAEDTAVYYCTGSGSIWTHFDYWGGQTLVTVSS
523	PMX092 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGTTGACACAGCTGCCATCCATGAGTGTGACCCTGAGGCAGACGCGCCGCATCACCTGTGAGGGAGACATCATTGCAAGTAAAGAGTTTACTGGTACCAACAGAAGCTGGGCCAGGTCCCTGTACTGTTTATCTATGCTGATAACAGCAGGCCGTGAGGGATCCCTGAACGATTCTCCGGCGCCAGCTCGGGGAACACAGCCACCCTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAATGCTAATAGTGTGTTGCGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCCTCG

524	PMX092 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSMSVTLRQTARITCEGDIIASKRVYWYQQKLGQVPVLFYIY ADNSRPSGIPERFSGASSGNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSNAN SVFGGGTHLTVL
525	PMX092 CDR1 de cadena pesada	GFTFNNL
526	PMX092 CDR2 de cadena pesada	NSDGRN
527	PMX092 CDR3 de cadena pesada	CTGGSIWTHFDYW
528	PMX092 CDR1 de cadena ligera	EGDIIASKRVY
529	PMX092 CDR2 de cadena ligera	ADNSRPS
530	PMX092 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSNANSVF
531	PMX093 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGGCCTCTGGATTCACCTTCA GTAGCTACCACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG CTTCAGTGGGTGCGATTACATTAACAGTGGTGGAGGTGGCACAAC TATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACTAC GCCAAGAATACGCTGTATCTTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCCGTGTATTACTGTGTGGGTGGATCTATATGGACTCAT TTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
532	PMX093 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMSWVRQAPGKGL QWVAFINSGGGGTNYADAVKGRFTISRDIYAKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCVGGSIWTHFDYWGGQTLTVSS
533	PMX093 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCATGAGTGTGACCCTGAGG CAGACGGCCCGCATCACCTGTGAGGGAGACATCATTGCAAGTAA AAGAGTTTACTGGTACCAACAGAAGCTGGGCCAGGTCCCTGTACT GCTTATCTATGGTGATAGCAGCAGGCCGTGAGGGATCCCTGAGC GATTCTCCGGCGCCAACTCGGGGAACACAGCCACCCTGACCATC AGCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAGCGGTACTAATAGTGTGTTCCGGCGGAGGCACCCATC TGACCGTCTCTCG
534	PMX093 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSMSVTLRQTARITCEGDIIASKRVYWYQQKLGQVPVLLIY GDSSRPSGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSGT NSVFGGGTHLTVL
535	PMX093 CDR1 de cadena pesada	GFTFSSY
536	PMX093 CDR2 de cadena pesada	NSGGGG
547	PMX093 CDR3 de cadena pesada	CVGGSIWTHFDYW
538	PMX093 CDR1 de cadena ligera	EGDIIASKRVY
539	PMX093 CDR2 de cadena ligera	GDSSRPS
540	PMX093 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSGTNSVF

541	PMX094 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GACATACATCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAGGCCTGG GGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCAG TAACCTCCACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TTCAGTGGGTGCGATTCATTAACAGTGGTGGAAGTGGCACAACCT ATGCAGACGTTGTGAGGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACTAC GCCAAAAACACACTGTATCTTCAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAC GACACGGCCGTATATTACTGTGCGAGTGGATCTATATGGACTCAT TTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
542	PMX094 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	DIHLVESGGDLVRPGGSLRLSCVASGFTFSNLHMNVWRQAPGKGLQ WVAFINSGSGTYYADVVRGRFTISRDAYAKNTLYLQMNSLRADDTAV YYCASGSIWTHFDYWGGQTLVTVSS
543	PMX094 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTTTGTGTTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTGACCCTGAGG CAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGGAGACAGTATTGGAAGTAA AAGTGTTTACTGGTACCAGCAGAAGTTGGGCCAGGCCCTGTACT GATTATCTATAGAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG AATCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA GCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAGCAGTAATAAGGCTATGTTTCGGCGGAGGCACCCATC TGACCGTCTCTCG
544	PMX094 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SFVLTQLPSVSVTLRQTARITCGGDSIGSKSVYQYQKLGQAPVLIY RDSNRPTGIPERISGASSGNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSSNK AMFGGGTHLTVL
545	PMX094 CDR1 de cadena pesada	GFTFSNL
546	PMX094 CDR2 de cadena pesada	NSGGSG
547	PMX094 CDR3 de cadena pesada	CASGSIWTHFDYW
548	PMX094 CDR1 de cadena ligera	GGDSIGSKSVY
549	PMX094 CDR2 de cadena ligera	RDSNRPT
550	PMX094 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSNKAMF
551	PMX095 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GCGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAGGCCTG GGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA GTAGTTACCACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCTGGGAAGGGG CTTCAGTGGGTGCGATTCATTAACAGTGGAGGAAGTAGTACAACC TATGCAGACGTTGTGAGGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACTAC GCCAAAAACACGCTATTTCTTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCCGTGTATTATTGTGCGATTGGATCTATATGGACACAT TTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
552	PMX095 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	AVQLVESGGDLVRPGGSLRLSCVASGFTFSYHMNVWRQAPGKGL QWVAFINSGGSSTYYADVVRGRFTISRDAYAKNTLFLQMNSLRAEDTA VYYCAIGSIWTHFDYWGGQTLVTVSS
553	PMX095 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTTTGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTGACCCTGAGG CAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGGAGACATCATTGGAAGTAA AAATGTTTACTGGTACCAGCAGAGGCTGGGCCAGGCCCTGTATT GATTCTCTATAGAGATACCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA GCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT

		GTGGGACAACAGTAATAAGGCTATGTTTCGGCGGAGGCACCCATC TGACCGTCCTCG
554	PMX095 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SFVLTQLPSVSVTLRQTARITCGGDIIGSKNVYWYQQRLGQAPVLILY RDTNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDNSNK AMFGGGTHLTVL
555	PMX095 CDR1 de cadena pesada	GFTFSSY
556	PMX095 CDR2 de cadena pesada	NSGGSS
557	PMX095 CDR3 de cadena pesada	CAIGSIWTHFDYW
558	PMX095 CDR1 de cadena ligera	GGDIIGSKNVY
559	PMX095 CDR2 de cadena ligera	RDTNRPT
560	PMX095 CDR3 de cadena ligera	CQVWDNSNKAMF
561	PMX096 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTACAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTGG GGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCAA TACTTACCACATGAAGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TTCAGTGGGTCGCATTTATTAAACAGCGGTGGAAGTGACACAAGCT ATGCAGACACTGTGCAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACTAC GCCAAGAACACACTCTATCTTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGTGGATATATATGGACTCAT TTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTAGTCACCGTCTCCTCAG
562	PMX096 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFNTYHMNWVRQAPGKGL HWVAFINSGGSDTSYADTVQGRFTISRDYAKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCASGYIWTHFDYWGGGTLTVSS
563	PMX096 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTGACCCTGAGG CAGACGGCCACATCACCTGTGGGGGAGACATCTTGGAAGTAA AAGTGTTTACTGGTACCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTAAT GATTATCTATAGAGATAACAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA GCGGGTCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGTT TGGGACAGCAGGACTCAGGCTTTGTTGCGGCGGAGGCACCCATCT GACCGTCCTCG
564	PMX096 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSVSVTLRQTAHITCGGDIIGSKSVYWYQQKLQAPVMIY RDNNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGSLAEDEADYYCQVWDSRT QALFGGGTHLTVL
565	PMX096 CDR1 de cadena pesada	GFTFNTY
566	PMX096 CDR2 de cadena pesada	NSGGSD
567	PMX096 CDR3 de cadena pesada	CASGYIWTHFDYW
568	PMX096 CDR1 de cadena ligera	GGDIIGSKSVY
569	PMX096 CDR2 de cadena ligera	RDNNRPT

570	PMX096 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSRTQALF
571	PMX097 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAGGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGCCTCTGGAATCACCTTCA GTAGTTACCACATGAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCTGGGAAGGGG CTTCAGTGGGTGCGACTCATAAACAGTGGTGGAAGTAGTATAACC TATGCAGACGTTGTGAGGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACTAC GCCAAAAACACGCTGTATCTTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCCGTGTATTATTGTGCGAGTGGATCTATATGGACTCAT TTTGACTATTGGGGCCAGGGGACCCGGGTCAACCGTCTCCTCAG
572	PMX097 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVRPGGSLRLSCVASGITFSSYHMSWVRQAPGKGLQ WVALINSGGSSITYADVVRGRFTISRDYAKNTLYLQMNSLRAEDTAVY YCASGSIWTHFDYWGGQTRVTVSS
573	PMX097 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTTTGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTGACCCTGAGG CAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGGAGACATCATTGGAAGTAA AAATGTTTACTGGTATCAACAGAGGCTGGGCCAGGCCCTGTATT GATTATCTATAGAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA GCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAACAGTAATAAGGCTATGTTTCGGCGGAGGCACCCATC TGACCGTCTCTCG
574	PMX097 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SFVLTQLPSVSVTLRQTARITCGGDIIGSKNVYWYQQLGQAPVLIYR DSNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDNSNKA MFGGGTHLTVL
575	PMX097 CDR1 de cadena pesada	GITFSSY
576	PMX097 CDR2 de cadena pesada	NSGGSS
577	PMX097 CDR3 de cadena pesada	CASGSIWTHFDYW
578	PMX097 CDR1 de cadena ligera	GGDIIGSKNVY
579	PMX097 CDR2 de cadena ligera	RDSNRPT
580	PMX097 CDR3 de cadena ligera	CQVWDNSNKAMF
581	PMX098 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAATTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTGG GGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCAA TACCTACCACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TTCAGTGGGTGCGATTCAATTAACAGCGGTGGAAGTGGCACAAGCT ATGCAGACACTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACTACG CCAAGAACACACTCTATCTTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGTGGATCTATATGGACTCATT TTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
582	PMX098 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFNTYHMNWVRQAPGKGL HWVAFINSGSGTSYADTVKGRFTISRDYAKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCASGSIWTHFDYWGGQGLTVTVSS
583	PMX098 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTTTGACCCTGAGG CAGACGGCCACATCACCTGTGGGGGAGACATCATTGGAAGTAA AAGTGTTTACTGGTACCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTATT GATTATCTATAGAGATAACAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA

		GCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGTT TGGGACAGCAGTACTCAGGCTATGTTCGGCGGAGGCACCCATCT GACCGTCCTCG
584	PMX098 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSVSLTLRQTAHITCGGDIIGSKSVYWYQQKLQAPVLIYR DNNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSSTQA MFGGGTHLTVL
585	PMX098 CDR1 de cadena pesada	GFTFNTY
586	PMX098 CDR2 de cadena pesada	NSGGSG
587	PMX098 CDR3 de cadena pesada	CASGSIWTHFDYW
588	PMX098 CDR1 de cadena ligera	GGDIIGSKSVY
589	PMX098 CDR2 de cadena ligera	RDNNRPT
590	PMX098 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSTQAMF
591	PMX099 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAGGCCTG GGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA GTAGTACCACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG CTTCAGTGGGTGCGATTATTAACAGTGGTGGAAGTAGCACAACC TATGCAGACGTTGTGAGGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACTAC GCCAAAAACACGCTGTATCTTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGTGGATCTATATGGACTCAT TTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
592	PMX099 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVRPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMNWVRQAPGKGL QWVAFINSGGSSTTYADVVRGRFTISRDYAKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCASGSIWTHFDYWQGGLTVTVSS
593	PMX099 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTTTGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTAAGTGTGACCCTGAGG CAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGGAGACAGCATTGGAAGTAA GAGTGTTTACTGGTACCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTATT GATTATCTATAGAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA GCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAGCAGTAATAAGGCTATGTTTCGGCGGAGGCACCCATC TGACCGTCCTCG
594	PMX099 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SFVLTQLPSVSVTLRQTARITCGGDSIGTKSVYWYQQKLQAPVLIY RDSNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSSNK AMFGGGTHLTVL
595	PMX099 CDR1 de cadena pesada	GFTFSSY
596	PMX099 CDR2 de cadena pesada	NSGGSS
597	PMX099 CDR3 de cadena pesada	CASGSIWTHFDYW
598	PMX099 CDR1 de cadena ligera	GGDSIGTKSVY

599	PMX099 CDR2 de cadena ligera	RDSNRPT
600	PMX099 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSNKAMF
601	PMX100 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAGGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA GTAGTTACCACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCTGGGAAGGGG CTTCAGTGGGTGCGATTACATTAACAGTGGTGGAAGTAGTACAACC TATGCAGACGTTGTGAGGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACTAC GCCAAAAACACGCTGTATCTTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCCGTGTATTATTGTGCGAGTGGATCTATATGGACTCAT TTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
602	PMX100 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVRPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMSWVRQAPGKGL QWVAFINSGGSSTTYADVVRGRFTISRDYAKNTLYQMNSLRAEDTA VYYCASGSIWTHFDYWGGQTLTVSS
603	PMX100 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTTTGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTGACCCTGAGG CAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGGAGACAGCATTGGAAGTAA AAGTGTTTACTGGTACCAGCAGAGGCTGGGCCAGGCCCTGTATT GATTATCTATAGAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA GCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAACAGTAATAAGGCTATGTTTCGGCGGAGGCACCCATC TGACCGTCTCTCG
604	PMX100 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SFVLTLQPSVSVTLRQTARITCGGDSIGSKSVYQYQRLGQAPVLIY RDSNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDNSNK AMFGGGTHLTVL
605	PMX100 CDR1 de cadena pesada	GFTFSSY
606	PMX100 CDR2 de cadena pesada	NSGGSS
607	PMX100 CDR3 de cadena pesada	CASGSIWTHFDYW
608	PMX100 CDR1 de cadena ligera	GGDSIGSKSVY
609	PMX100 CDR2 de cadena ligera	RDSNRPT
610	PMX100 CDR3 de cadena ligera	CQVWDNSNKAMF
611	PMX101 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAGGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA GTAAGTACCACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG CTTCAGTGGGTGCGATTACATTAACAGTGGTGGAAGTAGCACAAGC TATGCAGACGCTGTGAGGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACTAC GCCAAGAACACGCTGTATCTTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTCTATTACTGTGCGAGTGGATCTATATGGACTCA TTTTGACTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
612	PMX101 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVRPGGSLRLSCVASGFTFSNYHMSWVRQAPGKGL QWVAFINSGGSSTSYADAVRGRFTISRDYAKNTLYQMNSLRAEDTA VYYCASGSIWTHFDYWGGQTLTVSS

