

ANTICUERPOS ESPECÍFICOS CONTRA LA PROTEÍNA 7 RELACIONADA CON LA ANGIOPOYETINA Y USOS DE ESTOS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] La presente solicitud reivindica la prioridad y el beneficio de la solicitud provisional de patente de los Estados Unidos núm. 63/336,747, presentada el 29 de abril de 2022, que se incorpora en su totalidad al presente documento mediante referencia para todos los efectos.

LISTADO DE SECUENCIAS

[0002] El texto del listado de secuencias legible por computadora presentado con el presente documento, titulado “40185_601_SequenceListing”, creado el 30 de marzo de 2023, que tiene un tamaño de archivo de 410 410 bytes, se incorpora en su totalidad mediante esta referencia.

CAMPO

[0003] Las modalidades de la presente divulgación se relacionan con el tratamiento y/o la prevención del glaucoma y otras enfermedades que afectan al nervio óptico y a las células ganglionares de la retina. En particular, la presente divulgación proporciona nuevos anticuerpos terapéuticos y composiciones y métodos relacionados que se dirigen a la proteína 7 relacionada con la angiopoyetina (ANGPTL7) para reducir la presión intraocular (PIO) con el fin de prevenir el daño al nervio óptico y restaurar la visión.

ANTECEDENTES

[0004] El glaucoma es un grupo de neuropatías ópticas asociadas a cambios estructurales característicos en la cabeza del nervio óptico que pueden provocar pérdida del campo visual y, en última instancia, ceguera. La ceguera se define más comúnmente como una agudeza visual de 20/200 o peor en una tabla optométrica de Snellen o un campo visual de menos de 20 grados. La ceguera legal se refiere al cumplimiento de estos criterios por parte del ojo que ve mejor. Para el año 2020, aproximadamente 79,6 millones de personas en todo el mundo tendrán glaucoma y más de 11 millones tendrán ceguera bilateral debido a esta enfermedad. Más de 2 millones de estadounidenses de 40 años o más tienen glaucoma, y estudios de la población de EE. UU. estiman que más de la mitad de estos casos pueden no estar diagnosticados o no

recibir tratamiento. Entre las personas negras e hispanas, el glaucoma es la principal causa de ceguera irreversible. El glaucoma representa más del 25 % de los casos de ceguera en estos grupos, lo que lo convierte en una causa más común de ceguera que la retinopatía diabética (que representa el 7,3 % y el 14,3 % de los casos en personas negras e hispanas, respectivamente) y la degeneración macular relacionada con la edad (que representa el 4,4 % y el 14,3 % de los casos en personas negras e hispanas, respectivamente). Entre las personas hispanas, el glaucoma causa ceguera con más frecuencia que las cataratas (28,6 % frente a 14,3 %). En 2009, los beneficiarios de Medicare gastaron 748 millones de dólares en visitas, pruebas y procedimientos relacionados con el glaucoma. Los pacientes con glaucoma que no son ciegos pueden tener limitaciones funcionales, lo que lleva a dejar de conducir vehículos y a una disminución de la capacidad para leer.

[0005] Las dos formas más comunes de glaucoma son el glaucoma primario de ángulo abierto (POAG, por su sigla en inglés, o GPAA en español) y el glaucoma primario de ángulo cerrado (PACG, por su sigla en inglés, o GPAC en español), siendo el primero aproximadamente siete veces más común que el segundo en los Estados Unidos y Europa. Cuando el POAG y el PACG no se tratan, el curso típico de la enfermedad es una pérdida crónica, progresiva e irreversible del campo visual, que puede progresar a visión de túnel y, en última instancia, pérdida de la visión central. Se ha demostrado que el tratamiento que reduce la presión intraocular mejora los resultados en ensayos clínicos aleatorizados. El ángulo del ojo es la unión entre el iris y la córnea, donde la red trabecular drena el humor acuoso de la cámara anterior del ojo. En el POAG, el ángulo permanece abierto mientras la malla trabecular no queda bloqueada por el tejido del iris. La presión intraocular se transmite a los axones de las células ganglionares de la retina en el nervio óptico como estrés mecánico, lo que conduce a la muerte celular. Sin embargo, alrededor del 50 % de los pacientes con glaucoma tienen una presión intraocular dentro del intervalo llamado “normal” de 10 a 21 mmHg al momento del diagnóstico. Solo después de que se ha perdido el 30 % de las células ganglionares de la retina se presentan defectos en el campo visual en las pruebas perimétricas. En el PACG, el iris periférico obstruye la facilidad de drenaje acuoso normal. Esto puede provocar un aumento de la presión intraocular y daños en el nervio óptico. Los ojos con riesgo de padecer PACG tienden a ser más cortos y con una cámara anterior menos profunda. Los pacientes con PACG pueden experimentar episodios agudos o subagudos que ocurren después de un aumento repentino de la presión intraocular o por un PACG crónico que tiene un inicio insidioso y es en gran medida asintomático.

COMPENDIO

[0006] Las modalidades de la presente divulgación incluyen un anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno de este, que se une específicamente a la proteína 7 similar a la angiopoyetina (ANGPTL7), en donde opcionalmente dicha ANGPTL7 humana es un polipéptido que comprende o consiste en la secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 370 a 374.

[0007] En algunas modalidades, el anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno de este, presenta una o más de las siguientes características funcionales: aumenta la facilidad de drenaje en comparación con un control cuando se administra al ojo de un sujeto, opcionalmente en donde el control es un tratamiento con vehículo, tratamiento con dexametasona, tratamiento con la proteína ANGPTL7 o tratamiento con la proteína ANGPTL7 y un anticuerpo de control de isotipo; y/o se une a la ANGPTL7 con una K_D de alrededor de 100 nM o menos; y/o se une al mismo epítipo en la ANGPTL7 que un anticuerpo que comprende las secuencias de VH y VL de cualquiera de los ejemplos de anticuerpos cuyas secuencias se proporcionan en la Tabla 11; y/o compite por la unión a la ANGPTL7 con un anticuerpo que comprende las secuencias de VH y VL de cualquiera de los ejemplos de anticuerpos cuyas secuencias se proporcionan en la Tabla 11.

[0008] En algunas modalidades, el anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno de este, es monoclonal, opcionalmente recombinante. En algunas modalidades, el anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno de este, es humano, humanizado o quimérico.

[0009] En algunas modalidades, el anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno de este, es un anticuerpo de longitud completa, un anticuerpo monocatenario, un fragmento variable monocatenario (scFv, por su sigla en inglés), un fragmento variable (Fv), un fragmento de región de unión al antígeno (Fab), un Fab-C, un Fab'-SH, un (Fab')₂, un anticuerpo de dominio simple (sdAb, por su sigla en inglés), un anticuerpo de VHH, un nanocuerpo, un anticuerpo de dominio simple derivado de camélido, un fragmento de anticuerpo de dominio simple derivado de IgNAR de tiburón (VNAR), un diacuerpo, a triacuerpo, un anticalin o un aptámero, en donde opcionalmente el anticuerpo es un anticuerpo de longitud completa que comprende una región Fc tal como una región de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 humana.

[0010] En algunas modalidades, el anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno de este, se conjuga con al menos un resto adicional, seleccionado opcionalmente de entre: un resto de unión a antígeno, tal como un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de este, que es capaz de unirse específicamente a un objetivo que no es la ANGPTL7 humana, en donde

preferiblemente dicho objetivo se expresa en el ojo humano; un resto terapéutico o citotóxico; un resto de detección; un resto de purificación; un resto de extensión de la semivida, opcionalmente un polipéptido que tiene al menos 20 aminoácidos de longitud y comprende cualquier combinación de residuos G, A, S T, E y P, cuyo polipéptido está conjugado con el extremo C o N del anticuerpo.

[0011] En algunas modalidades, el anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno de este, es un polipéptido que comprende: una, dos o las tres HCDR de cualquiera de los ejemplos de anticuerpos cuyas secuencias se proporcionan en la Tabla 11, y opcionalmente también una, dos o las tres LCDR correspondientes del ejemplo de anticuerpo; y/o una secuencia de VH que tiene al menos un 90 % de identidad con respecto a la secuencia de VH de cualquiera de los ejemplos de anticuerpos cuyas secuencias se proporcionan en la Tabla 11, y opcionalmente también una secuencia de VL que tiene al menos un 90 % de identidad con respecto a la secuencia de VL correspondiente del ejemplo de anticuerpo, en donde preferiblemente no se permite variación en las HCDR o LCDR; y/o las seis CDR de cualquiera de los ejemplos de anticuerpos cuyas secuencias se proporcionan en la Tabla 11; y/o las secuencias de VH y VL de cualquiera de los ejemplos de anticuerpos cuyas secuencias se proporcionan en la Tabla 11; y/o la secuencia de cadena pesada de longitud completa (VH + constante) de cualquiera de los ejemplos de anticuerpos cuyas secuencias se proporcionan en la Tabla 11, y opcionalmente también la secuencia de cadena ligera de longitud completa (VL + constante) correspondiente del ejemplo de anticuerpo.

[0012] Las modalidades de la presente divulgación también incluyen un polinucleótido que codifica un anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno de este, de cualquiera de los párrafos anteriores, en donde opcionalmente dicho polinucleótido comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 70 %, 80 %, 90 % o 100 % de identidad con respecto a una secuencia de ácido nucleico de cualquiera de los ejemplos de anticuerpos cuyas secuencias se proporcionan en la Tabla 11.

[0013] Las modalidades de la presente divulgación también incluyen un vector de expresión que comprende el polinucleótido del párrafo anterior, que es opcionalmente un vector de virus adenoasociado (AAV, por su sigla en inglés), un vector lentiviral (LV), un vector del virus del herpes simple (HSV, por su sigla en inglés) o un vector de retrovirus.