613	PMX101 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTTTGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTGACCCTGAGG CAGACGGCCCCGCATCACCTGTGGGGGAGACATCATTGGAAGTAA AAGTGTTTACTGGTTCCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTATACT GATTATCTATAGAGATGACAAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACCCTGATCATCA GCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTCACTATTACTGCCAGGTG TGGGACAGCAGTTCTAAGGCCATGTTCCGGCGGAGGCACCCATCT GACCGTCCTCG
614	PMX101 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SFVLTQLPSVSVTLRQTARITCGGDIIGSKSVYWFQQKLQAPILIIYR DDNRPTGIPERFSGASSGNATLIISGALAEDEAHYYCQVWDSSSKA MFGGGTHLTVL
615	PMX101 CDR1 de cadena pesada	GFTFSNY
616	PMX101 CDR2 de cadena pesada	NSGGSS
617	PMX101 CDR3 de cadena pesada	CASGSIWTHFDYW
618	PMX101 CDR1 de cadena ligera	GGDIIGSKSVY
619	PMX101 CDR2 de cadena ligera	RDDNRPT
620	PMX101 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSSKAMF
621	PMX102 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTACAACCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAGGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTTTTCCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA ATAATTACCACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCTGGGAAGGGG CTTCAGTGGGTCCGATACATTAACAGTGGTGGAAAGTAGCACAAGT TATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAC GCCAAGAACACGCTGTATCTTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCTTATATTATTGTGCGAGTGGATCTATATGGACTCA TTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
622	PMX102 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVRPGGSLRLSCVASGFTFNYYHMSWVRQAPGKGL QWVAYINSGGSSTSYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTA LYYCASGSIWTHFDYWQGTLVTVSS
623	PMX102 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTTTGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTGACCCTGAGG CAGACGGCCCCGCATCACCTGTGGGGGAGACATCATTGGAAGTAA AAATGTTTACTGGTACCAGCAGAGGCTGGGCCAGGCCCTGTATT GATTATCTATAGAGATAGTAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA GCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGGTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAACAGTAATAAGGCTATATTCGGCGGAGGCACCCATCT GACCGTCCTCG
624	PMX102 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SFVLTQLPSVSVTLRQTARITCGGDIIGSKNVYWYQQLGQAPVLIYR DSNRPTGIPERFSGASSGNATLTISGALAEDEGDYYCQVWDNSNK AIFGGGTHLTVL
625	PMX102 CDR1 de cadena pesada	GFTFNYY
626	PMX102 CDR2 de cadena pesada	NSGGSS
627	PMX102 CDR3 de cadena pesada	CASGSIWTHFDYW

628	PMX102 CDR1 de cadena ligera	GGDIIGSKNVY
629	PMX102 CDR2 de cadena ligera	RDSNRPT
630	PMX102 CDR3 de cadena ligera	CQVWDNSNKAIF
631	PMX103 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTACAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAGGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA GTAACCTCCACATGAATTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG CTTCAGTGGGTGCGATTATTAACAGTGGTGGAAGTGGCACAACC TATGCAGACGTTGTGAGGGGCCGATTACCATCTCCAGGGACTAC GCCAAAAACACACTGAATCTTCAGATGACTAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCCGTATATTATTGTGCGACTGGATCTATATGGACTCATT TTGACTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
632	PMX103 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVRPGGSLRLSCVASGFTFSNLHMNVWRQAPGKGL QWVAFINSGGSGTTYADVVRGRFTISRDYAKNTLNLMQMTSLRAEDTA VYYCATGSIWTHFDYWGGQTLTVSS
633	PMX103 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTTTGTGTTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTGACCCTGAGG CAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGGAGACAGTATTGGAAGTAA AAGTGTTTACTGGTACCAGCAGAAGTTGGGCCAGGCCCTGTATT GATTATCTATAGAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG AATCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA GCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAGCAGTAATAAGGCTATGTTTCGGCGGAGGCACCCATC TGACCGTCTCTCG
634	PMX103 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SFVLTLQPSVSVTLRQTARITCGGDSIGSKSVYWYQKLGQAPVLIY RDSNRPTGIPERISGASSGNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSSNK AMFGGGTHLTVL
635	PMX103 CDR1 de cadena pesada	GFTFSNL
636	PMX103 CDR2 de cadena pesada	NSGGSG
637	PMX103 CDR3 de cadena pesada	CATGSIWTHFDYW
638	PMX103 CDR1 de cadena ligera	GGDSIGSKSVY
639	PMX103 CDR2 de cadena ligera	RDSNRPT
640	PMX103 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSNKAMF
641	PMX104 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAGGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA GTAACCTACCACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG CTTCAGTGGGTGCGATTATTAACAGTGGTGGAAGTAGTACAACC TATGCAGACGCTGTGAGGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACTA CGCCAAGAACACGCTGTATCTTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTCTATTACTGTACGAGTGGATCTATATGGACTCA TTTTGACTATTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
642	PMX104 Secuencia de aminoácidos de la región	EVQLVESGGDLVRPGGSLRLSCVASGFTFSNYHMSWVRQAPGKGL QWVAFINSGGSTTTYADAVRGRFTTSRDYAKNTLYLQMNLSRAEDT AVYYCTSGSIWTHFDYWGGQTLTVSS

	variable de cadena pesada	
643	PMX104 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTTTGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTGACCCTGAGG CAGACGGCCCCGACATCACCTGTGGGGGAGACATCATTGGAAGTAA AAGTGTTTACTGGTCCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTTACT GATTATCTATAGAGATGACAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACCCTGATCATCA GCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTCACTATTACTGCCAGGTG TGGGACAGCAGTTCTAAGGCCATGTTTCGGCGGAGGCACCCATCT GACCGTCCTCG
644	PMX104 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SFVLTLQLPSVSVTLRQTARITCGDIIIGSKSVYWFQQLGQAPILIIYR DDNRPTGIPERFSGASSGNTATLIISGALAEDEAHYYCQVWDSSSKA MFGGGTHLTVL
645	PMX104 CDR1 de cadena pesada	GFTFSNY
646	PMX104 CDR2 de cadena pesada	NSGGTS
647	PMX104 CDR3 de cadena pesada	CTSGSIWTHFDYW
648	PMX104 CDR1 de cadena ligera	GGDIIIGSKSVY
649	PMX104 CDR2 de cadena ligera	RDDNRPT
650	PMX104 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSSKAMF
651	PMX105 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAATTGGTGGAGTCTGGTGGAGACCTGGTGAAGCCTGG GGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCAA TACCTACCACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TTCACTGGGTGCGATTCATTAACAGCGGTGGAAGTGGCACAAGCT ATGAAGACACTGTGCAGGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACTACG CCAAGAACACACTCTATCTTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAGG ACACGGCCGTATATTACTGTGCGTGTGGATCTATATGGACTCATTT TGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
652	PMX105 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFNTYHMNWVRQAPGKGL HWVAFINSGSGTSYEDTVQGRFTISRDYAKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCACGSIWTHFDYWQGGLTVTVSS
653	PMX105 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTGACCCTGAGG CAGACGGCCCCACATCACCTGTGGGGGAGACATCATTGGAAGTAA AAGTGTTTACTGGTACCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTAAT GATTATCTATAGAGATAACAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA GCGGGTCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGTT TGGGACAGCAGGACTCAGGCTTTGTTTCGGCGGAGGCACCCATCT GACCGTCCTCG
654	PMX105 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTLQLPSVSVTLRQTAHITCGDIIIGSKSVYWYQQLGQAPVMIY RDNNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGSLAEDEADYYCQVWDSRT QALFGGGTHLTVL
655	PMX105 CDR1 de cadena pesada	GFTFNTY
656	PMX105 CDR2 de cadena pesada	NSGGSG

657	PMX105 CDR3 de cadena pesada	CACGSIWTHFDYW
658	PMX105 CDR1 de cadena ligera	GGDIIGSKSVY
659	PMX105 CDR2 de cadena ligera	RDNNRPT
660	PMX105 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSRTQALF
661	PMX106 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA GTAGCTACCACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG CTTCAGTGGGTGCGATACATTAACAGTGGTGGAAAGTAGCACAAGC TATGCAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAC GCCAAGAACACGCTGTATCTTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGA GGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGGGCTTTATATGGACTCATTT TGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
662	PMX106 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMSWVRQAPGKGL QWVAYINSGGSSTSYADAVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCAGFIWTHFDYWGGQTLTVSS
663	PMX106 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	GATATTGTCATGACACAGACGCCACCGTCCCTGTCTGTCAGCCCT AGAGAGACGGCCTCCATCTCCTGCAAGGCCAGTCAGAGCCTCCT GCACAGTGATGGAACACCTATTTGGATTGGTACCTGCAAAAGCC AGGCCAGTCTCCACAGCTTCTGATCTACTTGGTTTCCAACCGCTT CACTGGCGTGTGACACAGGTTCAAGTGGCAGCGGGTCAGGGACAG ATTTACCCCTGAGAATCAGCAGAGTGAGGCTAACGATACTGGAG TTTATTACTGCGGGCAAGGTACACAGCTGTGGACGTTGAGAGCAG GAACCAAGGTGGAGCTCAAAC
664	PMX106 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	DIVMTQTPPSLSVSPRETASISCKASQSLHSDGNTYLDWYLQKPGQ SPQLLIYLVSNRFTGVSDRFSGSGSGTDFTLRISRVEANDGVYYCG QGTQLWTFGAGTKVELK
665	PMX106 CDR1 de cadena pesada	GFTFSSY
666	PMX106 CDR2 de cadena pesada	NSGGSS
667	PMX106 CDR3 de cadena pesada	CAGFIWTHFDYW
668	PMX106 CDR1 de cadena ligera	KASQSLHSDGNTYLD
669	PMX106 CDR2 de cadena ligera	LVSNRFT
670	PMX106 CDR3 de cadena ligera	CGQGTQLWTF
671	PMX107 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GCGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTG GGGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA GTAGTTACCACATGAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCTGGGAAGGGG CTTCAGTGGGTGCGATTATTAACAGTGGAGGAAGTAGTACAACC TATGCAGACGTTGTGAGGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACTAC GCCAAAAACACGCTATTTCTTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCCGTGTATTATTGTGCGATTGTATCTATATGGACACATT TTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG

672	PMX107 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	AVQLVESGGDLVRPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMNVWRQAPGKGL QWVAFINSGGSSTTYADVVRGRFTISRDYAKNTLFLQMNSLRAEDTA VYYCAIVSIWTHFDYWGQGLTVTVSS
673	PMX107 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTTTGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTGACCCTGAGG CAGACGGCCCCGCATCACCTGTGGGGGAGACATCATTGGAAGTAA AAATGTTTACTGGTACCAGCAGAGGCTGGGCCAGGCCCTGTATT GATTCTCTATAGAGATACCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA GCGGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAACAGTAATAAGGCTATGTTTCGGCGGAGGCACCCATC TGACCGTCCTCG
674	PMX107 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SFVLTLPLPSVSVTLRQTARITCGGDIIGSKNVYWYQQRLGQAPVLILY RDTNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDNSNK AMFGGGTHLTVL
675	PMX107 CDR1 de cadena pesada	GFTFSSY
676	PMX107 CDR2 de cadena pesada	NSGGSS
677	PMX107 CDR3 de cadena pesada	CAIVSIWTHFDYW
678	PMX107 CDR1 de cadena ligera	GGDIIGSKNVY
679	PMX107 CDR2 de cadena ligera	RDTNRPT
680	PMX107 CDR3 de cadena ligera	CQVWDNSNKAMF
681	PMX108 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAGGCCGG GGGGGTCCCTGAGACTTTCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA CTAACTACCACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG CTTCAGTGGGTGCGATTACATTAACAGTGGTGGAAAGTAGCACAACC TATACAGACGTTGTGAGGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACTAC GCCAAAACACGCTGTATCTTCAGATGAACAGCCTGACAGCCGAG GACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGTGGAGCTATATGGACTCAT TTTGACCACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
682	PMX108 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVRPGGSLRLSCVASGFTFTNYHMSWVRQAPGKGL QWVAFINSGGSSTTYTDVVRGRFTISRDYAKNTLYLQMNSLTAEDTA VYYCASGAIWTHFDHWGQGLTVTVSS
683	PMX108 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTTTGTACTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTGACCCTGAGG CAGACGGCCCCGCATCACCTGTGGGGGAGACAGCGTTGGAAGTAA AAGTGTTTACTGGTACCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTACT GATTATCTATAGAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA GCGGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAACAGTAATAAGGCTATATTTCGGCGGAGGCACCCATCT GACCGTCCTCG
684	PMX108 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SFVLTLPLPSVSVTLRQTARITCGGDSVGSKSVMYWYQQKLGPVLIY RDSNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDNSNK AIFGGGTHLTVL
685	PMX108 CDR1 de cadena pesada	GFTFTNY

686	PMX108 CDR2 de cadena pesada	NSGGSS
687	PMX108 CDR3 de cadena pesada	CASGAIWTHFDHW
688	PMX108 CDR1 de cadena ligera	GGDSVGSKSVY
689	PMX108 CDR2 de cadena ligera	RDSNRPT
690	PMX108 CDR3 de cadena ligera	CQVWDNSNKAIF
691	PMX109 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAGGCCGG GGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA CTAACTACCACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG CTTCAGTGGGTGCGATTATTAACAGTGGTGGAAGTAGCACAACC TATACAGACGTTGTGAGGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACTAC GCCAAAAACACGCTGTATCTTCAGATGAACAGCCTGACAGCCGAG GACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGTGGATCTATATGGACTCAT TTTGACCACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
692	PMX109 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVRPGGSLRLSCVASGFTFTNYHMSWVRQAPGKGL QWVAFINSGGSSTTYTDVVRGRFTISRDYAKNTLYLQMNSLTAEFTA VYYCASGSIWTHFDHWGQGTLVTVSS
693	PMX109 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTTTGTAAGTACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTGACCCTGAGG CAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGGAGACAGCGTTGGAAGTAA AAGTGTCTTACTGGTACCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTACT GATTATCTATAGAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA GCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAACAGTAATAAGGCTATATTCGGCGGAGGCACCCATCT GACCGTCCTCG
694	PMX109 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SFVLTQLPSVSVTLRQTARITCGGDSVGSKSVYWYQQKLGQAPVLIY RDSNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDNSNK AIFGGGTHLTVL
695	PMX109 CDR1 de cadena pesada	GFTFTNY
696	PMX109 CDR2 de cadena pesada	NSGGSS
697	PMX109 CDR3 de cadena pesada	CASGSIWTHFDHW
698	PMX109 CDR1 de cadena ligera	GGDSVGSKSVY
699	PMX109 CDR2 de cadena ligera	RDSNRPT
700	PMX109 CDR3 de cadena ligera	CQVWDNSNKAIF
701	PMX110 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAGGCCCTG GGGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA GTAGCTACCACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG CTTCAGTGGGTGCGATTATTAACAGTGGTGGAAGTAGCACAACC TATGCAGACGTTGTGAGGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACTAC GCCAAAAACACGCTGTATCTTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAG

		GACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGTGGATCTATATTGACTCAT TTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
702	PMX110 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVRPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMSWVRQAPGKGL QWVAFINSGGSSTTYADVVRGRFTISRDYAKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCASGSILTHFDYWQGQTLVTVSS
703	PMX110 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTTTGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTGACCCTGAGG CAGACGGCCCCGCATCACCTGTGGGGGAGACAGCGTTGGAAGTAA AAGTGTTTACTGGTACCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTACT GATTATCTATAGAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA GCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAACAGTAATAAGGCTATGTTTCGGCGGAGGCACCCATC TGACCGTCCTCG
704	PMX110 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SFVLTQLPSVSVTLRQTARITCGGDSVGSKSVYWYQQKLGQAPVLIY RDSNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDNSNK AMFGGGTHLTVL
705	PMX110 CDR1 de cadena pesada	GFTFSSY
706	PMX110 CDR2 de cadena pesada	NSGGSS
707	PMX110 CDR3 de cadena pesada	CASGSILTHFDYW
708	PMX110 CDR1 de cadena ligera	GGDSVGSKSVY
709	PMX110 CDR2 de cadena ligera	RDSNRPT
710	PMX110 CDR3 de cadena ligera	CQVWDNSNKAMF
711	PMX111 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAGGCCGG GGGGTCCCTGAGACTTTCCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCA GTAGCTACCACATGAACCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGG CTTCAGTGGGTGCGATTATTAATAGTGGAGCAAGTAGCGCAACC TATGCAGACGTTGTGAGGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACTAC GCCAAAAACACGCTGTATCTTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCCGTGTATTATTGTGCGAGTGGATCTATTTGGAATCAT TTTGACTTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
712	PMX111 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVRPGGSLRLSCVASGFTFSSYHMNVVRQAPGKGL QWVAFINSGASSATYADVVRGRFTISRDYAKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCASGSIWTHFDYFWGQGLVTVSS
713	PMX111 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTTTGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTGACCCTGAGG CAGACGGCCCCGCATCACCTGTGGGGGAGACAGCGTTGGAAGTAA AAGTGTTTACTGGTACCAGCAGAAGCTGGGCCAGGCCCTGTACT GATTATCTATAGAGATAGCAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAGCTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATCA GCGGGGCCCTGGCCGAGGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGT GTGGGACAACAGTAATAAGGCTATGTTTCGGCGGAGGCACCCATC TGACCGTCCTCG
714	PMX111 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SFVLTQLPSVSVTLRQTARITCGGDSVGSKSVYWYQQKLGQAPVLIY RDSNRPTGIPERFSGASSGNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDNSNK AMFGGGTHLTVL