[0014] Las modalidades de la presente divulgación también incluyen una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno de este, un polinucleótido o un vector de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, y opcionalmente: al menos un vehículo, diluyente o conservante farmacéuticamente aceptable;

y/o al menos un ingrediente activo adicional. En algunas modalidades, la composición farmacéutica es adecuada para la administración ocular a un sujeto, opcionalmente mediante suministro mediante el uso de un inserto conjuntival, una lente de contacto, un gel, una nanopartícula, un polímero mucoadhesivo, un ungüento, una solución, una suspensión, gotas oculares y/o un implante, preferiblemente mediante inyección en el líquido vítreo.

[0015] Las modalidades de la presente divulgación también incluyen el anticuerpo, o un fragmento de unión a antígeno de este, el polinucleótido, el vector o las composiciones de cualquiera de los párrafos anteriores, para su uso como medicamento, opcionalmente para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad del ojo en un sujeto. En algunas modalidades, la enfermedad se caracteriza por un aumento de la presión intraocular y/o una reducción de la facilidad de drenaje en el ojo del sujeto. En algunas modalidades, el método comprende la administración ocular del anticuerpo, preferiblemente mediante inyección en el líquido vítreo, y en donde dicha administración preferiblemente alivia al menos un síntoma en el sujeto seleccionado de entre dolor ocular, presión ocular, cefaleas, halos de arcoiris alrededor de las luces, visión baja, visión borrosa, estrechamiento de la visión, problemas de visión periférica, puntos ciegos, náuseas, vómitos y enrojecimiento de ojos. En algunas modalidades, la enfermedad es glaucoma y/o una enfermedad que afecta el nervio óptico o las células ganglionares de la retina, en donde opcionalmente dicho glaucoma es primario o glaucoma inducido por glucocorticoides.

[0016] Las modalidades de la presente divulgación incluyen anticuerpos contra péptidos de la proteína 7 similar a la angiopoyetina (ANGPTL7), o un fragmento de unión a antígeno de este, que comprende una región variable de cadena pesada (VH) que comprende las regiones de determinación de la complementariedad (CDR) HCDR1, HCDR2 y HCDR3, y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende las regiones de determinación de la complementariedad (CDRs) LCDR1, LCDR2 y LCDR3. En algunas modalidades, la HCDR1 comprende una de las siguientes secuencias de aminoácidos: (a) $X_1YX_2IX_3$ (SEQ ID NO: 1), en donde X_1 es S o D; X_2 es G o Y; X_3 es S o H; (b) TSGVGVG (SEQ ID NO: 18); (c) $X_1X_2X_3MX_4$ (SEQ ID NO: 27), en donde X_1 es V, S, D o T; X_2 es Y, H o F; X_3 es D, G, S o A; X_4 es H, S o N; o (d) $SX_1SX_2YWX_3$ (SEQ ID NO: 74), en donde X_1 es S o G; X_2 es S o Y; X_3 es G o S. En algunas modalidades, la HCDR2 comprende una de las siguientes secuencias de aminoácidos: (a) $WIX_1X_2X_3X_4GX_5TX_6YAQX_7X_8X_9G$ (SEQ ID NO: 7), en donde X_1 es S, I o N; X_2 es A o P; X_3 es Y o N; X_4 es N o T; X_5 es N o A; X_6 es N o K; X_7 es N o K; X_8 es L o F; X_9 es R o Q; (b) LIYWNDCKX₁YSPSLKS (SEQ ID NO: 21), en donde X_1 es R o Q; (c) $X_1X_2X_3X_4X_5X_6X_7X_8X_9X_{10}X_{11}X_{12}X_{13}X_{14}X_{15}G$ (SEQ ID NO: 43), en donde X_1 es G, T, S, A,

V, H o I; X₂ es I o M; X₃ es D, N, T, S o G; X₄ es P, W, S, G o Y; X₅ es D, A, N, S o Y; X₆ es G o S; X₇ es D, G, Y, S, I o N; X₈ es T, S, N, I, Y o D; X₉ es Y, T, F, M, K, G o I; X₁₀ es Y, G o F; X₁₁ es P, Y o A; X₁₂ es G, D o A; X₁₃ es S o D; X₁₄ es V, L o S; X₁₅ es K o M; o (d) X₁IYYSGSTX₂SNPSLK₃ (SEQ ID NO: 78) en donde X₁ es S o Y; X₂ es Y o S. En algunas modalidades, la HCDR3 comprende una de las siguientes secuencias de aminoácidos: (a) SEQ ID NOs: 13-17; (b) X₁X₂X₃X₄X₅X₆FFDX₇ (SEQ ID NO: 24) en donde X₁ es S, D o N; X₂ es Y o P; X₃ es G o D; X₄ es D o Y; X₅ es Y o G; X₆ es W o D; X₇ es L o Y; (c) SEQ ID NOs: 59-73; o (d) X₁X₂X₃X₄GX₅X₆X₇X₈X₉Y (SEQ ID NO: 82) en donde X₁ es Q o A; X₂ es Y o K; X₃ es I o W; X₄ es S o E; X₅ es T o D; X₆ es E o Y; X₇ es Y o F; X₈ es F o D; X₉ es Q o Y.

[0017] De acuerdo con las modalidades anteriores, la LCDR1 de los anticuerpos anti-ANGPTL7 de la presente divulgación incluye una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 87-97, SEQ ID NOs: 123-127 o SEQ ID NOs: 141-149; la LCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 99-109, SEQ ID NOs: 129-133 o SEQ ID NOs: 151-159; y la LCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 111-121, SEQ ID NOs: 135-139 o SEQ ID NOs: 161-169.

[0018] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona anticuerpos dirigidos contra péptidos de ANGPTL7, o un fragmento de unión a antígeno de estos, que incluyen una VH que comprende las regiones de determinación de la complementariedad HCDR1, HCDR2 y HCDR3, y una VL que comprende las regiones de determinación de la complementariedad LCDR1, LCDR2 y LCDR3, en donde la LCDR1 comprende una de las siguientes secuencias de aminoácidos: (a) RASQX₁IX₂X₃X₄LX₅ (SEQ ID NO: 86), en donde X₁ es G o S; X₂ es S, R o Y; X₃ es S, N o I; X₄ es W, D o Y; X₅ es A, G o N; (b) RSSQSLX₁X₂SX₃X₄X₅X₆Y LX₇ (SEQ ID NO: 122), en donde X₁ es L o V; X₂ es H, Y o F; X₃ es N o D; X₄ es R o G; X₅ es Y o N; X₆ es N o T; X₇ es D o N; o (c) RASQSVSX₁X₂X₃X₄A (SEQ ID NO: 140), en donde X₁ es S, N o R; X₂ es Y o S; X₃ es L o Y; X₄ es A o L. En algunas modalidades, la LCDR2 comprende una de las siguientes secuencias de aminoácidos: (a) AX₁SSLX₂S (SEQ ID NO: 98), en donde X₁ es A o T; X₂ es Q o P; (b) X₁X₂SNRX₃S (SEQ ID NO: 128), en donde X₁ es L, K o E; X₂ es G o V; X₃ es A o D; o (c) X₁ASX₂RAT (SEQ ID NO: 150), en donde X₁ es D o G; X₂ es N, S o T. En algunas modalidades, la LCDR3 comprende una de las siguientes secuencias de aminoácidos: (a) X₁QX₂X₃X₄X₅PX₆X₇ (SEQ ID NO: 110), en donde X₁ es L o Q; X₂ es A, H, S o D; X₃ es N, F o Y; X₄ es S, T o N; X₅ es F, Y o T; X₆ es W, L, I, P o Y; X₇ es T o Y; (b) MQX₁X₂X₃X₄PX₅T (SEQ ID NO: 134), en donde X₁ es T o G; X₂ es L o T; X₃ es Q o H; X₄ es T o W; X₅ es Y o W; o (c) QQX₁X₂X₃X₄X₅X₆T (SEQ ID NO: 160), en donde X₁ es R, Y o G; X₂ es S, G o Q; X₃ es N, S o V; X₄ es W, S o I; X₅ es P o L; X₆ es L, S, P o T.

[0019] De acuerdo con las modalidades anteriores, la HCDR1 de los anticuerpos anti-ANGPTL7 de la presente divulgación incluye una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 2-6, SEQ ID NOs: 19-20, SEQ ID NOs: 28-42 o SEQ ID NOs: 75-77; la HCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 8-12, SEQ ID NOs: 22-23, SEQ ID NOs 44-58 o SEQ ID NOs: 79-81; y la HCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de SEQ ID NOs: 13-17, SEQ ID NOs: 25-26, SEQ ID NOs: 59-73 o SEQ ID NOs: 83-85.

[0020] En algunas modalidades, la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 2; la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 8; y la HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 13. En algunas modalidades, la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 3; la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 9; y la HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14. En algunas modalidades, la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 4; la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 10; y la HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 15. En algunas modalidades, la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 5; la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 11; y la HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 16. En algunas modalidades, la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 6; la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 12; y la HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 17. En algunas modalidades, la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 7; la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 14; y la HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20. En algunas modalidades, la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 19; la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 22; y la HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 25. En algunas modalidades, la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 20; la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 23; y la HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 26. En algunas modalidades, la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 28; la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 44; y la HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 59. En algunas modalidades, la HCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 29; la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 45; y la HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 60. En algunas modalidades, la

8

9

10

147; la LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 157; y la LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 167. En algunas modalidades, la LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 148; la LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 158; y la LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 168. En algunas modalidades, la LCDR1 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 149; la LCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 159; y la LCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de SEQ ID NO: 169.

[0021] En algunas modalidades, la VH de los anticuerpos anti-ANGPTL7 de la presente divulgación incluye una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a cualquiera de: (a) SEQ ID NOs: 170-174; (b) SEQ ID NOs: 190-191; (c) SEQ ID NOs: 198-212; o (d) SEQ ID NOs: 258-260. En algunas modalidades, la VL de los anticuerpos anti-ANGPTL7 de la presente divulgación incluye una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a cualquiera de: (a) SEQ ID NOs: 180-184; (b) SEQ ID NOs: 194-195; (c) SEQ ID NOs: 228-242; o (d) SEQ ID NOs: 264-266. En algunas modalidades, la VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 170 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 180. En algunas modalidades, la VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 171 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 181. En algunas modalidades, la VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 172 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 182. En algunas modalidades, la VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 173 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 183. En algunas modalidades, la VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 174 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 184. En algunas modalidades, la VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 190 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 194. En algunas modalidades, la VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 191 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 195. En algunas modalidades, la VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 198 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 228. En algunas modalidades, la VH comprende una secuencia de

12

idéntica a SEQ ID NO: 242. En algunas modalidades, la VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 258 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 264. En algunas modalidades, la VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 259 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 265. En algunas modalidades, la VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 260 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 266.

[0022] De acuerdo con las modalidades anteriores, la presente divulgación proporciona anticuerpos anti-ANGPTL7 que comprenden diversas características funcionales. En algunas modalidades, los anticuerpos anti-ANGPTL7 descritos en el presente documento se unen a la ANGPTL7 (o un fragmento de este) y aumentan la facilidad de drenaje en comparación con un control. En algunas modalidades, el control se selecciona dentro del grupo que consiste en tratamiento con vehículo, tratamiento con dexametasona, tratamiento con la proteína ANGPTL7 y tratamiento con la proteína ANGPTL7 y un anticuerpo de control de isotipo. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 210 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 240; (b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 200 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 230; (c) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 258 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 264; (d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 207 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 237; (e) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 204 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 234; (f) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 260 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 266; (g) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 205 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 235; (h) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 206 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos

90 % idéntica a SEQ ID NO: 236 (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 208 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 238; (j) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 191 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 195; (k) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 203 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 233; (l) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 212 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 242; (m) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 198 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 228; (n) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 190 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 194; (o) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 202 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 232; (p) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 211 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 241; o (q) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 199 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 229.

[0023] En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 210 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 240; (b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 200 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 230; o (c) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 258 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 264.

[0024] En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 207 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 237; (b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos

90 % idéntica a SEQ ID NO: 204 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 234; (c) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 260 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 266; (d) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 205 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 235; (e) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 206 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 236; (f) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 208 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 238; (g) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 191 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 195; (h) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 203 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 233; (i) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 212 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 242; (j) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 198 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 228; o (k) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 190 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 194.

[0025] En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende: (a) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 202 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 232; (b) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 211 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 241; o (c) una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 199 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica a SEQ ID NO: 229.

[0026] De acuerdo con las modalidades anteriores, los anticuerpos anti-ANGPTL7 de la presente divulgación pueden ser un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo humano, un anticuerpo humanizado y/o un anticuerpo quimérico. En algunas modalidades, el anticuerpo es

un fragmento seleccionado dentro del grupo que consiste en fragmentos Fab, Fab-C, Fab'-SH, Fv, scFv y (Fab')₂. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 es un anticuerpo monoespecífico. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 es un anticuerpo biespecífico. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende dos o más anticuerpos de dominio simple que forman un anticuerpo bivalente, un anticuerpo trivalente o un anticuerpo tetravalente que reconoce diferentes epítomos en el mismo antígeno o en diferentes antígenos.

[0027] En algunas modalidades, el anticuerpo comprende un resto de detección. En algunas modalidades, el anticuerpo comprende un resto de purificación. En algunas modalidades, el anticuerpo comprende un resto de extensión de la semivida. En algunas modalidades, el resto de extensión de la semivida comprende un polipéptido que tiene una longitud de al menos 20 aminoácidos y comprende cualquier combinación de residuos G, A, S T, E y P. En algunas modalidades, el polipéptido de extensión de la semivida está unido al extremo C o al extremo N del anticuerpo.

[0028] Los anticuerpos anti-ANGPTL7 de la presente divulgación pueden administrarse como parte de una composición farmacéutica en una cantidad con eficacia terapéutica para tratar una enfermedad ocular (p. ej., glaucoma y/o una enfermedad que afecta al nervio óptico o a las células ganglionares de la retina). En algunas modalidades, la composición es adecuada para la administración ocular. En algunas modalidades, la administración ocular comprende la inyección en el líquido vítreo. En algunas modalidades, la administración ocular comprende administrar el anticuerpo utilizando un inserto conjuntival, una lente de contacto, un gel, una nanopartícula, un polímero mucoadhesivo, una pomada, una solución, una suspensión, gotas para los ojos y/o un implante.

[0029] Las modalidades de la presente divulgación también incluyen métodos de tratamiento del glaucoma y/o una enfermedad que afecta al nervio óptico y a las células ganglionares de la retina. De acuerdo con estas modalidades, los métodos incluyen administrar una composición farmacéutica que comprende una cantidad con eficacia terapéutica de un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente divulgación. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra a nivel ocular y trata al menos un síntoma asociado al glaucoma y/o a una enfermedad que afecta al nervio óptico o a las células ganglionares de la retina. En algunas modalidades, en el al menos un síntoma asociado al glaucoma y/o a una enfermedad que afecta al nervio óptico o a las células ganglionares de la retina comprende dolor ocular, presión ocular, cefaleas, halos de arcoiris alrededor de las luces, visión baja, visión borrosa, estrechamiento de la visión, problemas de visión periférica, puntos ciegos,

náuseas, vómitos y enrojecimiento de ojos. En algunas modalidades, la administración de la composición farmacéutica atenúa la presión intraocular y/o aumenta la facilidad de drenaje en el ojo del sujeto. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra en una dosis que varía de alrededor de 0,0001 mg/dosis a alrededor de 100 mg/dosis. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra en una dosis que varía de alrededor de 0,0001 mg/ml a alrededor de 100 mg/ml.

[0030] Las modalidades de la presente divulgación también incluyen un polinucleótido que codifica cualquiera de los anticuerpos anti-ANGPTL7 de la presente divulgación. En algunas modalidades, el polinucleótido comprende una secuencia que es al menos 70 % idéntica a cualquiera de las siguientes secuencias de ácido nucleico: (a) SEQ ID NOs: 175-179; (b) SEQ ID NOs: 192-193; (c) SEQ ID NOs: 213-227; o (d) SEQ ID NOs: 261-263. En algunas modalidades, el polinucleótido comprende una secuencia que es al menos 70 % idéntica a cualquiera de las secuencias de ácido nucleico: (a) SEQ ID NOs: 185-189; (b) SEQ ID NOs: 196-197; (c) SEQ ID NOs: 243-257; o (d) SEQ ID NOs: 267-269. En algunas modalidades, el polinucleótido comprende una secuencia que es al menos 80 % idéntica a cualquiera de las secuencias de ácido nucleico: (a) SEQ ID NOs: 175-179; (b) SEQ ID NOs: 192-193; (c) SEQ ID NOs: 213-227; o (d) SEQ ID NOs: 261-263. En algunas modalidades, el polinucleótido comprende una secuencia que es al menos 80 % idéntica a cualquiera de las secuencias de ácido nucleico: (a) SEQ ID NOs: 185-189; (b) SEQ ID NOs: 196-197; (c) SEQ ID NOs: 243-257; o (d) SEQ ID NOs: 267-269.

[0031] En algunas modalidades, el polinucleótido que codifica un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente divulgación comprende: (a) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 175 y una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 185; (b) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 176 y una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 186; (c) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 177 y una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 187; (d) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 178 y una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 188; o (e) una secuencia de ácido nucleico que sea al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 179 y una secuencia de ácido nucleico que sea al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 189.

[0032] En algunas modalidades, el polinucleótido que codifica un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente divulgación comprende: (a) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 192 y una secuencia de ácido nucleico que es al menos

70 % idéntica a SEQ ID NO: 196; o (b) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 193 y una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 197.

[0033] En algunas modalidades, el polinucleótido que codifica un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente divulgación comprende: (a) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 213 y una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 243; (b) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 214 y una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 244; (c) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 215 y una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 245; (d) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 216 y una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 246; (e) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 217 y una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 247; (f) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 218 y una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 248; (g) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 219 y una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 249; (h) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 220 y una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 250; (i) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 221 y una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 251; (j) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 222 y una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 252; o (k) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 223 y una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 253; (l) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 224 y una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 254; (m) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 225 y una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 255; (n) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 226 y una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 256; o (o) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 227 y una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 257.

[0034] En algunas modalidades, el polinucleótido que codifica un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente divulgación comprende: (a) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 261 y una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 267; (b) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 262 y una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 268; o (c) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 263 y una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica a SEQ ID NO: 269.

[0035] De acuerdo con estas modalidades, la presente descripción incluye un vector de expresión que comprende cualquiera de los polinucleótidos que codifican un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente divulgación. En algunas modalidades, el vector de expresión es adecuado para fabricar un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente divulgación para la administración del anticuerpo a un sujeto. En algunas modalidades, el vector de expresión es adecuado para su uso en terapia génica (por ejemplo, un vector de expresión para administrar un polinucleótido que codifica un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente divulgación a un sujeto). En algunas modalidades, el vector de expresión es un vector de virus adenoasociado (AAV) o comprende una estructura principal de AAV. En algunas modalidades, el vector de expresión es un vector lentiviral (LV) o comprende una estructura principal de LV. En algunas modalidades, el vector de expresión es un vector del virus del herpes simple (HSV) o un vector de retrovirus.

[0036] De acuerdo con estas modalidades, la presente divulgación también proporciona un método para administrar terapia génica ocular a un sujeto que la necesite, que comprende inyectar una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un vector de expresión descrito en el presente documento (por ejemplo, un vector de expresión que comprende un polinucleótido que codifica un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente divulgación). De acuerdo con estas modalidades, la presente divulgación también proporciona un método para tratar un glaucoma y/o una enfermedad que afecta al nervio óptico a las células ganglionares de la retina que comprende administrar una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un vector de expresión descrito en el presente documento (por ejemplo, un vector de expresión que comprende un polinucleótido que codifica un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente divulgación). En algunas modalidades, la administración de la composición farmacéutica trata al menos un síntoma de glaucoma y/o una enfermedad que afecta al nervio óptico o a las células ganglionares de la retina.