715	PMX111 CDR1 de cadena pesada	GFTFSSY
716	PMX111 CDR2 de cadena pesada	NSGASS
717	PMX111 CDR3 de cadena pesada	CASGSIWTHFDWF
718	PMX111 CDR1 de cadena ligera	GGDSVGSKSVY
719	PMX111 CDR2 de cadena ligera	RDSNRPT
720	PMX111 CDR3 de cadena ligera	CQVWDNSNKAMF
721	IgGB WT Región constante	ASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLT SGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTK VDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLIA RTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNQTY RVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPERTISKARGQAHQPS VYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQSQEPESKYR TTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ KSLSHSPGK
722	IgGB Def 1 Región constante	ASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLT SGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTK VDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPESLGGPSVFIFPPKPKDTLLIA RTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNQTY RVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNHIGLPSPIERTISKARGQAHQPS VYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQSQEPESKYR TTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ KSLSHSPGK
723	IgGB Def 2 Región constante	ASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLT SGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTK VDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPESLGGPSVFIFPPKPKDTLLIA RTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNQTY RVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNHIGLPSPIERTISKARGQAHQPS VYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQSQEPESKYR TTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ KSLSHSPGK
724	IgGB Def 3 Región constante	ASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLT SGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTK VDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPESLGGPSVFIFPPKPKDTLLIA RTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNQTY RVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNHIGLPSPIERTISKARGQAHQPS VYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQSQEPESKYR TTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ KSLSHSPGK
725	IgGB Def 4 Región constante	ASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLT SGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTK VDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPESLGGPSVFIFPPKPKDTLLIA RTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMQTAKTQPREEQFNQTY RVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNHIGLPSPIERTISKARGQAHQPS VYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQSQEPESKYR TTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ KSLSHSPGK

726	IgGB Def 5 Región constante	ASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLT SGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTK VDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEAAGGPSVFIFPPKPKDILLIA RTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMATAKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPS VYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQEQEPESKYR TTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ KSLSHSPGK
727	IgGB Def 6 Región constante	ASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLT SGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTK VDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEAAGGPSVFIFPPKPKDILLIA RTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMATAKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPS VYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQEQEPESKYR TTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ KSLSHSPGK
728	IgGB Def 7 Región constante	ASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLT SGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTK VDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEAAGGPSVFIFPPKPKDILLIA RTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMATAKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALGSPPIERTISKARGQAHQPS VYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQEQEPESKYR TTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ KSLSHSPGK
729	IgGB Def 8 Región constante	ASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLT SGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTK VDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPGMLGGPSVFIFPPKPKDILLIA RTPEVTCVVVDLDPENPEVQISWFVDGKQMATAKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPS VYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQEQEPESKYR TTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ KSLSHSPGK
730	IgGB Def 9 Región constante	ASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGSLT SGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKTK VDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEAAGGPSVFIFPPKPKDILLIA RTPEVTCVVVDLDPENPEVQISWFVDGKQMATAKTQPREEQFNGTY RVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSSIERTISKARGQAHQPS VYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQEQEPESKYR TTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQ KSLSHSPGK
731	Ofa-VH-clgGB WT	MELGLSWIFLLAILKGVCQEVQLVESGGGLVQPGRSRLRLSCAASGFT FNDYAMHWVRQAPGKGLEWVSTISWNSGSIGYADSVKGRFTISRDN AKKSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKDIQYGNYYYGMDVWGQGTITVTV SSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGS LTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKT KVDKPVPKRENGRVPRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDILLI ARTPEVTCVVVDLDPEDPEVQISWFVDGKQMATAKTQPREEQFNGT YRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQPS SVYVLPPSREELSKNTVSLTCLIKDFFPPDIDVEWQSNQEQEPESKY RTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYT QKSLSHSPGK
732	hCD20 Secuencia de ADN utilizada para la generación de células diana:	5'ATGACAACACCCAGAAATTCAGTAAATGGGACTTTCCCGGCAGAG GCCAATGAAAGGCCCTATTGCTATGCAATCTGGTCCAAAACCACT CTTCAGGAGGATGTCTTCACTGGTGGGCCCCACGCAAAGCTTCTT CATGAGGGAATCTAAGACTTTGGGGGCTGTCCAGATTATGAATGG GCTCTTCCACATTGCCCTGGGGGGTCTTCTGATGATCCCAGCAGG GATCTATGCACCCATCTGTGTGACTGTGTGGTACCCTCTCTGGGG AGGCATTATGTATATTATTTCCGGATCACTCCTGGCAGCAACGGA

		GAAAACTCCAGGAAGTGTGGTCAAAGGAAAAATGATAATGAAT TCATTGAGCCTCTTTGCTGCCATTTCTGGAATGATTCTTTCAATCA TGGACATACTTAATATTAATAATTTCCCATTTTTTAAAAATGGAGAGT CTGAATTTTATTAGAGCTCACACACCATATATTAACATATACAACTG TGAACCAGCTAATCCCTCTGAGAAAACTCCCCATCTACCCAATAC TGTTACAGCATACAATCTCTGTTCTTGGGCATTTTGTCAAGTGATGC TGATCTTTGCCTTCTTCCAGGAACCTGTAATAGCTGGCATCGTTGA GAATGAATGGAAAAAGAACGTGCTCCAGACCCAAATCTAACATAGT TCTCCTGTCAGCAGAAGAAAAAAGAACAGACTATTGAAATAAAA GAAGAAGTGGTTGGGCTAACTGAAACATCTTCCCAACCAAAGAAT GAAGAAGACATTGAAATTATTCCAATCCAAGAAGAGGAAGAAGAA GAAACAGAGACGAACCTTCCAGAACCTCCCCAAGATCAGGAATCC TCACCAATAGAAAAATGACAGCTCTCCTTAA3'
733	IgG-B	MEFVLGWVFLVAILQGVQGEVQLVESGGDLVKPAGSLRLSCVASGF TFSNNAMNWVRQAPGKGLQWVAGINSGGSTASADAVKGRFTISR NAKNTVYLQMNSLTAEDTAVYYCAKVIGNWIATSDLDYWGQGLVIV SSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGS LTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPASKT KVDKPVPKRENGRVRPPDCPKCPAPEMLGGPSVFIFPPKPKDTLLI ARTPEVTCVVVDLPEDPEVQISWFDGKQMQTAKTQPREEQFN YRVVSVLPIGHQDWLKGKQFTCKVNNKALPSPIERTISKARGQAHQP SVYVLPSSREELSKNTVSLTCLIKDFPPDIDVEWQSNQQEPESKY RTTPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYT QKSLSHSPGK
734	IgG-A	MEFVLGWVFLVAILQGVQGEVQLVESGGDLVKPAGSLRLSCVASGF TFSNNAMNWVRQAPGKGLQWVAGINSGGSTASADAVKGRFTISR NAKNTVYLQMNSLTAEDTAVYYCAKVIGNWIATSDLDYWGQGLVIV SSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGS LTSGVHTFPSVLQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVHPASNT KVDKPVFNECRCTDTPPCPVPEPLGGPSVLIFFPKPKDILRITRPEVT CVVLDLGGREDPEVQISWFDGKEVHTAKTQSREQQFNQTYRVVSVL PIEHQDWLTGKEFKCRVNHIDLPSPERTISKARGRAHKPSVYVLPSS PKELSSSDTVSITCLIKDFYPPDIDVEWQSNQQEPPERKHRMTPPQL DEDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDPFTCAVMHETLQNHYTDLSSLSHS PGK
735	IgG-C	MEFVLGWVFLVAILQGVQGEVQLVESGGDLVKPAGSLRLSCVASGF TFSNNAMNWVRQAPGKGLQWVAGINSGGSTASADAVKGRFTISR NAKNTVYLQMNSLTAEDTAVYYCAKVIGNWIATSDLDYWGQGLVIV SSASTTAPSVFPLAPSCGSQSGSTVALACLVSGYIPEPVTVSWNSGS LTSGVHTFPSILQSSGLYSLSSMVTVPSSRWPSETFTCNVAHPATNT KVDKPVVKECECKCNCNCPGCGLLGGPSVFIFPPKPKDILVTAR TPTVTCVVVDLPENPEVQISWFDVSKQVQTANTQPREEQSNQTYR VVSVLPIGHQDWLSGKQFKCKVNNKALPSPIEEIISKTPGQAHQPNVY VLPSSRDEMKNVTTLTCLVKDFPPEIDVEWQSNQQEPEPESKYRM TPPQLDEDGSYFLYSKLSVDKSRWQRGDTFICAVMHEALHNHYTQK SLSHSPGK
736	IgG-D	MEFVLGWVFLVAILQGVQGEVQLVESGGDLVKPAGSLRLSCVASGF TFSNNAMNWVRQAPGKGLQWVAGINSGGSTASADAVKGRFTISR NAKNTVYLQMNSLTAEDTAVYYCAKVIGNWIATSDLDYWGQGLVIV SSASTTAPSVFPLAPSCGSTSGSTVALACLVSGYFPEPVTVSWNSGS LTSGVHTFPSVLKSSGLYSLSSMVTVPSSRLPSETFTCNVHPATNT KVDKPVKPESTCKCISPCPVPESLGGPSVFIFPPKPKDILRITRPEVT CVVLDLGGREDPEVQISWFDGKEVHTAKTQPREQQFNSTYRVVSVL PIEHQDWLTGKEFKCRVNHIGLPSPIERTISKARGQAHQPGVYVLPSS PKELSSSDTVTLTCLIKDFPPEIDVEWQSNQQEPEPESKYHTTAPQLD EDGSYFLYSKLSVDKSRWQQGDPFTCAVMHEALQNHYTDLSSLSHSP GK
737	PMX154 Secuencia de ácido nucleico de la	GAGGTGCAGTTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTTGTGAAACCTGA GGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTGGTCTCTGGCTTACCTTCAG

	región variable de cadena pesada	TGGCTTCGACATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGCAGTGGGTGCGATACATTAGTACTGATGGAAGGAGCACAGGTACACAGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAATGTCAAGAACACGCTGTATCTGCAGATGAACAGCCTGAGAACTGAGGACACAGCCGTGTATTACTGTGCGAAGGAACTCGTCATTGGGGCTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTAGTCATCGTCTCCTCAG
738	PMX154 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPEGSLRLSCVVSQFTFSGFDMSWVRQAPGKGLQWVAYISTDGRSTGYTDAVKGRFTISRDNVKNLTLYLQMNSLRTEDTAVYYCAKETRHWGFDYWGQGTLVIVSS
739	PMX154 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGTTGACACAGCTGTCATCCGTGAGTGTGAGCCTGAGGCAGACGGCCACATCACCTGTGGGGGAGACAGCATTGGACGTAAAAATGTTTACTGGCACCAGCAGAAGCTGGGCCGGGCCCTATACTGATTATCTATGATGATAGCAGCAGGCCGTGAGGATCCCTGAGCGATTCTCCGGCGCCAACCTCGGGGAACACGGCCACCCTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGATGAGGCTGCCTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTACTAGTGTGTTTCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCTCG
740	PMX154 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLSSVSLSLRQTAHITCGDSIGRKKNVYWHQKLGRAPIIIYDDSSRPSGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEAAYCQVWDSSTSVFGGGTHLTVL
741	PMX154 CDR1 de cadena pesada	GFTFSGF
742	PMX154 CDR2 de cadena pesada	STDGRS
743	PMX154 CDR3 de cadena pesada	CAKETRHWGFDYW
744	PMX154 CDR1 de cadena ligera	GGDSIGRKKNVY
745	PMX154 CDR2 de cadena ligera	DDSSRPS
746	PMX154 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSTSVF
747	PMX155 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGTTGCACCTAGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTGCGGGGTCCCTGAGACTGTCCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCAGTAGCTTCAGAATGAGTTGGGTCCGCCAGTCTCCTGGGAAGGGACTGCAATTTGTGCGCAGGTATCAACAGCGATGGATATAACACACAGTACAGAGACGATGTGAAGGGTCGATTACCATCTCCAGAGACAACACCGAAAAGACACTATATCTACAGATGAACAACCTGAGAGTCGAGGACACGGCCATGTATTACTGTGTAAAGGATCAGGGAAGTTGGGGAGGAAATTTGACTTCTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
748	PMX155 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	ELHLVESGGDLVKPAGSLRLSCVASGFTFSSFRMSWVRQSPGKGLQFVAGINS DG YNTQYRDDVKGRFTISRDNTEKTLTYLQMNNLRVEDTAMYYCVKDKQGSWGGNFDWFQGGLTVTVSS
749	PMX155 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGGCCTGACTCAGCCACCATCCGTGAATGTGACCCTGAGGAGACGGCCACATCACCTGTGGGGGAGACAGCATTGGAAGTAAATATGTTCAATGGATCCAGCAGATTCCAGGCCAGGCCCGTAGTGATTATCTATAAAGATAGGAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCGATTCTCTGGCGCCAACCTCAGGGAACACGGCTACCCTGACCATCAGTGGGGCCCTGGCCGAAGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGTGGGGACAGTGGTACTAGTGTGTTTCGGCGGAGGCACCCATCTGACCGTCTCG