[0037] De acuerdo con las modalidades anteriores, los anticuerpos anti-ANGPTL7 de la presente divulgación se unen a un epítipo de un polipéptido de ANGPTL7 que tiene cualquier secuencia de aminoácidos de SEQ ID NOS: 370-374, o una de sus variantes. En algunas modalidades, los anticuerpos anti-ANGPTL7 de la presente divulgación se unen a un epítipo de un polipéptido de ANGPTL7 con una K_D de alrededor de 100 nM o menos.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0038] FIG. 1: Datos representativos que muestran los niveles de expresión del gen DE *ANGTPL7* en relación con el control después del tratamiento con dexametasona durante 5 días.

[0039] FIG. 2: Datos representativos de los cambios genéticos inducidos por el tratamiento a partir de 3 días de tratamiento con ANGPTL7 (50 mg/ml) en células TM y SC humanas utilizando un panel DE RNAseq.

[0040] FIG. 3A-FIG. 3C: Diagrama esquemático representativo de la tecnología de andamiaje 3D-HTM (Glaucnix) utilizada como modelo de tejido ocular humano ex vivo para evaluar los efectos de la ANGPTL7 sobre la facilidad de drenaje (FIG. 3A). La FIG. 3B incluye datos representativos que muestran la facilidad de drenaje para el donante 2 de 3D-HTM tratado con vehículo (DMSO), dexametasona a 500 nM, ANGPTL7 a 50 ng/mL. Las muestras se analizaron utilizando ANOVA unidireccional (GraphPad Prism Software, Inc., La Jolla, CA), * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ $N=4$ por grupo de tratamiento. La FIG. 3C incluye datos representativos que muestran la facilidad de drenaje para el donante 3 de 3D-HTM tratado con vehículo (DMSO), dexametasona a 500 nM, ANGPTL7 a 50 ng/mL. Las muestras se analizaron utilizando ANOVA unidireccional (GraphPad Prism Software, Inc., La Jolla, CA), * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ $N=4$ por grupo de tratamiento.

[0041] FIG. 4A-FIG. 4C: La FIG. 4A incluye datos representativos que muestran la facilidad de drenaje para el donante 1 tratado con vehículo (DMSO), dexametasona a 500 nM o ANGPTL7 a 25, 50, 150 ng/mL. Las muestras se analizaron utilizando ANOVA unidireccional (GraphPad Prism Software, Inc., La Jolla, CA), * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ $N=3$ por grupo de tratamiento. La FIG. 4B incluye datos representativos que muestran la facilidad de drenaje para el donante 2 tratado con vehículo (DMSO), dexametasona a 500 nM o ANGPTL7 a 25, 50, 150 ng/mL. Las muestras se analizaron utilizando ANOVA unidireccional (GraphPad Prism Software, Inc., La Jolla, CA), * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ $N=3$ por grupo de tratamiento. La FIG. 4C incluye datos representativos que muestran la facilidad de drenaje para el donante 3 tratado con vehículo (DMSO), dexametasona a 500 nM

o ANGPTL7 a 25, 50, 150 ng/mL. Las muestras se analizaron utilizando ANOVA unidireccional (GraphPad Prism Software, Inc., La Jolla, CA), * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ N=3 por grupo de tratamiento. (Véase la FIG. 3A para ver un diagrama esquemático de la tecnología de andamiaje 3D-HTM utilizada para generar datos en las FIG. 4A-FIG. 4C).

[0042] FIG. 5A-FIG. 5D: Resultados representativos de ELISA utilizados para determinar los títulos séricos positivos al antígeno de ratones inmunizados con ANGPTL7, de acuerdo con cuatro protocolos/cohortes de inmunización diferentes (FIG. 5A – Cohorte 1; FIG. 5B – Cohorte 2; FIG. 5C – Cohorte 3; FIG. 5D – Cohorte 4).

[0043] FIG. 6A-FIG. 6I: Resultados representativos de experimentos de bloqueo cruzado de anticuerpos ANGPTL7, incluidos datos de un mapa de calor representativo que analiza la capacidad de los anticuerpos para bloquearse entre sí para la unión al antígeno (FIG. 6A), y dendrogramas representativos, que agrupan progresivamente los anticuerpos con perfiles de competencia similares. La FIG. 6B incluye datos de una red de agrupamiento granular. FIG. 6C: incluye datos de un dendrograma binario combinado (el color indica los grupos en la red de agrupamiento de la comunidad). La FIG. 6D incluye datos de una red de agrupamiento de la comunidad. La FIG. 6E incluye datos de agrupamiento basados en la afinidad por huANGPTL7-his (P62). La FIG. 6F incluye datos de agrupamiento basados en la fuente de anticuerpos (hibridoma o fago). La FIG. 6G incluye datos de agrupamiento basados en la unión al dominio de fibrinógeno (P62). La FIG. 6H incluye datos de agrupamiento basados en la unión a la ANGPTL7 de conejo (p66). La FIG. 6I incluye datos de agrupamiento basados en la unión a la ANGPTL7 de ratón.

[0044] FIG. 7: Resultados representativos de los efectos de anticuerpos anti-ANGPTL7 en la facilidad de drenaje convencional utilizando un modelo de tejido 3D HTM/HSC (véase la FIG. 3A). Facilidad de drenaje de una línea celular donante tratada con vehículo (DMSO), dexametasona a 500 nM, ANGPTL7 a 50 ng/mL (1.1 nM) sola, 50 ng de ANGPTL7 + un anticuerpo de control de isotipo (330) a 11,1 nM y veinte anticuerpos anti-ANGPTL7 diferentes a 11,1 nM junto con ANGPTL7 a 50 ng/mL. Las muestras se analizaron para determinar los efectos contra el control de isotipo (330) utilizando ANOVA unidireccional (GraphPad Prism Software, Inc., La Jolla, CA), * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$, **** $P < 0,0001$ N=3 por grupo de tratamiento.

[0045] FIG. 8A-FIG. 8C: Datos representativos de los efectos de la hipertensión ocular inducida por dexametasona en ratones con inactivación de ANGPTL7. La FIG. 8A incluye datos del peso corporal de los ratones después de la cirugía de implantación; la dexametasona afectó el aumento de peso en los ratones machos en comparación con los ratones tratados con

PBS, lo que confirma el funcionamiento adecuado de las bombas osmóticas de dexametasona. La FIG. 8B incluye datos de presión intraocular (PIO) de ratones ANGPTL7 WT y ANGPTL7 KO dosificados con control de PBS o dexametasona (4 mg/kg/día); se implantaron bombas osmóticas el día 0. La FIG. 8C incluye datos representativos de los cambios en la PIO de ratones ANGPTL7 WT y ANGPTL7 KO implantados con bombas osmóticas que contenían vehículo de PBS o dexametasona (4 mg/kg/día) durante 28 días. Todos los valores de PIO se normalizaron con respecto a las lecturas iniciales (día 0).

[0046] FIG. 9A-FIG. 9R: Datos representativos que muestran la tolerabilidad in vivo de los anticuerpos anti-ANGPTL7 utilizando inyecciones intravítreas (IVT) únicas en conejos blancos de Nueva Zelanda. Los anticuerpos anti-ANGPTL7 indicados se inyectaron en una dosis de 0,5 mg (FIG. 9C, 9D, 9G, 9H, 9K, 9L, 9O, 9P) o una dosis de 2,0 mg (FIG. 9E, 9F, 9I, 9J, 9M, 9N, 9Q, 9R) en el ojo derecho (OD), o con una dosis de vehículo correspondiente en el ojo izquierdo (OS). (La FIG. 9A y la FIG. 9B incluyen datos de controles con dosis de 2 mg). Se tomaron mediciones de la presión intraocular (PIO) (FIG. 9A, 9C, 9E, 9G, 9I, 9K, 9M, 9O, 9Q) y cambios en la PIO (FIG. 9B, 9D, 9F, 9H, 9J, 9L, 9N, 9P, 9R) en los puntos de tiempo indicados durante un período de 21 días.

[0047] FIG. 10A-10C: Datos de farmacocinética (PK) representativos del anticuerpo ANGPTL7, ATX-P-424, incluidas las mediciones de la presión intraocular (PIO) con dosis de 0,5 mg o 2,0 mg (OU) en comparación con el vehículo (FIG. 10A); cambios en la PIO en comparación con el valor inicial (FIG. 10B); y puntuaciones totales del examen ocular (OE) (FIG. 10C).

[0048] FIG. 11A-FIG. 11C: Datos de farmacocinética representativos (PK) para el anticuerpo contra la ANGPTL7, ATX-P-439, incluida las mediciones de la presión intraocular (IOP) con dosis de 0,5 mg o 2,0 mg (OU) en comparación con el vehículo (FIG. 11A); cambios en la PIO en comparación con los valores iniciales (FIG. 11B); y puntuaciones totales del examen ocular (OE) (FIG. 11C).

[0049] FIG. 12A-12C: Datos de farmacocinética representativos (PK) para el anticuerpo contra la ANGPTL7, ATX-P-448, incluida las mediciones de la presión intraocular (IOP) con dosis de 0,5 mg o 2,0 mg (OU) en comparación con el vehículo (FIG. 12A); cambios en la PIO en comparación con los valores iniciales (FIG. 12B); y puntuaciones totales del examen ocular (OE) (FIG. 12C).