750	PMX155 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYGLTQPPSVNVTLRETAHITCGGDSIGSKYVQWIQQIPGQAPVVIYK DRNRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVGDSGTSV FGGGTHLTVL
751	PMX155 CDR1 de cadena pesada	GFTFSSF
752	PMX155 CDR2 de cadena pesada	NSDGYN
753	PMX155 CDR3 de cadena pesada	CVKDQGSWGGNFDWF
754	PMX155 CDR1 de cadena ligera	GGDSIGSKYVQ
755	PMX155 CDR2 de cadena ligera	KDRNRPT
756	PMX155 CDR3 de cadena ligera	CQVGDSGTSVF
757	PMX156 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGTTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAAGCCTGC GGGGTCCCTGAGACTGTCCTGTGTGGCCTCTGGATTACCTTCAG TAACTTCAGAATGAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCTGGGAAGGGAC TGCAATTTGTGCGAGGTATCAACAGCGATGGATATAGCACACAGT ACAGAGACGATGTGAAGGGTCGATTCACCATCTCCAGAGACAACA CCGAAAAGACACTATATCTACAGATGAACAACCTGAGAGTCGAGG ACACGGCCATGTATTACTGTGTAAAGGATCAGGGAAGTTGGGGAG GAAATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCCT CAG
758	PMX156 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	ELQLVESGGDLVKPAGSLRLSCVASGFTFSNFRMSWVRQAPGKGLQ FVAGINS DGYSTQYRDDVKGRFTISRDNTEKTLYLQMNINLRVEDTAM YYCVKDQGSWGGNFDYWGQGLTVTVSS
759	PMX156 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGGCCTGACTCAGCCACCATCCGTGAATGTGACCCTGAGG GAGACGGCCACATCACCTGTGGGGGAGACAGCATTGGAAGTAA ATATGTTCAATGGATCCAGCAGATTCCAGGCCAGGCCCGTAGT GATTATCTATAAAGATAGGAACAGGCCGACAGGGATCCCTGAGCG ATTCTCTGGCGCCAACTCAGGGAACACGGCTACCCTGACCATCAG TGGGGCCCTGGCCGAAGACGAGGCTGACTATTACTGCCAGGTGG GGGACAGTGGTACTAGTGTGTTGCGCGGAGGCACCCATCTGACC GTCCTCG
760	PMX156 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYGLTQPPSVNVTLRETAHITCGGDSIGSKYVQWIQQIPGQAPVVIYK DRNRPTGIPERFSGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVGDSGTSV FGGGTHLTVL
761	PMX156 CDR1 de cadena pesada	GFTFSNF
762	PMX156 CDR2 de cadena pesada	NSDGYS
763	PMX156 CDR3 de cadena pesada	CVKDQGSWGGNFDYW
764	PMX156 CDR1 de cadena ligera	GGDSIGSKYVQ
765	PMX156 CDR2 de cadena ligera	KDRNRPT

766	PMX156 CDR3 de cadena ligera	CQVGDSTSVF
767	PMX291 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGTTGAAGCCTGG GGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTAGCCTCTGGATTCCCCTTCAG GAACTACGACATGACCTGGGTCCGCCAGGCTCCTGGGAAGGGGC TGCAGTGGGTGCGCCGCTATTCACTATGATGGAAGTAACACATACT ACACTGACGCTGTGAAGGGCCGATTACCATTTCAGAGACAACG CCAGGAACACAGTGTCTGTCAGATGAACAGCCTGAGAGCCGAG GACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAGAAATTAATAATTACCGTC CTTTTGATTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
768	PMX291 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLLKPGGSLRLSCVASGFPRNYDMTWVRQAPGKGL QWVAAIHYDGSNTYYTDAVKGRFTISRDNARNTVFLQMNSLR AEDTA VYYCAKKFNRYRPFQYWGQGLTVTVSS
769	PMX291 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	GATATTGTCATGACACAGACGCCACCGTCCCTGTCTGTCAGCCCT AGAGAGACGCCCTCCATCTCCTGCAAGGCCAGTCAGAGCCTCCT GCGCAGTGATGGAACACCTATTTGGAATGGTACCTGCAAAAGCC CGGCCAGTCTCCACAGCTTCTGATCTACTTGGTTTCCAACCGCTT CACTGGCGTGTGACACAGGTTCACTGGCAGCGGGTCAGGGACAG ATTTACCCTGAGAATCAGCAGAGTGAGGCTAACGATGCTGGAG TTTATTACTGCGGGCAAGGTACACAGCTCCGTGGACGTTTCGGAG CAGGAACCAAGGTGGAGCTCAAAC
770	PMX291 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	DIVMTQTTPPSLSVSPRETPSISCKASQSLLRSDGNTYLEWYLQKPGQ SPQLLIYLVSNRFTGVSDRFSGSGSGTDFTLRISRVEANDAGVYYCG QGTQLPWTFGAGTKVELK
771	PMX291 CDR1 de cadena pesada	GFPFRNY
772	PMX291 CDR2 de cadena pesada	HYDGSN
773	PMX291 CDR3 de cadena pesada	CAKKFNRYRPFQYW
774	PMX291 CDR1 de cadena ligera	KASQSLLRSDGNTYLE
775	PMX291 CDR2 de cadena ligera	LVSNRFT
776	PMX291 CDR3 de cadena ligera	CGQGTQLPWTF
777	PMX292 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GCGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTGGTGAGGCCGG GGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGTAGCCTCTGGATTCACTTCA GTAACCTTCGACATGTACTGGGTCCGCCAGGCTCCTGGGAGGGGG CTGCAGTGGGTGCGCAACTATTTCTATGATGGATTAAACACATACT CCACTGACACTGTGCGGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAC GCCAGGAACACAGTGTATCTGCAGATGAACAGTCTCAGAGTCGAG GACACGGCTGTTTTTACTGTACGGCTAGGAGGTTTGGACTTGGG TACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
778	PMX292 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	AVQLVESGGDLVRPGGSLRLSCVASGFTFSNFDMYWVRQAPGRGL QWVATISYDGFNTYSTDTVRGRFTISRDNARNTVYLQMNSLRVEDTA VFYCTARRFGLGYWGQGLTVTVSS
779	PMX292 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	GATATTTTCATGGCACAGACGCCACCGTCCCTGTCTGTCAGCCCT AGAGAGACGGCCTCCATCTCCTGTAAGGCCAGTCAGAGCCTCCT GCACAGTGATGGAACACCTATTTGGATTGGTACCTGCAAAAGCC AGGCCAGTCTCCACAGCTTCTGATCTACTTGGTTTCCAACCGCTT CCCTGGCGTGTGACACAGGTTCACTGGCAGCGGGTCAGGGACAG

		GTTTCACCCTGAGAATCAGCAGAGTGGAGGCTAGTGATACTGGAG TTTATTACTGCGGGCAAGGTACACAGCTTCCTTATACCTTCAGCCA GGGAACCAAGCTGGAGATAAAAC
780	PMX292 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	DIFMAQTPPSLSVSPRETASISCKASQSLLHSDGNTYLDWYLQKPGQ SPQLLIYLVSNRFPVSDRFSGSGSGTGFTLRISRVEASDTGVYYCG QGTQLPYTFSQGTKLEIK
781	PMX292 CDR1 de cadena pesada	GFTFSNF
782	PMX292 CDR2 de cadena pesada	SYDGFN
783	PMX292 CDR3 de cadena pesada	CTARRFGLGYW
784	PMX292 CDR1 de cadena ligera	KASQSLLHSDGNTYLD
785	PMX292 CDR2 de cadena ligera	LVSNRFP
786	PMX292 CDR3 de cadena ligera	CGQGTQLPYTF
787	PMX293 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCGACTGCTGGAGTCTGGGGGAGACCTTGTGAAACCTGC GGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCGGTTTCTGGCTTCACCTTCAG TACCTACGACATGAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGC TGCAGTGGGTGCGATACATTACCTATGATGGAAGGACCACAAGTT ACACAGACACTGTGAAGGGCCGATTCACCGTCTCCAGAGACAATG CCAAGAACATGCTGTATCTGAAGATGAACAGCCTGAGAAGTGAGG ACGCAGCCGTTTATTACTGTGCGAAGGCCCATAGGGGGTGGTTTT TTGACCACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
788	PMX293 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVRLLESGGDLVKPAGSLRLSCAVSGFTFSTYDMSWVRQAPGKGLQ WVAYITYDGRTTSTYDVTVKGRFTVSRDNAKNMLYLKMNSLRSEDA VYYCAKAHRGWFFDHWGQGLTVTVSS
789	PMX293 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTGACCCTGAGG CAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGGAGACAGTATTGGAAGTAA AAATGTTTACTGGTACCAACAGAACTGGGCCAGGCCCTGTATT GATTATCTATGATGATACCAGCAGGCCGTGAGGATCCCTGAGCG ATTCTCCGGCGCCAATTCCGGGACCACGGCCACCCTGACCATCA GCGGGGCCCTGGCCGAGGATGAGGCTGACTATTACTGCCAGGTG TGGGACAGCAGTACTGGTGTGTTCGGCGGAGGCACCCACCTGAC CGTCCTCG
790	PMX293 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSVSVTLRQTARITCGGDSIGSKNVYWYQKLGQAPVLIY DDTSRPSGIPERFSGANS GTTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSSTG VFGGGTHLTVL
791	PMX293 CDR1 de cadena pesada	GFTFSTY
792	PMX293 CDR2 de cadena pesada	TYDGRT
793	PMX293 CDR3 de cadena pesada	CAKAHRGWFFDHW
794	PMX293 CDR1 de cadena ligera	GGDSIGSKNVY

795	PMX293 CDR2 de cadena ligera	DDTSRPS
796	PMX293 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSTGVF
797	PMX294 Secuencia de ácido nucleico de la región variable de cadena pesada	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGACCTTGTGAAACCTGAGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCGGTCTCTGGCTTCACCTTCAGTAGTAACGACATGAGTTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGCAGTGGGTGCGCATACATTACCTATGATGGAAGGAGCACAAAGTTACACAGACATTGTGAAGGGCCGATTACCGTCTCCAGAGACAATGCCAAGAACACGCTGTATCTGCAGATGAATAGCCTGAGAAGTGAGGACGCAGCCGTGTACTACTGTGCGAAGGCCAGAGGGGGTGGTTTGTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAG
798	PMX294 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena pesada	EVQLVESGGDLVKPEGSLRLSCAVSGFTFSSNDMSWVRQAPGKGLQWVAYITYDGRSTSYTDIVKGRFTVSRDNAKNTLYLQMNSLRSEDAAVYYCAKAQRGWFFDYWGQGLTVTVSS
799	PMX294 Secuencia de nucleótidos de la región variable de cadena ligera	TCCTATGTGCTGACACAGCTGCCATCCGTGAGTGTGACCCTGAGGCAGACGGCCCGCATCACCTGTGGGGGAGACAGTATTGGAAGTAAATATGTTTACTGGTACCAACAGAACTGGGCCAGGCCCTGTACTGATTATCTATGATGATGACAGCAGGCCGTGAGGGATCCCTGAGCGAATCTCCGGCGCCAATTCCGGGAACACGCCACCCTGACCATCAGCGGGGCCCTGGCCGAGGATGAGGCTGACTATTACTGCCAGGTGTGGGACAGCAGTACTGGTGTGTTTCGGCGGAGGCACCCACCTGACCGTCCTCG
800	PMX294 Secuencia de aminoácidos de la región variable de cadena ligera	SYVLTQLPSVSVTLRQTARITCGGDSIGSKNVYWYQQKLGQAPVLIYDDDSRPSGIPERISGANSNTATLTISGALAEDEADYYCQVWDSSTGVFGGGTHLTVL
801	PMX294 CDR1 de cadena pesada	GFTFSSN
802	PMX294 CDR2 de cadena pesada	TYDGRS
803	PMX294 CDR3 de cadena pesada	CAKAQRGWFFDYW
804	PMX294 CDR1 de cadena ligera	GGDSIGSKNVY
805	PMX294 CDR2 de cadena ligera	DDDSRPS
806	PMX294 CDR3 de cadena ligera	CQVWDSSTGVF

Tabla 3: Utilización de los genes VH y VL

Número PMX	Nombre_VH	Nombre_VL	Familia
PMX025	IGHV3-5cf	IGLV3-14cf	Familia 1
PMX026	IGHV3-5cf	IGLV3-14cf	Familia 1
PMX027	IGHV3-5cf	IGLV3-14cf	Familia 1
PMX028	IGHV3-5cf	IGLV3-21cf	Familia 2
PMX029	IGHV3-5cf	IGLV3-21cf	Familia 2

PMX030	IGHV3-5cf	IGLV3-24cf	Familia 3
PMX031	IGHV3-5cf	IGLV3-24cf	Familia 3
PMX032	IGHV3-5cf	IGLV3-21cf	Familia 2
PMX033	IGHV3-5cf	IGLV3-21cf	Familia 2
PMX034	IGHV3-5cf	IGLV3-21cf	Familia 2
PMX035	IGHV3-8cf	IGLV3-24cf	Familia 4
PMX036	IGHV3-5cf	IGLV3-21cf	Familia 2
PMX037	IGHV3-8cf	IGLV3-24cf	Familia 4
PMX038	IGHV3-5cf	IGLV3-21cf	Familia 2
PMX039	IGHV3-18cf	IGLV3-3cf	Familia 5
PMX040	IGHV3-8cf	IGLV3-24cf	Familia 4
PMX041	IGHV3-18cf	IGLV3-3cf	Familia 5
PMX042	IGHV3-5cf	IGLV3-21cf	Familia 2
PMX043	IGHV3-18cf	IGLV3-3cf	Familia 5
PMX044	IGHV3-18cf	IGLV3-3cf	Familia 5
PMX045	IGHV3-5cf	IGLV3-21cf	Familia 2
PMX046	IGHV3-18cf	IGLV3-3cf	Familia 5
PMX047	IGHV3-19cf	IGKV2-5cf	Familia 6
PMX048	IGHV3-8cf	IGLV3-24cf	Familia 4
PMX049	IGHV3-8cf	IGLV3-24cf	Familia 4
PMX050	IGHV3-18cf	IGLV3-3cf	Familia 5
PMX051	IGHV3-44cf	IGLV3-8cf	Familia 7
PMX052	IGHV3-19cf	IGKV2-4cf	Familia 8
PMX053	IGHV3-19cf	IGKV2-5cf	Familia 6
PMX054	IGHV3-18cf	IGLV3-24cf	Familia 12
PMX055	IGHV3-18cf	IGLV3-3cf	Familia 5
PMX056	IGHV3-18cf	IGLV3-3cf	Familia 5
PMX057	IGHV3-18cf	IGLV3-3cf	Familia 5
PMX058	IGHV3-18cf	IGLV3-3cf	Familia 5
PMX059	IGHV3-18cf	IGLV3-3cf	Familia 5
PMX060	IGHV3-5cf	IGLV3-3cf	Familia 9
PMX061	IGHV3-5cf	IGLV3-3cf	Familia 9
PMX062	IGHV3-18cf	IGLV3-3cf	Familia 5
PMX063	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	Familia 10
PMX064	IGHV3-5cf	IGLV3-21cf	Familia 2

PMX065	IGHV3-8cf	IGLV3-24cf	Familia 4
PMX082	IGHV3-5cf	IGLV3-21cf	Familia 2
PMX083	IGHV3-5cf	IGLV3-21cf	Familia 2
PMX084	IGHV3-18cf	IGLV3-24cf	Familia 12
PMX085	IGHV3-18cf	IGLV3-3cf	Familia 5
PMX086	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	Familia 10
PMX087	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	Familia 10
PMX088	IGHV3-44cf	IGLV3-8cf	Familia 7
PMX089	IGHV3-5cf	IGLV3-14cf	Familia 1
PMX090	IGHV3-5cf	IGLV3-14cf	Familia 1
PMX091	IGHV3-5cf	IGLV3-14cf	Familia 1
PMX092	IGHV3-5cf	IGLV3-14cf	Familia 1
PMX093	IGHV3-5cf	IGLV3-14cf	Familia 1
PMX094	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	Familia 10
PMX095	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	Familia 10
PMX096	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	Familia 10
PMX097	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	Familia 10
PMX098	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	Familia 10
PMX099	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	Familia 10
PMX100	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	Familia 10
PMX101	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	Familia 10
PMX102	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	Familia 10
PMX103	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	Familia 10
PMX104	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	Familia 10
PMX105	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	Familia 10
PMX106	IGHV3-5cf	IGKV2-4cf	Familia 11
PMX107	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	Familia 10
PMX108	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	Familia 10
PMX109	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	Familia 10
PMX110	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	Familia 10
PMX111	IGHV3-5cf	IGLV3-8cf	Familia 10
PMX154	IGHV3-18cf	IGLV3-24cf	Familia 12
PMX155	IGHV3-19cf	IGLV3-21cf	Familia 13
PMX156	IGHV3-19cf	IGLV3-21cf	Familia 13
PMX291	IGHV3-41cf	IGKV2-4cf	Familia 14

PMX292	IGHV3-41cf	IGKV2-4cf	Familia 14
PMX293	IGHV3-18cf	IGLV3-24cf	Familia 12
PMX294	IGHV3-18cf	IGLV3-24cf	Familia 12

Tabla 4. Medias geométricas obtenidas del ensayo de unión celular

Anticuerpo	Media geométrica HEK que expresan OX40L	Media geométrica HEK WT	Diferencia de media geométrica
PMX025	2830000	18587	2811413
PMX026	1390000	26716	1363284
PMX027	1650000	33774	1616226
PMX028	1050000	30825	1019175
PMX029	1090000	28348	1061652
PMX030	1420000	29779	1390221
PMX031	1550000	39212	1510788
PMX032	1450000	28489	1421511
PMX033	1460000	28385	1431615
PMX034	1390000	27398	1362602
PMX035	1410000	26814	1383186
PMX036	1310000	30928	1279072
PMX037	1420000	27618	1392382
PMX038	1560000	27561	1532439
PMX039	1520000	29268	1490732
PMX040	1180000	27194	1152806
PMX041	1560000	28620	1531380
PMX042	1510000	28750	1481250
PMX043	1280000	33769	1246231
PMX044	1530000	28856	1501144
PMX045	1470000	28564	1441436
PMX046	1250000	28149	1221851
PMX047	1950000	28632	1921368
PMX048	3920000	23672	3896328
PMX049	3500000	24403	3475597
PMX050	3080000	23859	3056141
PMX051	3940000	24704	3915296
PMX052	765000	30802	734198

PMX053	3030000	30828	2999172
PMX054	3270000	30515	3239485
PMX055	3260000	30461	3229539
PMX056	3160000	31120	3128880
PMX057	3320000	29889	3290111
PMX058	3340000	29794	3310206
PMX059	3140000	29668	3110332
PMX060	3100000	29772	3070228
PMX061	3290000	29916	3260084
PMX062	2810000	29671	2780329
PMX063	3180000	30351	3149649
PMX064	3450000	29540	3420460
PMX065	3550000	29783	3520217
PMX082	544000	12535	531465
PMX083	701000	11438	689562
PMX084	622000	12275	609725
PMX085	839000	12581	826419
PMX086	857000	7973	849027
PMX087	1050000	7984	1042016
PMX088	783000	8225	774775
PMX105	584000	3533	580467
PMX106	7759	3656	4103
PMX107	58797	3625	55172
PMX108	611000	3520	607480
PMX109	633000	3599	629401
PMX110	31927	3525	28402
PMX111	647000	3572	643428
PMX154	789000	8196	780804
PMX155	738000	7995	730005
PMX156	680000	7941	672059
PMX291	463000	3826	459174
PMX292	471000	3757	467243
PMX293	602000	3571	598429
PMX294	595000	3543	591457
CTR neg	19634	24019	-4385

Tabla 5. Resultados normalizados del ensayo HEK blue, que muestran el porcentaje de inhibición de la señal de OX40.

	% Inhibición de la señal				
Ab	Rep1	Rep2	Rep3	Promedio	DE
PMX25	87,86279683	61,7414248	68,33773087	72,6473175	13,58347974
PMX26	67,6056338	65,14084507	68,66197183	67,13615023	1,806901915
PMX27	72,17741935	83,46774194	85,48387097	80,37634409	7,171678264
PMX28	61,69354839	75,40322581	62,09677419	66,39784946	7,801490248
PMX29	75,80645161	76,20967742	56,0483871	69,35483871	11,52548865
PMX30	70,56451613	83,87096774	42,33870968	65,59139785	21,20804197
PMX31	83,45070423	89,08450704	62,67605634	78,40375587	13,90882213
PMX32	76,76056338	57,3943662	75,70422535	69,95305164	10,8889576
PMX33	55,81395349	69,76744186	55,42635659	60,33591731	8,170238632
PMX34	76,35658915	64,72868217	51,5503876	64,2118863	12,41117308
PMX35	85,27131783	67,44186047	67,82945736	73,51421189	10,18379659
PMX36	87,59689922	79,06976744	65,50387597	77,39018088	11,14186598
PMX37	85,65891473	79,84496124	69,76744186	78,42377261	8,04049503
PMX38	79,83870968	75	50,80645161	68,5483871	15,55427542
PMX39	81,69014085	86,61971831	73,5915493	80,63380282	6,578007638
PMX40	75,35211268	84,15492958	71,83098592	77,11267606	6,347801541
PMX41	86,36990852	78,19287576	75,63755302	80,0667791	5,606201827
PMX42	77,82258065	87,5	70,96774194	78,76344086	8,306190621
PMX43	69,15888	77,33333	96,052632	80,84828067	13,78711836
PMX44	75,70093	66	83,55263	75,08452	8,79253524
PMX45	79,92957746	81,69014085	66,1971831	75,93896714	8,482432613
PMX46	84,83671488	69,50477845	100,1686513	84,83671488	15,33193642
PMX47	49,3485391	73,12009148	62,28748533	61,58537197	11,90131917
PMX48	57,47664	69,33333	82,89474	69,90157	12,71857399
PMX49	84,57944	79,33333	90,131579	84,68144967	5,399847206
PMX50	68,69159	83,33333	77,63158	76,55216667	7,380310794
PMX51	82,24299	75,33333	94,736842	84,10438733	9,834768401
PMX52	15,6626506	29,18340027	21,68674699	22,17759929	6,773726438
PMX53	24,49799197	45,78313253	48,86211513	39,71441321	13,26742778
PMX54	21,01740295	32,7978581	42,03480589	31,95002231	10,53432133

PMX55	48,32663989	57,69745649	52,34270415	52,78893351	4,701318051
PMX56	27,30923695	57,02811245	48,4605087	44,2659527	15,29701328
PMX57	52,07496653	72,02141901	73,89558233	65,99732262	12,09347433
PMX58	12,4497992	35,34136546	39,49129853	29,0941544	14,56301501
PMX59	51,13788487	64,25702811	57,96519411	57,78670237	6,561392711
PMX60	58,90227577	68,40696118	71,08433735	66,13119143	6,401952986
PMX61	51,00401606	61,57965194	55,68942436	56,09103079	5,299243752
PMX62	4,149933066	22,08835341	18,7416332	14,99330656	9,538563602
PMX63	68,27309237	82,99866131	72,02141901	74,43105756	7,652801032
PMX64	88,88888889	94,77911647	89,69210174	91,1200357	3,194204403
PMX65	62,65060241	85,27443106	69,87951807	72,60151718	11,55492817
PMX82	72,78911565	71,88208617	72,10884354	72,26001512	0,4720331065
PMX83	65,98639456	65,75963719	81,63265306	71,12622827	9,09953714
PMX84	47,16553288	66,89342404	68,02721088	60,69538927	11,73090485
PMX85	43,76417234	56,23582766	40,81632653	46,93877551	8,185281473
PMX154	62,57309942	77,19298246	51,4619883	63,74269006	12,90530789
PMX155	19,88304094	37,42690058	40,93567251	32,74853801	11,2791237
PMX156	21,6374269	34,50292398	49,12280702	35,0877193	13,75201873
PMX086	5,847953216	35,0877193	14,03508772	18,32358674	15,08424337
PMX087	29,8245614	46,19883041	21,6374269	32,55360624	12,50605453
PMX088	16,95906433	3,50877193	1,169590643	7,212475634	8,521439764
PMX089	43,2748538	49,70760234	49,12280702	47,36842105	3,55717107
PMX092	33,33333333	39,18128655	31,57894737	34,69785575	3,980619465
PMX093	0	-0,5847953216	16,95906433	5,458089669	9,964427227
PMX094	38,59649123	54,97076023	42,69005848	45,41910331	8,521439764
PMX095	40,93567251	52,63157895	57,30994152	50,29239766	8,434038071
PMX096	36,84210526	59,06432749	54,38596491	50,09746589	11,71538339
PMX097	56,14035088	73,0994152	53,21637427	60,81871345	10,73541506
PMX098	40,35087719	54,97076023	39,76608187	45,02923977	8,614573019
PMX099	25,14619883	32,74853801	16,37426901	24,75633528	8,194093395
PMX100	49,12280702	28,07017544	19,88304094	32,35867446	15,08424337
PMX101	62,57309942	50,29239766	44,44444444	52,43664717	9,252588137
PMX103	57,30994152	26,31578947	59,06432749	47,56335283	18,42182615
PMX104	30,99415205	28,07017544	33,91812865	30,99415205	2,923976608
PMX105	85,43956044	94,78021978	72,52747253	84,24908425	11,17403755

PMX106	-9,89010989	-4,120879121	-37,63736264	-17,21611722	17,91902493
PMX107	7,142857143	20,87912088	-43,95604396	-5,311355311	34,16475092
PMX108	95,6043956	89,83516484	61,26373626	82,23443223	18,38881652
PMX109	67,85714286	69,50549451	22,52747253	53,2967033	26,65967812
PMX110	55,21978022	43,13186813	13,73626374	37,36263736	21,33503112
PMX111	44,23076923	37,36263736	35,16483516	38,91941392	4,729212943
PMX291	95,87912088	70,32967033	53,57142857	73,26007326	21,30553104
PMX292	97,52747253	54,3956044	62,91208791	71,61172161	22,84408527
PMX293	81,59340659	77,47252747	62,08791209	73,71794872	10,28050219
PMX294	93,95604396	88,73626374	53,02197802	78,57142857	22,27986409

Tabla 6. Niveles calculados de IFN- γ en el sobrenadante de PBMC activadas con anticuerpos de CD3 y CD28 en presencia de células HEK que expresan OX40L y el anticuerpo anti-OX40L indicado

Exp	Anticuerpo	media			DE		
		IFN γ a 10 ug/ml	IFN γ a 1 ug/ml	IFN γ a 0,1 ug/ml	IFN γ a 10 ug/ml	IFN γ a 1 ug/ml	IFN γ a 0,1 ug/ml
1	PMX26	1814,78	3433,28	5414,20	45,21	1375,01	3356,63
	PMX27	1990,07	3288,97	4044,77	208,16	588,51	722,95
	PMX28	3747,50	4167,48		1137,43	1708,61	
	PMX29	4098,23	4809,27		255,24	1688,96	
	PMX30	3576,96	3853,98	5362,51	532,12	264,01	780,97
	PMX31	2912,32	3002,01	4036,50	347,72	287,54	1033,25
	PMX32	2024,93	3618,68	4223,01	767,06	1546,09	2435,17
	PMX33	2531,64	3951,58	4723,81	906,87	1184,23	1455,97
	PMX34	2556,40	5339,85	7042,10	1272,17	3076,37	4007,35
	PMX35	4176,35	3976,67	4495,16	956,20	709,57	419,94
	PMX36	2326,33	4754,37	5649,25	1129,18	2516,11	1417,65
	PMX37	2461,41	3790,18	4648,46	1804,94	1137,25	1786,08

	PMX38	2442,77	4449,14	4525,85	1295,10	1040,33	1710,84
	PMX39	2933,59	3249,37	4135,69	806,02	493,70	852,67
	PMX40	3645,35	3412,83	3715,94	91,46	195,43	339,31
	PMX41	2723,49	4487,53	5710,89	2252,21	1492,53	3591,86
	PMX42	2905,62	3655,92	3704,68	191,37	272,16	398,88
	PMX43	2528,79	3085,59	3545,46	379,45	345,11	759,76
	PMX44	4019,73	5116,65	6095,48	2087,93	2502,78	3813,82
	PMX45	3053,12	3325,59	3590,83	215,13	161,04	260,98
	PMX46	2645,25	3882,33	3866,09	716,92	1161,45	1534,08
	PMX48	2652,66	3832,05	4265,84	713,49	1120,59	1425,55
	PMX49	2470,91	4239,59	4974,37	1049,96	1745,68	2370,81
	PMX50	1899,51	4270,99	5333,26	659,02	1613,99	1699,31
	PMX51	1596,68	3469,98	4544,13	1006,82	1168,05	180,60
					media	de	
				Sólo PBMC activadas	885,59	184,72	
				PBMC activadas más HEK WT	2459,88	365,80	
				PBMC activadas más HEK OX40L	3407,36	865,71	
2							
	PMX25	2770,11	3057,09	3805,02	1045,67	681,15	1274,56
	PMX47	2768,58	4677,64	5507,66	769,44	2263,08	3049,61
					media	de	
				Sólo PBMC activadas	386,55	168,92	
				PBMC activadas más HEK WT	1817,34	250,69	

				PBMC activadas más HEK OX40L	4212,20	968,56	
3	PMX52	1315,32	3054,47	4681,29	269,15	526,97	217,93
	PMX53	1737,69	2811,98	3777,63	399,51	690,91	302,86
	PMX54	1368,39	2407,42	4081,28	374,45	209,24	918,24
	PMX55	882,63	2862,91	3709,13	442,93	210,87	331,55
	PMX56	1323,43	2611,83	3784,45	475,85	267,59	580,60
	PMX57	1050,92	2394,91	3696,83	189,37	322,04	349,06
	PMX58	1341,49	2542,25	4250,69	197,27	159,80	1123,55
	PMX59	1317,75	3125,89	3563,65	243,01	812,81	1050,36
	PMX60	1115,59	2097,85	3075,43	274,87	185,73	459,90
	PMX61	1192,01	2321,95	3470,64	631,57	401,53	608,19
	PMX62	1701,95	3331,77	4447,21	563,04	576,85	810,82
	PMX63	731,17	2591,77	3520,33	35,02	345,75	1022,69
	PMX64	1409,13	2188,59	3356,51	217,58	115,17	1339,26
	PMX65	1961,45	2775,70	3712,55	221,52	173,26	947,67
					media	de	
				Sólo PBMC activadas	403,44	273,42	
				PBMC activadas más HEK WT	1936,31	591,88	
				PBMC activadas más HEK OX40L	3340,52	596,95	
4	PMX82	651,66	1484,65	1743,93	556,18	199,46	67,16
	PMX83	772,03	1318,61	1512,28	100,81	164,38	62,11
	PMX84	805,25	1338,86	1732,75	130,18	274,27	225,94

	PMX85	492,34	1303,38	1752,97	121,61	168,09	173,12
					media	de	
				Sólo PBMC activadas	285,11	92,85	
				PBMC activadas más HEK WT	1019,26	60,26	
				PBMC activadas más HEK OX40L	1817,28	174,80	
5	PMX025	1359,97	2746,66	3081,29	413,02	634,79	621,45
	PMX033	1340,55	2058,00	2654,86	166,80	667,24	428,35
	PMX034	1016,67	1326,64	2383,32	320,74	254,87	622,78
	PMX036	1198,65	1464,58	1900,32	17,46	219,68	539,28
	PMX037	1670,23	1755,54	1974,41	352,94	323,52	510,13
	PMX041	1674,07	2323,12	2114,73	445,58	665,34	125,76
	PMX044	1224,32	2098,99	2491,96	334,83	488,84	573,10
	PMX046	1639,40	2471,90	3456,61	454,11	541,02	386,48
	PMX048	1544,70	1904,61	2996,43	136,77	117,45	395,65
	PMX049	1582,82	1922,43	2551,69	316,23	175,51	277,21
	PMX050	1497,70	2481,89	2723,57	270,41	303,37	315,16
	PMX051	958,94	1635,98	2861,09	139,68	162,57	68,92
	PMX053	1545,71	3434,39	3427,15	80,61	634,34	311,61
	PMX063	1112,67	2394,40	2979,97	81,81	215,38	576,27
					media	de	
				Sólo PBMC activadas	742,35	45,45	
				PBMC activadas más HEK WT	1481,56	161,15	