[0050] FIG. 13A-13: Datos representativos que muestran la tolerabilidad in vivo de los anticuerpos anti-ANGPTL7 utilizando inyecciones intravítreas (IVT) únicas en monos verdes africanos. Los datos incluyen valores absolutos de PIO al inicio (día 3) y el día 10, 6 horas

después de la administración tópica de solución salina y Latanoprost (FIG. 13A); cambios en la PIO 6 horas después de la administración tópica de solución salina (día 3) o Latanoprost (día 10) (FIG. 13B); y cambios en la PIO entre la administración del vehículo y la de Latanoprost (FIG 13C).

[0051] FIG. 14A-FIG. 14H: Mediciones representativas de la PIO (FIG. 14A, 14C, 14E y 14G) y cambios en la PIO (FIG. 14B, 14D, 14F y 14H) en monos verdes africanos tratados con 2 mg del anticuerpo anti-ANGPTL7 indicado en comparación con un control de isotipo (BTX-330) y un solo ojo con vehículo.

[0052] FIG. 15: Puntuaciones clínicas representativas de los exámenes oculares (OE) en todos los grupos dosificados en las FIG. 14A-14H.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0053] Las modalidades de la presente descripción se refieren al tratamiento y/o prevención del glaucoma y otras enfermedades oculares que afectan el nervio óptico y las células ganglionares de la retina. En particular, la presente descripción proporciona anticuerpos terapéuticos novedosos que se dirigen a la proteína 7 relacionada con la angiopoyetina (ANGPTL7) como un medio para reducir la presión intraocular (IOP) y/o aumentar la facilidad de salida, evitando así el daño del nervio óptico y/o restaurando la visión.

[0054] Las proteínas similares a la angiopoyetina (ANGPTL) son una familia de proteínas que tienen similitud estructural con las proteínas angiopoyetinas. Se han agrupado inicialmente siete proteínas en esta familia (ANGPTL1-7) y, más recientemente, se ha identificado otra proteína llamada ANGPTL8. Las proteínas ANGPTL tienen un dominio de superenrollamiento amino-terminal, así como un dominio similar al fibrinógeno carboxilo-terminal, excepto ANGPTL8, que carece del dominio posterior. No se sabe que las proteínas ANGPTL se unan a los receptores de tirosina quinasa como Tie 1 y Tie 2, lo que las distingue de las proteínas angiopoyetina. Se ha demostrado que las proteínas ANGPTL desempeñan diferentes funciones fisiológicas en el metabolismo, la inflamación y el cáncer. Cada vez hay más pruebas que relacionan estas proteínas con la obesidad y la resistencia a la insulina. Se ha demostrado que ANGPTL2, por ejemplo, se asocia con adiposidad y resistencia a la insulina, así como con el desarrollo de diabetes tipo 2. Se ha demostrado que ANGPTL3, 4 y 8 desempeñan un papel importante en la regulación del metabolismo de los lípidos a través de su inhibición de la lipoproteína lipasa. De manera similar, se ha demostrado que ANGPTL6 es mayor en sujetos con síndrome metabólico y se asocia positivamente con el nivel de HDL.

Se ha demostrado que los niveles de ANGPTL8 son más altos en sujetos obesos y diabéticos y se asocian positivamente con la resistencia a la insulina y la glucosa en sangre en ayunas en sujetos no diabéticos.

[0055] Sin embargo, ANGPTL7 es un miembro poco estudiado de la familia de proteínas ANGPTL que se ha descubierto inicialmente en la capa estromal de la córnea. Se ha demostrado que los niveles de ANGPTL7 están elevados en el glaucoma y su sobreexpresión aumenta el nivel de expresión de colágeno, mientras que su inducción por glucocorticoides causó la regulación positiva de proteínas importantes relacionadas con el glaucoma que incluyen fibronectina, miocilina y MMP1. Estos datos sugieren que ANGPTL7 puede coordinar la matriz extracelular de la malla trabecular y su respuesta a los esteroides. Además, ANGPTL7 se ha asociado con varios cánceres potencialmente a través de su interacción con la vía de señalización de WNT/-beta-catenina. Actualmente, no hay enfoques terapéuticos que se dirijan a ANGPTL7.

[0056] El glaucoma es una de las principales causas de pérdida irreversible de la visión en todo el mundo, caracterizada por neuropatía óptica progresiva. La forma más común de glaucoma es el glaucoma primario de ángulo abierto (POAG), que siempre se acompaña de presión intraocular alta (IOP), el factor de riesgo clave para la patogénesis de POAG. En algunos casos, el uso prolongado de dexametasona (DEX) plantea un alto riesgo de IOP elevada y da como resultado un glaucoma secundario, que tiene muchas características comunes con POAG. La patogénesis de POAG se puede deducir de los mecanismos subyacentes a la hipertensión ocular inducida por DEX. Comprender los mecanismos moleculares inducidos por DEX puede ayudar a desarrollar terapias para el glaucoma inducido por glucocorticoides y POAG. Además, la IOP alta es causada por una mayor resistencia al flujo de salida del humor acuoso (AH). La evidencia acumulada sugiere que el reordenamiento citoesquelético de actina de la malla trabecular (TM) que forma redes de actina reticuladas es un contribuyente crucial a este aumento de la resistencia. Estudios previos han encontrado que la concentración de angiopoietina similar a 7 (ANGPTL7) aumenta en AH glaucomatosa y que la sobreexpresión de ANGPTL7 en la TM altera los componentes de la matriz extracelular (ECM). Un estudio reciente encontró que las variantes que alteran la proteína ANGPTL7 ejercen un fuerte efecto protector sobre el glaucoma y sugirió ANGPTL7 como un objetivo terapéutico para el glaucoma. Por lo tanto, ANGPTL7 puede desempeñar un papel vital en la modulación de la ECM de TM y la regulación de la IOP.

[0057] A la luz de esto, se realizaron experimentos para determinar el papel que ANGPTL7 puede desempeñar en la etiología del glaucoma y otras enfermedades relacionadas que afectan el nervio óptico y las células ganglionares de la retina, y concomitantemente, para desarrollar una plataforma terapéutica basada en la modulación de la actividad de ANGPTL7 utilizando anticuerpos anti-ANGPTL7.

Definiciones

[0058] Para facilitar la comprensión de la tecnología actual, a continuación se definen una serie de términos y frases. Se establecen definiciones adicionales a lo largo de la descripción detallada.

[0059] Se debe interpretar que el uso de los términos “un” y “una” y “el” y “al menos un” y referentes similares en el contexto de la descripción de las modalidades de la presente descripción (especialmente en el contexto de las siguientes reivindicaciones) cubre tanto el singular como el plural, a menos que se indique lo contrario en la presente o que el contexto lo contradiga claramente. Se debe interpretar que el uso del término “al menos uno” seguido de una lista de uno o más elementos (por ejemplo, “al menos uno de A y B”) significa un elemento seleccionado de los elementos enumerados (A o B) o cualquier combinación de dos o más de los elementos enumerados (A y B), a menos que se indique lo contrario en la presente o que el contexto lo contradiga claramente. Los términos “que comprende”, “que tiene”, “que incluye” y “que contiene” deben interpretarse como términos abiertos (es decir, que significan “que incluye, entre otros”) a menos que se indique lo contrario. La mención de los intervalos de valores en la presente pretende simplemente servir como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que se encuentra dentro del intervalo, a menos que se indique lo contrario en la presente, y cada valor separado se incorpora a la memoria descriptiva como si se mencionara individualmente en la presente. Todos los métodos descritos en la presente se pueden realizar en cualquier orden adecuado, salvo que se indique lo contrario en la presente o que el contexto lo contradiga claramente. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ilustrativo (por ejemplo, “tal como”) proporcionado en la presente, pretende simplemente iluminar mejor las diversas modalidades de la presente descripción, y no plantea una limitación en el alcance de estas modalidades a menos que se reivindique lo contrario. No se debe interpretar ninguna expresión en la memoria descriptiva como una indicación de que algún elemento no reivindicado es esencial para la práctica de las diversas modalidades de la presente descripción.

[0060] Tal como se usa en la presente, el término “o” es un operador “o” inclusivo y es equivalente al término “y/o” a menos que el contexto indique claramente lo contrario. El

término “basado en” no es exclusivo y permite basarse en factores adicionales no descritos, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Además, a lo largo de la memoria descriptiva, el significado de “un”, “una” y “el” incluye referencias plurales. El significado de “en” incluye “en” y “sobre”.

[0061] La frase de transición “que consiste esencialmente en” como se usa en las reivindicaciones en la presente solicitud limita el alcance de una reivindicación a los materiales o etapas especificados “y aquellos que no afectan materialmente las características básicas y novedosas” de la invención reivindicada, como se analiza en *In re Herz*, 537 F.2d 549, 551-52, 190 USPQ 461, 463 (CCPA 1976). Por ejemplo, una composición “que consta esencialmente de” elementos mencionados puede contener un contaminante no mencionado a un nivel tal que, aunque esté presente, el contaminante no altere la función de la composición mencionada en comparación con una composición pura, es decir, una composición “que consta de” los componentes mencionados.

[0062] El término “uno o más”, tal como se usa en la presente, se refiere a un número mayor que uno. Por ejemplo, el término “uno o más” abarca cualquiera de los siguientes: dos o más, tres o más, cuatro o más, cinco o más, seis o más, siete o más, ocho o más, nueve o más, diez o más, once o más, doce o más, trece o más, catorce o más, quince o más, veinte o más, cincuenta o más, 100 o más, o un número aún mayor.

[0063] El término “uno o más pero menos que un número más alto”, “dos o más pero menos que un número más alto”, “tres o más pero menos que un número más alto”, “cuatro o más pero menos que un número más alto”, “cinco o más pero menos que un número más alto”, “seis o más pero menos que un número más alto”, “siete o más pero menos que un número más alto”, “ocho o más pero menos que un número más alto”, “nueve o más pero menos que un número más alto”, “diez o más pero menos que un número más alto”, “once o más pero menos que un número más alto”, “doce o más pero menos que un número más alto”, “trece o más pero menos que un número más alto”, “catorce o más pero menos que un número más alto” o “quince o más pero menos que un número más alto” no se limita a un número más alto. Por ejemplo, el número más alto puede ser 10.000, 1.000, 100, 50, etc. Por ejemplo, el número más alto puede ser aproximadamente 50 (por ejemplo, 50, 49, 48, 47, 46, 45, 44, 43, 42, 41, 40, 39, 38, 37, 36, 35, 34, 33, 32, 31, 30, 29, 28, 27, 26, 25, 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2).