				PBMC activadas más HEK OX40L	2144,7 1	523,58	
--	--	--	--	------------------------------	-------------	--------	--

Tabla 6 - Experimento 6

	media			DE		
Anticuerpo	IFNg 10 ug/ml ^a	IFNg 1 ug/ml ^a	IFNg a 0,1 ug/ml	IFNg 10 ug/ml ^a	IFNg 1 ug/ml ^a	IFNg 0,1 ug/ml ^a
PMX044	1722,38	1759,58	2329	278,952	187,664	224,124
PMX050	1245,66	1719,77	2531,82	42,7925	219,931	113,751
PMX051	1305,74	1354,63	2365,89	252,408	324,315	46,1784
PMX063	1102,77	1113,98	2113,32	205,53	654,097	132,529
PMX097	1336,77	1383,23	2310,45	588,363	174,174	48,2587
PMX098	1362,69	1461,92	2362,47	238,854	199,5	109,641
PMX154	1345,93	1273,41	2521,93	549,126	249,381	340,828
PMX155	987,95	1199,91	1899,39	217,595	326,565	485,313
				media	de	
			Sólo PBMC activadas	1178,41	117,19	
			PBMC activadas más HEK WT	1887,27	556,10	
			PBMC activadas más HEK OX40L	2498,20	149,14	

Tabla 6 - Experimento 7

	media			DE		
Anticuerpo	IFNg 10 ug/ml ^a	IFNg 1 ug/ml ^a	IFNg a 0,1 ug/ml	IFNg 10 ug/ml ^a	IFNg 1 ug/ml ^a	IFNg 0,1 ug/ml ^a
PMX051	1536,3	1815,21	1875,8	96,6475	592,227	627,987
PMX063	1738	2020,37	2575,4	73,6416	280,029	371,363
PMX097	1318,61	1561,57	1557,5	227,078	276,753	149,508
PMX154	1764,41	2285,1	2407,64	143,011	402,333	443,682
PMX155	1192,73	1475,6	1518,13	210,448	124,464	281,658
PMX156	1350,71	1418,98	1626,17	592,994	693,986	1140,91
				media	de	
			Sólo PBMC activadas	2494,90	343,44	
			PBMC activadas más HEK WT	1732,29	594,21	

			PBMC activadas más HEK OX40L	2522,38	681,991	
--	--	--	------------------------------	---------	---------	--

Tabla 6 - Experimento 8

Anticuerpo	IFNg 10 ug/ml ^a	IFNg 1 ug/ml ^a	IFNg 0,1 ug/ml ^a	IFNg a 10 ug/ml	IFNg 1 ug/ml ^a	IFNg 0,1 ug/ml ^a
PMX155	357,9	913,51	992,1	152,3108213	277,3656686	113,2125951
PMX156	356,41	1040,08	911,54	44,25830092	353,2083203	263,9567016
PMX154	298,13	553,2	908,56	119,0447945	133,027378	31,03897389
PMX086	603,78	629,04	796,25	115,4089823	269,0244727	35,34964215
PMX087	486,52	778,08	959,18	159,0133985	47,25368557	330,1825272
PMX088	548,81	511,83	797,76	174,4212418	110,5179031	153,3083628
PMX089	392,55	597,97	628,25	113,3400596	48,49787727	160,525939
PMX099	456,31	475,78	389,09	74,26587305	107,6157177	191,4946819
PMX100	466,78	419,54	437,56	152,4082006	117,8966615	59,98653099
PMX101	439,32	373,57	482,51	190,5790206	81,896249	99,86248995
PMX092	428,95	482,03	414,24	64,19260004	116,2632276	164,677411
PMX093	185,73	308,17		134,5765626	10,13415512	
PMX097	207,72	523,94		19,93420427	107,4632384	
PMX098	232,29	284,08	389,82	69,03847406	11,403802	206,5741751
					media	de
				Sólo PBMC activadas	165,552	47,70432339
				PBMC activadas más HEK WT	453,67	98,27820267
				PBMC activadas más HEK OX40L	682,185	87,44989348

Tabla 6 - Experimento 9

Anticuerpo	IFNg 10 ug/ml ^a	IFNg 1 ug/ml ^a	IFNg 0,1 ug/ml ^a	IFNg a 10 ug/ml	IFNg 1 ug/ml ^a	IFNg 0,1 ug/ml ^a
PMX097	951,94	1177,41	1335,68	145,4115267	251,8712832	80,03178181
PMX063	870,03	1500,67	1455,14	178,699512	127,4849685	189,0959383
PMX105	1104,64	1115,07	1326,7	399,3461607	180,9313431	193,302486
PMX294	932,35	1308,39	1646,86	74,29910094	56,79637048	144,9110255
PMX293	1034,17	1230,16	1651,52	125,7269374	179,1317669	250,3058343

PMX291	983,92	1364,04	1442,19	169,5388902	261,9525531	176,134747
PMX292	962,85	1316,63	1258,25	210,8505326	329,8375541	234,001241
					media	de
				Sólo PBMC activadas	498,05	26,86289076
				PBMC activadas más HEK WT	396,12	103,2492266
				PBMC activadas más HEK OX40L	1683,16	23,41211866

Tabla 6 - Experimento 10

Anticuerpo	IFNg 10 ug/ml ^a	IFNg 1 ug/ml ^a	IFNg 0,1 ug/ml ^a	IFNg a 10 ug/ml	IFNg 1 ug/ml ^a	IFNg 0,1 ug/ml ^a
PMX105	193,7766667	302,6883333	652,1316667	35,68407535	128,4039884	73,91448054
PMX108	413,9133333	534,4916667	687,6116667	23,13906779	51,02767248	132,1214445
PMX109	402,9333333	483,9466667	512,375	2,1185923	149,3776638	208,7832167
PMX111	589,9716667	417,425	525,77	196,7615302	4,422943025	49,29426361
					media	de
				Sólo PBMC activadas	133,3694444	63,04364532
				PBMC activadas más HEK WT	254,0545833	110,5967559
				PBMC activadas más HEK OX40L	781,07125	211,8972647

Tabla 7. Niveles normalizados de IFN- γ en el sobrenadante de PBMC activadas con anticuerpos de CD3 y CD28 en presencia de células HEK que expresan OX40L y el anticuerpo anti-OX40L indicado

Exp	Anticuerpo	media			DE		
		IFNg relativo a 10 ug/ml (%)	IFNg relativo a 1 ug/ml (%)	IFNg relativo a 0,1 ug/ml (%)	IFNg relativo a 10 ug/ml (%)	IFNg relativo a 1 ug/ml (%)	IFNg relativo a 0,1 ug/ml (%)
1	PMX26	36,85	101,03	103,12	1,79	54,53	18,89
	PMX27	43,80	95,31	125,28	8,25	23,34	28,67
	PMX28	113,49	130,14		45,10	67,75	
	PMX29	127,40	155,59		10,12	66,98	
	PMX30	106,73	117,71	177,53	21,10	10,47	30,97
	PMX31	80,37	83,93	124,95	13,79	11,40	40,97
	PMX32	45,18	108,38	132,34	30,42	61,31	96,57

	PMX33	65,27	121,58	152,20	35,96	46,96	57,74
	PMX34	66,26	176,63	244,13	50,45	121,99	158,91
	PMX35	130,49	122,58	143,14	37,92	28,14	16,65
	PMX36	57,13	153,42	188,90	44,78	99,78	56,22
	PMX37	62,49	115,18	149,22	71,57	45,10	70,83
	PMX38	61,75	141,31	144,35	51,36	41,25	67,84
	PMX39	81,21	93,74	128,88	31,96	19,58	33,81
	PMX40	109,44	100,22	112,24	3,63	7,75	13,46
	PMX41	72,88	142,83	191,35	89,31	59,19	142,43
	PMX42	80,10	109,86	111,79	7,59	10,79	15,82
	PMX43	65,16	87,24	105,48	15,05	13,69	30,13
	PMX44	124,28	167,78	206,60	82,80	99,25	151,24
	PMX45	85,95	96,76	107,28	8,53	6,39	10,35
	PMX46	69,78	118,83	118,19	28,43	46,06	60,83
	PMX48	70,07	116,84	134,04	28,29	44,44	56,53
	PMX49	62,87	133,00	162,14	41,64	69,22	94,01
	PMX50	40,21	134,25	176,37	26,13	64,00	67,39
	PMX51	28,20	102,48	145,08	39,93	46,32	7,16
2	PMX25	57,57	66,01	88,02	30,77	20,04	37,50
	PMX47	57,52	113,69	138,12	22,64	66,59	89,73
3	PMX52	31,05	90,26	145,65	9,16	17,94	7,42
	PMX53	45,43	82,00	114,88	13,60	23,52	10,31
	PMX54	32,85	68,23	125,22	12,75	7,12	31,26
	PMX55	16,32	83,74	112,55	15,08	7,18	11,29
	PMX56	31,32	75,19	115,11	16,20	9,11	19,77
	PMX57	22,05	67,80	112,13	6,45	10,96	11,88
	PMX58	31,94	72,82	130,99	6,72	5,44	38,25
	PMX59	31,13	92,69	107,60	8,27	27,67	35,76
	PMX60	24,25	57,69	90,97	9,36	6,32	15,66
	PMX61	26,85	65,32	104,43	21,50	13,67	20,71
	PMX62	44,21	99,70	137,68	19,17	19,64	27,61
	PMX63	11,16	74,51	106,12	1,19	11,77	34,82
	PMX64	34,24	60,78	100,54	7,41	3,92	45,60
	PMX65	53,05	80,77	112,67	7,54	5,90	32,27
4	PMX82	23,92	78,29	95,21	36,30	13,02	4,38

	PMX83	31,78	67,45	80,09	6,58	10,73	4,05
	PMX84	33,95	68,78	94,48	8,50	17,90	14,75
	PMX85	13,53	66,46	95,80	7,94	10,97	11,30
5	PMX025	44,04	142,92	166,79	29,45	45,27	44,31
	PMX033	42,66	93,82	136,38	11,89	47,58	30,54
	PMX034	19,56	41,66	117,01	22,87	18,17	44,41
	PMX036	32,54	51,50	82,57	1,25	15,66	38,46
	PMX037	66,17	72,25	87,86	25,17	23,07	36,38
	PMX041	66,44	112,72	97,86	31,77	47,44	8,97
	PMX044	34,37	96,74	124,76	23,88	34,86	40,87
	PMX046	63,97	123,33	193,55	32,38	38,58	27,56
	PMX048	57,21	82,88	160,73	9,75	8,38	28,21
	PMX049	59,93	84,15	129,02	22,55	12,52	19,77
	PMX050	53,86	124,04	141,28	19,28	21,63	22,47
	PMX051	15,44	63,72	151,08	9,96	11,59	4,91
	PMX053	57,29	191,96	191,45	5,75	45,23	22,22
	PMX063	26,41	117,80	159,56	5,83	15,36	41,09
6	PMX044	41,22	44,04	87,18	21,14	14,22	16,98
	PMX050	5,10	41,02	102,55	3,24	16,66	8,62
	PMX051	9,65	13,35	89,97	19,12	24,57	3,50
	PMX063	-5,73	-4,88	70,84	15,57	49,56	10,04
	PMX097	12,00	15,52	85,77	44,58	13,20	3,66
	PMX098	13,96	21,48	89,72	18,10	15,12	8,31
	PMX154	12,69	7,20	101,80	41,61	18,90	25,82
	PMX155	-14,43	1,63	54,63	16,49	24,74	36,77

Tabla 7 - Experimento 8

	media			DE		
Anticuerpo	IFNg relativo a 10 ug/ml (%)	IFNg relativo a 1 ug/ml (%)	IFNg relativo a 0,1 ug/ml (%)	IFNg relativo a 10 ug/ml (%)	IFNg relativo a 1 ug/ml (%)	IFNg relativo a 0,1 ug/ml (%)
PMX155	37,23107119	144,7754983	159,9874572	29,48143486	53,68717611	21,9135431
PMX156	36,9426653	169,274514	144,3941831	8,566680974	68,3673556	51,09172305
PMX154	25,66193023	75,03353444	143,8173713	23,04242944	25,74891229	6,007934818

PMX086	84,82384981	89,71320067	122,0785354	22,338678	52,0726459	6,842312076
PMX087	62,12688698	118,5615321	153,6154291	30,77879239	9,146470622	63,91046008
PMX088	74,18380165	67,02591588	122,3708125	33,76114995	21,39195581	29,67451998
PMX089	43,93795983	83,6992604	89,56028748	21,93821524	9,387297612	31,07156125
PMX099	56,27940917	60,04804184	43,26823877	14,37497664	20,83020591	37,06590208
PMX100	58,30599284	49,16217121	52,65014043	29,50028368	22,82019568	11,61105291
PMX101	52,99080779	40,26417205	61,35070737	36,88866577	15,85191983	19,3294834
PMX092	50,98358022	61,25779809	48,13629791	12,42518384	22,50402658	31,87512432
PMX093	3,905673854	27,60528267		26,048774	1,961577197	
PMX097	8,162080239	69,36993959		3,858484509	20,80069186	
PMX098	12,917874	22,94239818	43,4095383	13,36315606	2,207331316	39,98470385

Tabla 7 - Experimento 9

	media			DE		
Anticuerpo	IFNg relativo a 10 ug/ml (%)	IFNg relativo a 1 ug/ml (%)	IFNg relativo a 0,1 ug/ml (%)	IFNg relativo a 10 ug/ml (%)	IFNg relativo a 1 ug/ml (%)	IFNg relativo a 0,1 ug/ml (%)
PMX097	38,29939837	57,32463653	70,67951498	12,26987594	21,25298776	6,753109991
PMX063	31,38780366	84,6014294	80,75959194	15,07872788	10,75722663	15,95598201
PMX105	51,18427825	52,06436533	69,92177941	33,69696996	15,26705057	16,31093198
PMX294	36,64638726	68,37677515	96,93699319	6,269384356	4,792497784	12,22764346
PMX293	45,23799479	61,77570015	97,33020563	10,60888335	15,1152017	21,12089463
PMX291	40,99788205	73,07254179	79,66686637	14,30575138	22,10364887	14,86231211
PMX292	39,21998802	69,07206926	64,14594426	17,79164235	27,83180921	19,74510729

Tabla 7 - Experimento 10

	media			DE		
Anticuerpo	IFNg relativo a 10 ug/ml (%)	IFNg relativo a 1 ug/ml (%)	IFNg relativo a 0,1 ug/ml (%)	IFNg relativo a 10 ug/ml (%)	IFNg relativo a 1 ug/ml (%)	IFNg relativo a 0,1 ug/ml (%)
PMX105	9,326399485	26,14149091	80,09275049	5,509336216	19,82455021	11,41180542
PMX108	43,31374253	61,93007411	85,5705791	3,57248725	7,878265059	20,39849575
PMX109	41,61851823	54,12632982	58,51543743	0,3270937294	23,06271817	32,23446105
PMX111	70,49574297	43,85591582	60,58351844	30,37840868	0,6828670758	7,610640576

Tabla 8. Afinidad funcional de anticuerpos anti-OX40L por OX40L canino trimérico determinada por resonancia de plasmón de superficie (SPR).