[0064] El término “inmunoglobulina” o “anticuerpo”, tal como se usa en la presente, se refiere a una proteína que se encuentra en la sangre u otros fluidos corporales de vertebrados, que es utilizada por el sistema inmunitario para identificar y neutralizar objetos extraños,

tales como bacterias y virus. Típicamente, una inmunoglobulina o anticuerpo es una proteína que comprende al menos una región determinante de la complementariedad (CDR). Las CDR forman la “región hipervariable” de un anticuerpo, que es responsable de la unión a antígeno (que se analiza más adelante). Un anticuerpo completo típicamente consiste en cuatro polipéptidos: dos copias idénticas de un polipéptido de cadena pesada (H) y dos copias idénticas de un polipéptido de cadena ligera (L). Cada una de las cadenas pesadas contiene una región variable (V_H) del extremo N y tres regiones constantes (C_{H1} , C_{H2} y C_{H3}) del extremo C, y cada cadena ligera contiene una región variable (V_L) del extremo N y una región constante (C_L) del extremo C. Las cadenas ligeras de anticuerpos se pueden asignar a uno de dos tipos distintos, ya sea kappa (κ) o lambda (λ), en función de las secuencias de aminoácidos de sus dominios constantes. En un anticuerpo típico, cada cadena ligera está unida a una cadena pesada por enlaces disulfuro, y las dos cadenas pesadas están unidas entre sí por enlaces disulfuro. La región variable de cadena ligera está alineada con la región variable de la cadena pesada, y la región constante de cadena ligera está alineada con la primera región constante de la cadena pesada. Las regiones constantes restantes de las cadenas pesadas están alineadas entre sí.

[0065] Las regiones variables de cada par de cadenas ligera y pesada forman el sitio de unión al antígeno de un anticuerpo. Las regiones V_H y V_L tienen la misma estructura general, y cada región comprende cuatro regiones marco (FW o FR). El término “región marco”, tal como se usa en la presente, se refiere a las secuencias de aminoácidos relativamente conservadas dentro de la región variable que se encuentran entre las CDR. Hay cuatro regiones marco en cada dominio variable, que se designan FR1, FR2, FR3 y FR4. Las regiones marco forman las láminas β que proporcionan el marco estructural de la región variable (ver, por ejemplo, C. A. Janeway et al. (eds.), *Immunobiology*, 5° Ed., Garland Publishing, Nueva York, N.Y. (2001)).

[0066] Las regiones marco están conectadas por tres CDR. Como se discutió anteriormente, las tres CDR, conocidas como CDR1, CDR2 y CDR3, forman la “región hipervariable” de un anticuerpo, que es responsable de la unión a antígeno. Las CDR forman bucles que conectan, y en algunos casos comprenden parte de, la estructura de lámina beta formada por las regiones marco. Si bien las regiones constantes de las cadenas ligera y pesada no están directamente involucradas en la unión del anticuerpo a un antígeno, las regiones constantes pueden influir en la orientación de las regiones variables. Las regiones constantes también exhiben diversas funciones efectoras, tales como la participación en la lisis mediada

por el complemento dependiente de anticuerpos o la toxicidad celular dependiente de anticuerpos a través de interacciones con moléculas efectoras y células.

[0067] Tal como se usa en la presente, cuando un anticuerpo u otra entidad (por ejemplo, dominio de unión al antígeno) “reconoce específicamente” o “se une específicamente” a un antígeno o epítipo, reconoce preferentemente el antígeno en una mezcla compleja de proteínas y/o macromoléculas, y se une al antígeno o epítipo con afinidad que es sustancialmente mayor que a otras entidades que no presentan el antígeno o epítipo. En este sentido, “afinidad que es sustancialmente mayor” significa afinidad que es lo suficientemente alta como para permitir la detección de un antígeno o epítipo que se distingue de las entidades que utilizan un aparato de medición o ensayo deseado. Típicamente, significa afinidad de unión que tiene una constante de unión (K_a) de al menos 10^7 M^{-1} (por ejemplo, $>10^7 \text{ M}^{-1}$, $>10^8 \text{ M}^{-1}$, $>10^9 \text{ M}^{-1}$, $>10^{10} \text{ M}^{-1}$, $>10^{11} \text{ M}^{-1}$, $>10^{12} \text{ M}^{-1}$, $>10^{13} \text{ M}^{-1}$, etc.). En determinadas de dichas modalidades, un anticuerpo es capaz de unirse a diferentes antígenos siempre que los diferentes antígenos comprendan ese epítipo particular. En determinadas instancias, por ejemplo, las proteínas homólogas de diferentes especies pueden comprender el mismo epítipo.

[0068] Los términos “fragmento de un anticuerpo”, “fragmento de anticuerpo” y “fragmento de unión a antígeno” de un anticuerpo se usan indistintamente en la presente para referirse a uno o más fragmentos de un anticuerpo que conservan la capacidad de unirse a un antígeno (ver, en general, Holliger et al., *Nat. Biotech.*, 23(9): 1126-1129 (2005)). Cualquier fragmento de unión al antígeno del anticuerpo descrito en la presente se encuentra dentro del alcance de la presente descripción. El fragmento de anticuerpo comprende deseablemente, por ejemplo, una o más CDR, la región variable (o partes de esta), la región constante (o partes de esta) o combinaciones de estas. Los ejemplos de fragmentos de anticuerpo incluyen, de modo no taxativo, (i) un fragmento Fab, que es un fragmento monovalente que consta de los dominios V_L , V_H , C_L y C_{H1} , (ii) un fragmento $F(ab')_2$, que es un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab unidos por un puente disulfuro en la región bisagra, (iii) un fragmento F_v que consta de los dominios V_L y V_H de un único brazo de un anticuerpo, (iv) un fragmento Fab' , que resulta de romper el puente disulfuro de un fragmento $F(ab')_2$ usando condiciones reductoras suaves, (v) un fragmento F_v estabilizado por disulfuro (dsF_v) y (vi) un anticuerpo de dominio (dAb), que es un polipéptido de dominio de región variable única de anticuerpo (V_H o V_L) que se une específicamente al antígeno.

[0069] El término “anticuerpo monoclonal”, tal como se usa en la presente, se refiere a un anticuerpo producido por un único clon de linfocitos B que se dirige contra un único epítipo

en un antígeno. Los anticuerpos monoclonales se producen típicamente utilizando tecnología de hibridoma, como se describió por primera vez en Köhler y Milstein, *Eur. J. Immunol.*, 5: 511-519 (1976). Los anticuerpos monoclonales también se pueden producir mediante el uso de métodos de ADN recombinante (ver, por ejemplo, la patente estadounidense 4.816.567), aislados de bibliotecas de anticuerpos de presentación en fagos (ver, por ejemplo, Clackson et al. *Nature*, 352: 624-628 (1991)); y Marks et al., *J. Mol. Biol.*, 222: 581-597 (1991)), o producido a partir de ratones transgénicos que portan un sistema de inmunoglobulina completamente humano (ver, por ejemplo, Lonberg, *Nat. Biotechnol.*, 23(9): 1117-25 (2005), y Lonberg, *Handb. Exp. Pharmacol.*, 181: 69-97 (2008)). Por el contrario, los anticuerpos “policlonales” son anticuerpos que son secretados por diferentes linajes de células B dentro de un animal. Los anticuerpos policlonales son una colección de moléculas de inmunoglobulina que reconocen múltiples epítomos en el mismo antígeno.

[0070] Los términos “ácido nucleico”, “polinucleótido”, “secuencia de nucleótidos” y “oligonucleótido” se usan indistintamente en la presente y se refieren a un polímero u oligómero de bases de pirimidina y/o purina, preferentemente citosina, timina y uracilo, y adenina y guanina, respectivamente (ver Albert L. Lehninger, *Principles of Biochemistry*, en 793-800 (Worth Pub. 1982)). Los términos abarcan cualquier componente de ácido nucleico desoxirribonucleotídico, ribonucleotídico o peptídico, y cualquier variante química de estos, tal como formas metiladas, hidroximetiladas o glicosiladas de estas bases. Los polímeros u oligómeros pueden tener una composición heterogénea u homogénea, pueden aislarse de fuentes de origen natural o pueden producirse artificial o sintéticamente. Además, los ácidos nucleicos pueden ser ADN o ARN, o una mezcla de estos, y pueden existir de forma permanente o transitoria en forma monocatenaria o bicatenaria, incluidos los estados homodúplex, heterodúplex e híbridos. En algunas modalidades, un ácido nucleico o secuencia de ácido nucleico comprende otros tipos de estructuras de ácido nucleico tales como, por ejemplo, una hélice de ADN/ARN, ácido nucleico peptídico (PNA), ácido nucleico de morfolino (ver, por ejemplo, Braasch y Corey, *Biochemistry*, 41(14): 4503-4510 (2002) y la patente estadounidense 5.034.506), ácido nucleico bloqueado (LNA; ver Wahlestedt et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.*, 97: 5633-5638 (2000)), ácidos nucleicos de ciclohexenilo (ver Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, 122: 8595-8602 (2000)), y/o una ribozima. Los términos “ácido nucleico” y “secuencia de ácido nucleico” también pueden abarcar una cadena que comprende nucleótidos no naturales, nucleótidos modificados y/o bloques de construcción no nucleotídicos que pueden exhibir la misma función que los nucleótidos naturales (por ejemplo, “análogos de nucleótidos”).