Número PMX	SPR KD1	SPR Koff (kd1)	SPR Koff (kd2)
PMX25	1,95E-07	1,29E-02	1,69E-03
PMX26	9,03E-07	1,91E-03	1,31E-03
PMX27	3,16E-07	1,61E-02	5,05E-04
PMX28	1,70E-08	9,35E-03	6,27E-04
PMX29	5,16E-08	2,94E-02	7,79E-04
PMX30	1,14E-07	2,83E-02	9,24E-04
PMX31	1,54E-07	1,24E-02	6,06E-04
PMX32	7,20E-09	5,86E-03	1,71E-05
PMX33	3,64E-08	1,03E-02	1,01E-03
PMX34	7,23E-06	1,35E-01	2,52E-04
PMX35	2,69E-07	3,11E-02	4,98E-04
PMX36	2,16E-08	1,66E-03	5,22E-02
PMX37	3,08E-07	1,83E-02	8,62E-04
PMX38	1,00E-07	1,05E-02	7,96E-04
PMX39	4,64E-08	1,28E-02	1,39E-03
PMX40	1,26E-09	7,48E-04	4,36E-01
PMX41	1,59E-06	1,34E-02	4,09E-04
PMX42	2,74E-07	2,92E-02	5,60E-04
PMX43	1,70E-08	2,49E-03	2,20E-03
PMX44	8,23E-09	1,71E-04	5,98E-02
PMX45	1,04E-08	4,84E-03	5,54E-04
PMX46	4,04E-08	1,01E-03	2,02E-05
PMX47	1,25E-08	4,51E-04	1,50E-05
PMX48	1,22E-08	4,85E-03	2,10E+01
PMX49	1,56E-08	2,11E-03	2,20E+01
PMX50	1,31E-09	5,25E-04	1,61E-01
PMX51	7,92E-09	1,19E-03	4,81E+00
PMX52	1,20E-08	2,76E-03	7,25E-02
PMX53	3,40E-09	5,87E-04	5,65E-01
PMX54	5,76E-09	3,45E-02	8,48E-02
PMX55	5,43E-09	3,66E-03	4,01E-01
PMX56	6,10E-08	1,48E-02	6,24E-04

PMX57	1,29E-09	4,72E-03	2,20E-01
PMX58	8,46E-09	1,44E-02	3,23E-01
PMX59	1,00E-08	7,37E-03	7,37E-03
PMX60	7,09E-08	9,33E-03	9,25E-04
PMX61	8,96E-08	7,46E-03	7,29E-04
PMX62	N/D	N/D	N/D
PMX63	2,71E-10	9,05E-05	5,21E+00
PMX64	1,45E-07	3,52E-02	9,21E-04
PMX65	1,07E-07	1,25E-02	4,12E-01
PMX097	4,92E-10	7,16E-05	7,44E-01
PMX098	1,41E-08	1,47E-03	1,03E+00
PMX154	1,56E-08	3,84E-03	6,94E+00
PMX155	9,06E-08	3,20E-02	2,94E-04
PMX156	1,98E-06	1,02E-01	2,38E-04
PMX105	1,76E-08	1,74E-03	1,23E+00
PMX294	1,44E-08	1,55E-03	2,69E+00
PMX293	1,00E-09	3,87E-04	1,45E+02
PMX104	1,76E-08	1,74E-03	1,23E+00

Tabla 9. Determinación de la estabilidad de los anticuerpos de OX40L

Anticuerpo	Tf11	Tagr266	Diámetro inicial	% de monómero (SEC)
PMX25				91,01
PMX26		67,40	9,85	97,37
PMX27		68,00	9,79	97,90
PMX28	60,10	63,10	9,99	97,74
PMX29	61,50	62,50	10,07	95,28
PMX30	60,90	59,00	12,60	93,17
PMX31	58,9	57,4	10,84	94,07
PMX32	60,2	61,7	10,13	97,11

PMX33	62,50	62,40	10,52	32,73
PMX34	57,70	58,70	10,76	97,07
PMX35		51,1	14,20	94,89
PMX36	61	62,30	10,13	95,33
PMX37		55,90	11,00	97,87
PMX38	58,2	59,1	10,41	89,30
PMX39	59,6	59,9	12,09	
PMX40		54,5	24,88	97,75
PMX41	60,00	60,00	11,70	94,88
PMX42	62,9	64,1		96,90
PMX43	66,90	69,10	11,19	96,06
PMX44	62,30	62,90	12,39	88,77
PMX45	57,8	58,6	11,88	93,19
PMX46	62,30	62,90	12,39	95,25
PMX47				75,43
PMX48	64,6	61,4	9,97	97,22
PMX49	64,6	61,4	9,97	97,32
PMX50	64,9	65,9	42,33	89,26
PMX51	63	62,5	10,24	96,68
PMX53	61,2	58,4	9,72	93,21
PMX63	63	61	9,74	94,58
PMX097	65,8	66,7	10,1	99,28
PMX098	62,2	60,6	14,66	97,5
PMX154	67,2	68,8	10,04	99,19
PMX155	62,5	62,1	10,6	99,43
PMX156	63,4	62,7	10,33	99,63

Tabla 10. Estabilidad a largo plazo de PMX097 y PMX154 a 4 °C

PMX097	Después de la purificación 5 mg/ml	4 meses a 4 °C 5 mg/ml
Tf	65,8 ± 0,17	69,4 ± 0,85
Tagr 266 nm	66,7 ± 0,23	64,7 ± 0,94

diám. Z PROM	10,1	9,92 ± 0,08
PDI	0,05	0,061 ± 0,018

PMX154	Después de la purificación 5 mg/ml	4 meses a 4 °C 5 mg/ml
Tf	67,2 ± 0,21	66,71 ± 0,35 (N = 2)
Tagr 266 nm	68,8 ± 0,23	61,4 ± 3,5
diám. Z PROM	10,04	10,23 ± 0,20
PDI	0,03	0,060 ± 0,016

Tabla 11. Régimen de tratamiento de los perros en el estudio de dosis única de recuerdo del antígeno en perros

Grupo	Sustancia de ensayo (Día 0)	1ª inmunización (día 1)	2ª inmunización (día 21)	Biopsias cutáneas (día 23)	3ª inmunización (día 63)
1	Control de vehículo	100 µg de KLH + 100 µg de alhidrogel inyección intramuscular	10 µg de KLH intradérmica	2 biopsias por perro, una en la zona inyectada con KLH y otra en la zona de control	100 µg de KLH intramuscular
2	PMX154 a 3,0 mg/kg				
3	PMX154 a 0,5 mg/kg				
4	PMX097 a 3,0 mg/kg				
5	PMX097 a 0,5 mg/kg				

5 Tabla 12. Hallazgos histológicos en zonas cutáneas no inyectadas de perros en el estudio de dosis única de recuerdo del antígeno

	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
	Zona no inyectada		Zona no inyectada		Zona no inyectada	
	N de perros con anomalías	Puntuación media	N de perros con anomalías	Puntuación media	N de perros con anomalías	Puntuación media
Hiperqueratosis	0	0	0	0	0	0
Infiltrado, linfocítico, dérmico	0	0	0	0	0	0

Infiltrado, histiocítico/macrofágico, dérmico	0	0	0	0	0	0
Infiltrado, neutrófilo, dérmico	0	0	0	0	0	0
Infiltrado, linfocítico, subcutáneo/muscular	0	0	0	0	0	0
Infiltrado, histiocítico/macrofágico, subcutáneo/muscular	0	0	0	0	0	0
Infiltrado, neutrófilo, subcutáneo/muscular	0	0	0	0	0	0
Fibroplasia, subcutánea	0	0	0	0	0	0
Hemorragia, subcutánea	0	0	0	0	0	0
Pérdida de miofibras	-	-	-	-	0	0
Degeneración de miofibras	-	-	-	-	0	0
Artefacto	4	1	4	1	4	1
Puntuación total	0	0	0	0	0	0
Sin resultados significativos	4		4		4	

	Grupo 4		Grupo 5	
	Zona no inyectada		Zona no inyectada	
	N de perros con anomalías	Puntuación media	N de perros con anomalías	Puntuación media
Hiperqueratosis	0	0	0	0
Infiltrado, linfocítico, dérmico	0	0	0	0
Infiltrado, histiocítico/macrofágico, dérmico	0	0	0	0
Infiltrado, neutrófilo, dérmico	0	0	0	0
Infiltrado, linfocítico, subcutáneo/muscular	0	0	0	0
Infiltrado, histiocítico/macrofágico, subcutáneo/muscular	0	0	0	0
Infiltrado, neutrófilo, subcutáneo/muscular	0	0	0	0
Fibroplasia, subcutánea	0	0	0	0
Hemorragia, subcutánea	0	0	0	0
Pérdida de miofibras	0	0	-	-

Degeneración de miofibras	0	0	-	-
Artefacto	4	1	4	1
Puntuación total	0	0	0	0
Sin resultados significativos	4		4	

Tabla 13. Hallazgos histológicos en zonas de piel inyectadas con KLH de perros en el estudio de dosis única de recuerdo del antígeno

	Grupo 1		Grupo 2		Grupo 3	
	Zona inyectada con KLH		Zona inyectada con KLH		Zona inyectada con KLH	
	N de perros con anomalías	Puntuación media	N de perros con anomalías	Puntuación media	N de perros con anomalías	Puntuación media
Hiperqueratosis	1	0,3	0	0	0	0
Infiltrado, linfocítico, dérmico	4	1,3	3	1,3	0	0
Infiltrado, histiocítico/macrofágico, dérmico	2	0,5	0	0	0	0
Infiltrado, neutrófilo, dérmico	2	0,5	0	0	0	0
Infiltrado, linfocítico, subcutáneo/muscular	3	2	4	1,3	0	0
Infiltrado, histiocítico/macrofágico, subcutáneo/muscular	3	2,7	4	1	0	0
Infiltrado, neutrófilo, subcutáneo/muscular	3	2,3	4	1,3	0	0
Fibroplasia, subcutánea	3	1,3	1	0,3	0	0
Hemorragia, subcutánea	3	1	3	0,8	1	0,5
Pérdida de miofibras	1	1	1	1	-	-
Degeneración de miofibras	0	0	1	1	-	-
Artefacto	3	0,8	4	1	4	1
Puntuación total	25	12,8	21	7,8	1	0,5
N de perros con resultados no significativos	0		0		3	

	Grupo 4		Grupo 5	
	Zona inyectada con KLH		Zona inyectada con KLH	
	N de perros con anomalías	Puntuación media	N de perros con anomalías	Puntuación media

Hiperqueratosis	0	0	0	0
Infiltrado, linfocítico, dérmico	3	1,8	2	1
Infiltrado, histiocítico/macrofágico, dérmico	2	1	2	1
Infiltrado, neutrófilo, dérmico	2	0,8	2	1
Infiltrado, linfocítico, subcutáneo/muscular	2	1,3	3	1,7
Infiltrado, histiocítico/macrofágico, subcutáneo/muscular	2	1	3	2
Infiltrado, neutrófilo, subcutáneo/muscular	2	1	3	2
Fibroplasia, subcutánea	1	0,7	0	0
Hemorragia, subcutánea	1	0,7	1	0,3
Pérdida de miofibras	0	0	0	0
Degeneración de miofibras	0	0	0	0
Artefacto	4	1	0	0
Puntuación total	15	8,2	16	9
N de perros con resultados no significativos	1		0	

Secuencias utilizadas en la parte experimental

SEQ ID NO: 807

Secuencia de aminoácidos de la sonda de OX40L monomérico

5 NGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVNTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQP
NNYKTTTPVLDSGSSFFLNSTLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSHHHHHHENLYFQQGVPPQYP
PIQSIRVQFTRCENEKGCIITSPSKDETMKVQDNSIIINCDFYILSKGYFSEELSLSLYYRKGRGPLFSLSKVTSVDSIG
VAYLAFKDKVYFNVTTHTSYKDIQVNGGELILIHQNPGGFCAY

10 SEQ ID NO: 808

Secuencia de ADN de la sonda de OX40L trimérico (fusión de hlgG1 Fc)

gacaaaactcacacatgccaccgtgcccagcacctgaactcctggggggaccgtcagcttctcttccccccaaaacccaaggacaccctcatgatctccgga
cccctgaggtcacatgcgtgggtggacgtgagccacgaagaccctgaggtcaagttcaactggtacgtggacggcgtggaggtgcataatgcaagacaaag
ccgcgaggagcagtagacaacagcacgtaccgtgtggtcagcgtctcaccgtcctgcaccaggactggctgaatggcaaggagtacaagtgaaggtctcaa
15 caaagccctccagccccatcgagaaaaccatctccaaagcgaaggcagcccgagacccaggaaccacaggtgtacaccctgccccatcccggtgatgagctgac
caagaaccaggtcagcctgacgtgctgtgcaaggcttctatcccagcagcatgcgctggagtgaggagagcaatgggcagccggagaaactacaagacc
acgcctcccggtgctgactccgacggctccttctctctacagcaagctcaccgtggacaagagcaggtggcagcaggggaacgtcttctcatgctccgtgatgcat
gaggctctgcacaaccactacacacagaagagcctctccgtgtctccgggtaaaAGGAGCCCCCAGCCCCAGCCCAAGCCCCAGCCCA
20 GCCCCAGCCCCAGGGCAGCCTGCACGCCTGCGGCTGCGCCGCCGCCCGACATCAAGGACCTGCTGAGCA
GGCTGGAGGAGCTGGAGGGCCTGGTGAAGCAGCCTGAGGGAGCAGGGCACCGGCGGCGGCAGCGGCGGCAG
GGCCTGCAGCAGGTGCCGCCTCAGTATCCTCCAATTCAAAGTATCAGAGTACAATTTACCAGGTGTGAGAATG
AGAAAGGTTGCATCATCACATCCCCAAGCAAGGATGAACTATGAAGGTGCAAGACAACCTCAATCATCATTA
GTGATGGGTTTTATCTCATCTCCCTGAAGGGTACTTCTCTGAGGAGCTCAGCCTCAGCCTTTATTACCGAAAGG
GTCGGGGACCCCTCTTCTCTCTGAGCAAGGTCACATCTGTTGACTCCATTGGAGTGGCCTATCTGGCTTTCAAG

GACAAAGTCTACTTTAATGTGACCACTCACAGTACCTCCTACAAAGACATCCAGGTGAATGGTGGGGAATTGATT
CTCATTTCATCAAAATCCTGGTGGCTTCTGTGCCTAC

SEQ ID NO: 809

Secuencia de aminoácidos de la sonda de OX40L trimérico (fusión de hlgG1 Fc)

5 DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYN
STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPS
DIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGKRSPQ
PQPKPQPKPEPEGLHACGCAAAPDIKDLLSRLEEELEGLVSSLREQGTGGGSGGRGLQQVPPQYPPIQSIRVQFTRC
10 ENEKGCIITSPSKDETMKVQDNSIIINCDGFYLISLKGYSFSEELSLSLYYRKGRGPLFSLSKVTSVDSIGVAYLAFKDKVY
FNVTTHTSTSYKDIQVNGGELILIHQNPGGFCAY

SEQ ID NO: 810

Secuencia de ADN de la sonda de OX40L trimérico (marcador HIS)