[0071] Los términos “péptido”, “polipéptido” y “proteína” se utilizan indistintamente en la presente y se refieren a una forma polimérica de aminoácidos de cualquier longitud, que puede incluir aminoácidos codificados y no codificados, aminoácidos modificados o derivatizados química o bioquímicamente y polipéptidos que tienen estructuras principales peptídicas modificadas.

[0072] Tal como se usa en la presente, un “ácido nucleico” o “molécula de ácido nucleico” se refiere generalmente a cualquier ácido ribonucleico o ácido desoxirribonucleico, que puede ser ADN o ARN no modificado o modificado. Los “ácidos nucleicos” incluyen, de modo no taxativo, ácidos nucleicos monocatenarios y bicatenarios. Tal como se usa en la presente, el término “ácido nucleico” también incluye ADN tal como se describió anteriormente que contiene una o más bases modificadas. Por lo tanto, el ADN con una estructura principal modificada por estabilidad o por otras razones es un “ácido nucleico”. El término “ácido nucleico”, tal como se usa en la presente, abarca dichas formas de ácidos nucleicos modificadas química, enzimática o metabólicamente, así como las formas químicas de ADN características de virus y células, que incluyen, por ejemplo, células simples y complejas.

[0073] Los términos “oligonucleótido” o “polinucleótido” o “nucleótido” o “ácido nucleico” se refieren a una molécula que tiene dos o más desoxirribonucleótidos o ribonucleótidos, preferentemente más de tres, y normalmente más de diez. El tamaño exacto dependerá de muchos factores, que a su vez dependen de la función o el uso final del oligonucleótido. El oligonucleótido se puede generar de cualquier manera, que incluye síntesis química, replicación de ADN, transcripción inversa o una combinación de estos. Los desoxirribonucleótidos típicos para el ADN son timina, adenina, citosina y guanina. Los ribonucleótidos típicos para el ARN son uracilo, adenina, citosina y guanina.

[0074] Los términos “complementario” y “complementariedad” se refieren a nucleótidos (por ejemplo, 1 nucleótido) o polinucleótidos (por ejemplo, una secuencia de nucleótidos) relacionados por las reglas de emparejamiento de bases. Por ejemplo, la secuencia 5'-A-G-T-3' es complementaria a la secuencia 3'-T-C-A-5'. La complementariedad puede ser “parcial”, en la que solo algunas de las bases de los ácidos nucleicos se emparejan de acuerdo con las reglas de emparejamiento de bases. O, puede haber complementariedad “completa” o “total” entre los ácidos nucleicos. El grado de complementariedad entre las cadenas de ácido nucleico afecta la eficiencia y la fuerza de la hibridación entre las cadenas de ácido nucleico. Esto es de particular importancia en las reacciones de amplificación y en los métodos de detección que dependen de la unión entre ácidos nucleicos.

[0075] El término “gen” se refiere a una secuencia de ácido nucleico (por ejemplo, ADN o ARN) que comprende secuencias codificantes necesarias para la producción de un ARN, o de un polipéptido o su precursor. Un polipéptido funcional puede estar codificado por una secuencia codificante de longitud completa o por cualquier parte de la secuencia codificante siempre que se conserve la actividad deseada o las propiedades funcionales (por ejemplo, actividad enzimática, unión a ligando, transducción de señales, etc.) del polipéptido. El término “porción”, cuando se usa en referencia a un gen, se refiere a fragmentos de ese gen. Los fragmentos pueden variar en tamaño desde unos pocos nucleótidos hasta la secuencia génica completa menos un nucleótido. Por lo tanto, “un nucleótido que comprende al menos una porción de un “gen” puede comprender fragmentos del gen o el gen completo.

[0076] El término “gen” también abarca las regiones codificantes de un gen estructural e incluye secuencias ubicadas adyacentes a la región codificante en ambos extremos 5' y 3', por ejemplo, a una distancia de aproximadamente 1 kb en cada extremo, de modo que el gen corresponde a la longitud del ARNm de longitud completa (por ejemplo, que comprende secuencias codificantes, reguladoras, estructurales y otras). Las secuencias que se encuentran 5' de la región codificante y que están presentes en el ARNm se denominan secuencias 5' no traducidas o no traducidas. Las secuencias que se encuentran 3' o aguas abajo de la región codificante y que están presentes en el ARNm se denominan secuencias 3' no traducidas o 3' no traducidas. El término “gen” abarca tanto el ADNc como las formas genómicas de un gen. En algunos organismos (por ejemplo, eucariotas), una forma genómica o clon de un gen contiene la región codificante interrumpida con secuencias no codificantes denominadas “intrones” o “regiones intermedias” o “secuencias intermedias”. Los intrones son segmentos de un gen que se transcriben en ARN nuclear (ARNhn); los intrones pueden contener elementos reguladores tales como potenciadores. Los intrones se eliminan o se “empalman” del transcrito nuclear o primario; por lo tanto, los intrones están ausentes en el transcrito de ARN mensajero (ARNm). El ARNm funciona durante la traducción para especificar la secuencia u orden de los aminoácidos en un polipéptido naciente.

[0077] Además de contener intrones, las formas genómicas de un gen también pueden incluir secuencias ubicadas en los extremos 5' y 3' de las secuencias que están presentes en el transcrito de ARN. Estas secuencias se denominan secuencias o regiones “flanqueantes” (estas secuencias flanqueantes se encuentran en 5' o 3' con respecto a las secuencias no traducidas presentes en el transcrito de ARNm). La región flanqueante 5' puede contener secuencias reguladoras tales como promotores y potenciadores que controlan o influyen en la

transcripción del gen. La región flanqueante 3' puede contener secuencias que dirigen la terminación de la transcripción, la escisión postranscripcional y la poliadenilación.

[0078] El término “tipo salvaje”, cuando se hace referencia a un gen, se refiere a un gen que tiene las características de un gen aislado de una fuente de origen natural. El término “tipo salvaje”, cuando se hace referencia a un producto génico, hace referencia a un producto génico que tiene las características de un producto génico aislado de una fuente de origen natural. El término “tipo salvaje”, cuando se hace referencia a una proteína, se refiere a una proteína que tiene las características de una proteína de origen natural. El término “natural”, tal como se aplica a un objeto, se refiere al hecho de que un objeto se puede encontrar en la naturaleza. Por ejemplo, una secuencia de polipéptidos o polinucleótidos que está presente en un organismo (incluidos los virus) que puede aislarse de una fuente en la naturaleza y que no ha sido modificada intencionalmente por la mano de una persona en el laboratorio es de origen natural. Un gen de tipo salvaje es a menudo ese gen o alelo que se observa con mayor frecuencia en una población y, por lo tanto, se designa arbitrariamente como la forma “normal” o “de tipo salvaje” del gen. Por el contrario, el término “modificado” o “mutante” cuando se hace referencia a un gen o a un producto génico se refiere, respectivamente, a un gen o a un producto génico que muestra modificaciones en la secuencia y/o propiedades funcionales (por ejemplo, características alteradas) en comparación con el gen o producto génico de tipo salvaje. Se observa que los mutantes de origen natural pueden aislarse; estos se identifican por el hecho de que tienen características alteradas en comparación con el gen o producto génico de tipo salvaje.

[0079] El término “alelo” hace referencia a una variación de un gen; las variaciones incluyen, de modo no taxativo, variantes y mutantes, loci polimórficos y loci polimórficos de un solo nucleótido, desplazamiento de marco y mutaciones de corte y empalme. Un alelo puede ocurrir naturalmente en una población, o puede surgir durante la vida de cualquier individuo particular de la población.

[0080] Por lo tanto, los términos “variante” y “mutante” cuando se usan en referencia a una secuencia de nucleótidos se refieren a una secuencia de ácido nucleico que difiere en uno o más nucleótidos de otra secuencia de ácido de nucleótidos, generalmente relacionada. Una “variación” es una diferencia entre dos secuencias de nucleótidos diferentes; típicamente, una secuencia es una secuencia de referencia.

[0081] Los términos “inmunógeno” y “antígeno” se utilizan indistintamente en la presente y se refieren a cualquier molécula, compuesto o sustancia que induzca una respuesta inmunitaria en un animal (por ejemplo, un mamífero). Una “respuesta inmunitaria” puede

implicar, por ejemplo, la producción de anticuerpos y/o la activación de células efectoras inmunitarias. Un antígeno en el contexto de la descripción puede comprender cualquier subunidad, fragmento o epítipo de cualquier molécula proteínica o no proteínica (por ejemplo, carbohidrato o lípido) que provoque una respuesta inmunitaria en un mamífero. El término “epítipo” hace referencia a una secuencia de un antígeno que es reconocida por un anticuerpo o un receptor de antígeno. Los epítipos también se denominan en la técnica “determinantes antigénicos”. En determinadas modalidades, un epítipo es una región de un antígeno que se une específicamente a un anticuerpo. En determinadas modalidades, un epítipo puede incluir agrupaciones de superficie químicamente activas de moléculas tales como aminoácidos, cadenas laterales de azúcar, grupos fosforilo o sulfonilo. En determinadas modalidades, un epítipo puede tener características estructurales tridimensionales específicas (por ejemplo, un epítipo “conformacional”) y/o características de carga específicas. El antígeno puede ser una proteína o péptido de origen viral, bacteriano, parasitario, fúngico, protozario, priónico, celular o extracelular, que provoca una respuesta inmunitaria en un mamífero, preferentemente conduciendo a inmunidad protectora.

[0082] Un “vehículo farmacéuticamente aceptable”, tal como se usa en la presente, generalmente se refiere a un ingrediente en una formulación farmacéutica, distinto de un ingrediente activo, que no es tóxico para un sujeto. Un vehículo farmacéuticamente aceptable incluye, de modo no taxativo, un amortiguador, excipiente, estabilizador o conservante.