CACCATCACcatcaccatGGCCCCGGCCAGGTGCAGCTGCACGCCTGCGGCTGCGCCGCCGCCCGCCCGACATCAAG
15 GACCTGCTGAGCAGGCTGGAGGAGCTGGAGGGCCTGGTGAGCAGCCTGAGGGAGCAGGGCACC GGCGGCGG
CAGCGGCGGCAGGGGCCTGCAGCAGGTGCCGCCTCAGTATCCTCCAATTCAAAGTATCAGAGTACAATTTACCA
GGTGTGAGAATGAGAAAGGTTGCATCATCACATCCCCAAGCAAGGATGAAACTATGAAGGTGCAAGACAACCTCA
ATCATCATTAAGTGTGATGGGTTTTATCTCATCTCCCTGAAGGGTTACTTCTCTGAGGAGCTCAGCCTCAGCCTTT
ATTACCGAAAGGGTCGGGGACCCCTCTTCTCTCTGAGCAAGGTCACATCTGTTGACTCCATTGGAGTGGCCTAT
20 CTGGCTTTCAAGGACAAAGTCTACTTTAATGTGACCACTCACAGTACCTCCTACAAAGACATCCAGGTGAATGGT
GGGGAATTGATTCTCATTTCATCAAAATCCTGGTGGCTTCTGTGCCTAC

SEQ ID NO: 811

Secuencia de aminoácidos de la sonda de OX40L trimérico (marcador HIS)

HHHHHHGPGQVQLHACGCAAAPDIKDLLSRLEEELEGLVSSLREQGTGGGSGGRGLQQVPPQYPPIQSIRVQFTRCE
25 NEKGCIITSPSKDETMKVQDNSIIINCDGFYLISLKGYSFSEELSLSLYYRKGRGPLFSLSKVTSVDSIGVAYLAFKDKVYF
NVTTHTSTSYKDIQVNGGELILIHQNPGGFCAY

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo o fragmento del mismo que se une específicamente a OX40L de animales de compañía, en el que el anticuerpo se selecciona de uno de los siguientes anticuerpos:

- [illegible]

[illegible]

un anticuerpo que comprende una CDR1 HC que comprende SEQ ID NO: 175 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR2 HC que comprende SEQ ID NO: 176 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR3 HC que comprende SEQ ID NO: 177 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR1 LC que comprende SEQ ID NO: 178 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR2 LC que comprende SEQ ID NO: 179 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una CDR3 LC que comprende SEQ ID NO: 180 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma;

un anticuerpo que comprende una CDR1 HC que comprende SEQ ID NO: 195 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR2 HC que comprende SEQ ID NO: 196 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR3 HC que comprende SEQ ID NO: 197 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR1 LC que comprende SEQ ID NO: 198 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR2 LC que comprende SEQ ID NO: 199 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una CDR3 LC que comprende SEQ ID NO: 200 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma;

un anticuerpo que comprende una CDR1 HC que comprende SEQ ID NO: 215 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR2 HC que comprende SEQ ID NO: 216 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR3 HC que comprende SEQ ID NO: 217 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR1 LC que comprende SEQ ID NO: 218 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR2 LC que comprende SEQ ID NO: 219 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una CDR3 LC que comprende SEQ ID NO: 220 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma:

un anticuerpo que comprende una CDR1 HC que comprende SEQ ID NO: 235 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR2 HC que comprende SEQ ID NO: 236 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR3 HC que comprende SEQ ID NO: 237 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR1 LC que comprende SEQ ID NO: 238 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR2 LC que comprende SEQ ID NO: 239 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una CDR3 LC que comprende SEQ ID NO: 240 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma;

145

un anticuerpo que comprende una CDR1 HC que comprende SEQ ID NO: 255 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR2 HC que comprende SEQ ID NO: 256 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR3 HC que comprende SEQ ID NO: 257 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR1 LC que comprende SEQ ID NO: 258 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR2 LC que comprende SEQ ID NO: 259 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una CDR3 LC que comprende SEQ ID NO: 260 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma;

un anticuerpo que comprende una CDR1 HC que comprende SEQ ID NO: 285 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR2 HC que comprende SEQ ID NO: 286 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR3 HC que comprende SEQ ID NO: 287 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR1 LC que comprende SEQ ID NO: 288 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR2 LC que comprende SEQ ID NO: 289 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una CDR3 LC que comprende SEQ ID NO: 290 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma;

un anticuerpo que comprende una CDR1 HC que comprende SEQ ID NO: 305 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR2 HC que comprende SEQ ID NO: 306 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR3 HC que comprende SEQ ID NO: 307 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR1 LC que comprende SEQ ID NO: 308 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR2 LC que comprende SEQ ID NO: 309 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una CDR3 LC que comprende SEQ ID NO: 310 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma:

un anticuerpo que comprende una CDR1 HC que comprende SEQ ID NO: 325 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR2 HC que comprende SEQ ID NO: 326 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR3 HC que comprende SEQ ID NO: 327 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR1 LC que comprende SEQ ID NO: 328 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR2 LC que comprende SEQ ID NO: 329 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una CDR3 LC que comprende SEQ ID NO: 330 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma;

146

un anticuerpo que comprende una CDR1 HC que comprende SEQ ID NO: 685 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR2 HC que comprende SEQ ID NO: 686 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR3 HC que comprende SEQ ID NO: 687 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR1 LC que comprende SEQ ID NO: 688 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR2 LC que comprende SEQ ID NO: 689 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una CDR3 LC que comprende SEQ ID NO: 690 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma;

un anticuerpo que comprende una CDR1 HC que comprende SEQ ID NO: 705 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR2 HC que comprende SEQ ID NO: 706 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR3 HC que comprende SEQ ID NO: 707 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR1 LC que comprende SEQ ID NO: 708 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR2 LC que comprende SEQ ID NO: 709 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una CDR3 LC que comprende SEQ ID NO: 710 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma;

un anticuerpo que comprende una CDR1 HC que comprende SEQ ID NO: 751 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR2 HC que comprende SEQ ID NO: 752 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR3 HC que comprende SEQ ID NO: 753 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR1 LC que comprende SEQ ID NO: 754 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una LC CDR2 que comprenda SEQ ID NO: 755 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una CDR3 LC que comprende SEQ ID NO: 756 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma;

un anticuerpo que comprende una CDR1 HC que comprende SEQ ID NO: 771 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR2 HC que comprende SEQ ID NO: 772 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR3 HC que comprende SEQ ID NO: 773 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR1 LC que comprende SEQ ID NO: 774 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR2 LC que comprende SEQ ID NO: 775 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una CDR3 LC que comprende SEQ ID NO: 776 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma;

151

identidad de secuencia con la misma y una CDR3 LC que comprende SEQ ID NO: 786 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma;

un anticuerpo que comprende una CDR1 HC que comprende SEQ ID NO: 791 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR2 HC que comprende SEQ ID NO: 792 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR3 HC que comprende SEQ ID NO: 793 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR1 LC que comprende SEQ ID NO: 794 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR2 LC que comprende SEQ ID NO: 795 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una CDR3 LC que comprende SEQ ID NO: 796 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma, o;

Un anticuerpo que comprende una CDR1 HC que comprende SEQ ID NO: 801 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR2 HC que comprende SEQ ID NO: 802 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR3 HC que comprende SEQ ID NO: 803 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR1 LC que comprende SEQ ID NO: 804 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma, una CDR2 LC que comprende SEQ ID NO: 805 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una CDR3 LC que comprende SEQ ID NO: 806 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad con la misma.

3. El anticuerpo o fragmento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que dicho animal de compañía es un perro o un gato.

4. El anticuerpo o fragmento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el anticuerpo o fragmento se une a OX40L canino.

5. El anticuerpo o fragmento según la reivindicación 4, en el que dicho anticuerpo o fragmento es capaz de

- a) reducir, inhibir o neutralizar la actividad o la activación de OX40 en el compañía;
- b) modificar la secreción de una citocina en el animal de compañía o en una célula del animal de compañía y/o
- c) disminuir animal de compañía o en una célula del animal de la proliferación de leucocitos en el animal de compañía.

6. El anticuerpo o fragmento según una reivindicación anterior, en el que el anticuerpo es un anticuerpo canino o caninizado.

7. El anticuerpo o fragmento de anticuerpo según una reivindicación anterior, en el que el anticuerpo se selecciona entre uno de los siguientes anticuerpos:

un anticuerpo que comprende una región variable HC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 12 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una región variable LC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 14 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma;

un anticuerpo que comprende una región variable HC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 22 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una región variable LC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 24 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma;

un anticuerpo que comprende una región variable HC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 32 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una región variable LC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 34 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma;

un anticuerpo que comprende una región variable HC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 42 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una región variable LC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 44 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma;

un anticuerpo que comprende una región variable HC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 52 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una región variable LC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 54 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma;

un anticuerpo que comprende una región variable HC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 62 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una región variable LC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 64 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma;

un anticuerpo que comprende una región variable HC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 72 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una región variable LC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 74 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma;

un anticuerpo que comprende una región variable HC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 242 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una región variable LC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 244 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma;

- [illegible]

un anticuerpo que comprende una región variable HC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 402 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una región variable LC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 404 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma;

- [illegible]

un anticuerpo que comprende una región variable HC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 562 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una región variable LC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 564 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma;

- [illegible]

- con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una región variable LC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 740 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma;
- 5 un anticuerpo que comprende una región variable HC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 748 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una región variable LC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 750 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma;
- 10 un anticuerpo que comprende una región variable HC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 758 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una región variable LC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 760 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma;
- 15 un anticuerpo que comprende una región variable HC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 768 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una región variable LC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 770 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma;
- 20 un anticuerpo que comprende una región variable HC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 788 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una región variable LC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 790 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma, o;
- 25 un anticuerpo que comprende una región variable HC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 798 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma y una región variable LC que comprende o consiste en la SEQ ID NO: 800 o una secuencia con al menos un 80 % de identidad de secuencia con la misma.
- 30 8. El anticuerpo o fragmento según una reivindicación anterior, en el que dicho fragmento se selecciona entre un F(ab')₂, Fab, Fv, scFv, cadena pesada, cadena ligera, cadena pesada variable (VH), cadena ligera variable (VL), región CDR, dominio único VH o VL, maxicuerpos, minicuerpos, intracuerpos, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos y bis-scFv, y polipéptidos que contienen al menos una porción de una inmunoglobulina que es suficiente para conferir al polipéptido la unión específica al antígeno.
- 35 9. El anticuerpo o fragmento según una reivindicación anterior, en el que dicho anticuerpo o fragmento está conjugado con otro resto.
10. El anticuerpo o fragmento según una reivindicación anterior que comprende un resto terapéutico, un resto de prolongación de la semivida o un marcador.
- 40 11. Una molécula de unión que comprende un anticuerpo o fragmento según una reivindicación anterior.
12. El anticuerpo o fragmento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o la molécula de unión de la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento de una enfermedad.
- 45 13. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo o fragmento del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o la molécula de unión de la reivindicación 11.
- 50 14. Un anticuerpo o fragmento del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, la molécula de unión de la reivindicación 11 o una composición farmacéutica según la reivindicación 13 para su uso en el tratamiento de una enfermedad mediada por OX40 u OX40L.
- 55 15. Un procedimiento para tratar o prevenir una enfermedad mediada por OX40 u OX40L que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un anticuerpo o fragmento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, la molécula de unión de la reivindicación 11 o la composición farmacéutica según la reivindicación 13.
- 60 16. El anticuerpo o fragmento, la molécula de unión o la composición farmacéutica según la reivindicación 14 o el procedimiento de la reivindicación 15 en los que dicha enfermedad se selecciona entre una enfermedad inflamatoria o autoinmunitaria.
17. El anticuerpo o fragmento, la molécula de unión, la composición farmacéutica o el procedimiento según la reivindicación 16, en el que dicha enfermedad se selecciona de enfermedades inflamatorias de la piel, incluidas dermatitis atópica, dermatitis alérgica, prurito, psoriasis, esclerodermia o eccema; respuestas asociadas a enfermedad inflamatoria intestinal (tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa); reperusión isquémica; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; asma; meningitis; encefalitis; uveítis; enfermedades autoinmunitarias, tales como artritis reumatoide, síndrome de Sjorgen, vasculitis; enfermedades que implican diapedesis de leucocitos; trastornos

inflamatorios del sistema nervioso central (SNC), síndrome de lesión multiorgánica secundaria a septicemia o traumatismo, neumonía bacteriana, enfermedades mediadas por complejos antígeno-anticuerpo; inflamaciones del pulmón, incluidas pleuresía, alveolitis, vasculitis, neumonía, bronquitis crónica, bronquiectasias y fibrosis quística.

- 5 18. El anticuerpo o fragmento, la molécula de unión, la composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 14, 16 o 17 o el procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 15 a 17, en los que dicho anticuerpo o fragmento se administra junto con uno o más agentes terapéuticos.
- 10 19. El anticuerpo o fragmento, la molécula de unión, la composición farmacéutica o el procedimiento según la reivindicación 18, en los que dichos uno o más agentes terapéuticos se seleccionan de rapamicina (sirolimus), tacrolimus, ciclosporina (por ejemplo, Atopica®), corticoesteroides (por ejemplo, metilprednisolona), metotrexato, micofenolato mofetilo, anticuerpos anti-CD28, anticuerpos anti-IL12/IL-23, anticuerpos anti-CD20, anticuerpos anti-CD30, moléculas de CTLA4-Fc, antagonistas del receptor CCR5, anticuerpos anti-CD40L, anticuerpos anti-VI_A4, anticuerpos anti-LFA1, fludarabina, anticuerpos anti-CD52, anticuerpos anti-CD45, ciclofosfamida, globulinas contra timocitos, anticuerpos contra el complemento C5, anticuerpos contra la integrina $\alpha 4\beta 7$, anticuerpos anti-IL6, anticuerpos anti-IL6-R, anticuerpos anti-IL2R, anticuerpos anti-CD25, moléculas anti-TNF α /TNF α -Fc, inhibidores de HDAC, inhibidores de JAK, tales como inhibidores de JAK-1 y JAK-3, anticuerpos anti-IL-31, inhibidores de SYK, anticuerpos anti-IL-4Ra, anticuerpos anti-IL-13, anticuerpos anti-TSLP, inhibidores de PDE4, lokietmab (Cytointercept®) y oclacitinib (Apoquel®).
- 15 20. Un procedimiento para disminuir la secreción de citocinas, que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un anticuerpo o fragmento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, una molécula de unión de la reivindicación 11 o una composición farmacéutica de la reivindicación 13.
- 20 21. Un agente de unión multiespecífico que comprende un anticuerpo o fragmento del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una molécula de unión de la reivindicación 11.
- 25 22. Una terapia combinada que comprende un anticuerpo o fragmento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, una molécula de unión de la reivindicación 11 o una composición farmacéutica de la reivindicación 13.
- 30 23. Un inmunoconjugado que comprende un anticuerpo o fragmento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una molécula de unión según la reivindicación 11.
- 35 24. Un kit que comprende un anticuerpo o fragmento del mismo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, la molécula de unión de la reivindicación 11 o una composición farmacéutica según la reivindicación 13.
- 40 25. Un procedimiento para detectar OX40L u OX40 en un animal de compañía, que comprende poner en contacto una muestra de ensayo con un anticuerpo o fragmento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una molécula de unión según la reivindicación 11.

RESUMEN

La invención se refiere a anticuerpos que modulan la vía de transducción de señales de OX40 para tratar enfermedades inflamatorias en animales de compañía, por ejemplo, dermatitis atópica (DA) y/o eccema. También se describen procedimientos y usos relacionados.