[0083] El término “formulación farmacéutica”, tal como se usa en la presente, generalmente se refiere a una preparación que está en tal forma que permite que la actividad biológica de un ingrediente activo (por ejemplo, un anticuerpo anti-ANGPTL7, un conjugado de anticuerpos, una proteína de fusión o una formulación polimérica) contenido en esta sea eficaz, y que no contiene componentes adicionales que sean inaceptablemente tóxicos para un sujeto al que se administraría la formulación.

[0084] Tal como se usa en la presente, “tratamiento” (y variaciones gramaticales de este, tales como “tratar” o “que trata”) se refiere generalmente a la intervención clínica en un intento de alterar el curso natural del individuo que se está tratando, y se puede realizar ya sea para la profilaxis o durante el curso de la patología clínica. Los efectos deseables del tratamiento incluyen, de modo no taxativo, prevenir la aparición o recurrencia de la enfermedad, aliviar los síntomas, disminuir cualquier consecuencia patológica directa o indirecta de la enfermedad, prevenir la metástasis, disminuir la tasa de progresión de la enfermedad, mejorar o paliar el estado de la enfermedad y remisión o mejor pronóstico. En algunas modalidades, los anticuerpos anti-ANGPTL7 de la presente descripción u otras

composiciones que incluyen un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción (por ejemplo, un conjugado de anticuerpo, una proteína de fusión o una formulación polimérica) se utilizan para retrasar el desarrollo de una enfermedad o para ralentizar la progresión de una enfermedad.

[0085] El término “semivida”, tal como se usa en la presente, se refiere generalmente al tiempo requerido para que la concentración de una sustancia (por ejemplo, un anticuerpo anti-ANGPTL7, un conjugado de anticuerpos, una proteína de fusión (por ejemplo, una proteína de fusión Fab) o una formulación polimérica) disminuya a la mitad, in vivo (por ejemplo, en el ojo (por ejemplo, el vítreo)) o in vitro.

[0086] Una “cantidad eficaz” de un agente, por ejemplo, una formulación farmacéutica, como se usa en el presente documento, se refiere generalmente a una cantidad eficaz, a las dosis y durante los períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado terapéutico o profiláctico deseado.

[0087] Un “individuo” o “sujeto” es un mamífero. Los mamíferos incluyen, de modo no taxativo, animales domesticados (por ejemplo, vacas, ovejas, gatos, perros y caballos), primates (por ejemplo, humanos y primates no humanos tales como monos), conejos y roedores (por ejemplo, ratones y ratas). En determinadas modalidades, el individuo o sujeto es un ser humano. Un “sujeto” puede ser un “paciente”.

Anticuerpos anti-ANGPTL7

[0088] Las modalidades de la presente descripción se refieren al tratamiento y/o prevención del glaucoma y otras enfermedades oculares que afectan el nervio óptico y las células ganglionares de la retina. En particular, la presente descripción proporciona anticuerpos terapéuticos novedosos que se dirigen a la proteína 7 relacionada con la angiopoyetina (ANGPTL7) como un medio para reducir la presión intraocular (IOP) y/o aumentar la facilidad de salida, evitando así el daño del nervio óptico y/o restaurando la visión.

[0089] Como se describe adicionalmente en la presente, las modalidades de la presente descripción incluyen un anticuerpo, o un fragmento de unión al antígeno de este, que se une específicamente a la proteína similar a la angiopoyetina humana 7 (ANGPTL7), opcionalmente en donde dicha ANGPTL7 humana es un polipéptido que comprende o consta de la secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 370 a 374.

[0090] En algunas modalidades, el anticuerpo, o un fragmento de unión al antígeno de este, exhibe una o más de las siguientes características funcionales: aumenta la facilidad de flujo de salida en comparación con un control cuando se administra al ojo de un sujeto,

opcionalmente en donde el control es tratamiento con vehículo, tratamiento con dexametasona, tratamiento con proteína ANGPTL7 o proteína ANGPTL7 con un tratamiento con anticuerpo de control de isotipo; y/o se une a ANGPTL7 con una K_D de aproximadamente 100 nM o inferior; y/o se une al mismo epítipo en ANGPTL7 que un anticuerpo que comprende las secuencias VH y VL de cualquiera de los anticuerpos ilustrativos cuyas secuencias se proporcionan en la Tabla 11; y/o compite por la unión a ANGPTL7 con un anticuerpo que comprende las secuencias VH y VL de cualquiera de los anticuerpos ilustrativos cuyas secuencias se proporcionan en la Tabla 11.

[0091] En algunas modalidades, el anticuerpo, o un fragmento de unión al antígeno de este, es monoclonal, opcionalmente recombinante. En algunas modalidades, el anticuerpo, o un fragmento de unión al antígeno de este, es humano, humanizado o quimérico.

[0092] En algunas modalidades, el anticuerpo, o un fragmento de unión al antígeno de este, es un anticuerpo de longitud completa, un anticuerpo monocatenario, un fragmento variable monocatenario (scFv), un fragmento variable (Fv), un fragmento de región de unión al antígeno (Fab), un Fab-C, un Fab'-SH, un (Fab')₂, un anticuerpo de dominio simple (sdAb), un anticuerpo VHH, un nanocuerpo, un anticuerpo de dominio simple derivado de camélido, un fragmento de anticuerpo de dominio simple derivado de IgNAR de tiburón (VNAR), un diacuerpo, un triacuerpo, una anticalina o un aptámero, opcionalmente en donde el anticuerpo es un anticuerpo de longitud completa que comprende una región Fc tal como una región IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4 humana.

[0093] En algunas modalidades, el anticuerpo, o un fragmento de unión al antígeno de este, se conjuga con al menos un resto adicional, opcionalmente seleccionado de: un resto de unión al antígeno, tal como un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este, que es capaz de unirse específicamente a una diana que no es ANGPTL7 humana, preferentemente donde dicha diana se expresa en el ojo humano; un resto terapéutico o citotóxico; un resto de detección; un resto de purificación; un resto de extensión de la semivida, opcionalmente un polipéptido que tiene al menos 20 aminoácidos de longitud y comprende cualquier combinación de residuos G, A, S, T, E y P, cuyo polipéptido se conjuga con el extremo C o N del anticuerpo.

[0094] En algunas modalidades, el anticuerpo, o un fragmento de unión al antígeno de este, es un polipéptido que comprende: una, dos o las tres HCDR de cualquiera de los anticuerpos de ejemplo cuyas secuencias se proporcionan en la Tabla 11, y opcionalmente también una, dos o las tres LCDR correspondientes del anticuerpo de ejemplo; y/o una secuencia VH que tiene al menos 90 % de identidad con la secuencia VH de cualquiera de los

anticuerpos de ejemplo cuyas secuencias se proporcionan en la Tabla 11, y opcionalmente también una secuencia VL que tiene al menos 90 % de identidad con la secuencia VL correspondiente del anticuerpo de ejemplo, preferentemente en donde no se permite la variación en las HCDR o LCDR; y/o las seis CDR de cualquiera de los anticuerpos ilustrativos de anticuerpos cuyas secuencias se proporcionan en la Tabla 11; y/o las secuencias VH y VL de cualquiera de los anticuerpos ilustrativos cuyas secuencias se proporcionan en la Tabla 11; y/o la secuencia de cadena pesada de longitud completa (VH + constante) de cualquiera de los anticuerpos ilustrativos cuyas secuencias se proporcionan en la Tabla 11, y opcionalmente también la secuencia de cadena ligera de longitud completa correspondiente (VL + constante) del anticuerpo ilustrativo.

[0095] Las modalidades de la presente descripción también incluyen un polinucleótido que codifica un anticuerpo, o un fragmento de unión al antígeno de este, de cualquiera de los párrafos anteriores, opcionalmente en donde dicho polinucleótido comprende o consiste en una secuencia de ácido nucleico que tiene al menos 70 %, 80 %, 90 % o 100 % de identidad con una secuencia de ácido nucleico de cualquiera de los ejemplos de anticuerpos cuyas secuencias se proporcionan en la Tabla 11.

[0096] Las modalidades de la presente descripción también incluyen un vector de expresión que comprende el polinucleótido del párrafo anterior, que es opcionalmente un vector de virus adenoasociado (AAV), un vector lentiviral (LV), un vector de virus del herpes simple (HSV) o un vector de retrovirus.

[0097] Las modalidades de la presente descripción también incluyen una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo, o un fragmento de unión al antígeno de este, un polinucleótido o un vector de acuerdo con cualquiera de los párrafos anteriores, y opcionalmente: al menos un portador, diluyente o conservante farmacéuticamente aceptable; y/o al menos un ingrediente activo adicional. En algunas modalidades, la composición farmacéutica es adecuada para administración ocular a un sujeto, opcionalmente mediante administración usando un inserto conjuntival, una lente de contacto, un gel, una nanopartícula, un polímero mucoadhesivo, una pomada, una solución, una suspensión, gotas oculares y/o un implante, preferentemente mediante inyección en el fluido vítreo.

[0098] Las modalidades de la presente descripción también incluyen el anticuerpo, o un fragmento de unión al antígeno de este, el polinucleótido, el vector o las composiciones de cualquiera de los párrafos anteriores, para su uso como un medicamento, opcionalmente para su uso en un método para tratar una enfermedad del ojo en un sujeto. En algunas modalidades, la enfermedad se caracteriza por un aumento de la presión intraocular y/o una

reducción del flujo de salida en el ojo del sujeto. En algunas modalidades, el método comprende la administración ocular del anticuerpo, preferentemente mediante inyección en el fluido vítreo, y en donde dicha administración preferentemente alivia al menos un síntoma en el sujeto seleccionado de dolor ocular, presión ocular, dolores de cabeza, halos de color arco iris alrededor de las luces, baja visión, visión borrosa, visión estrecha, visión periférica deteriorada, puntos ciegos, náuseas, vómitos y ojos rojos. En algunas modalidades, la enfermedad es glaucoma y/o una enfermedad que afecta el nervio óptico o las células ganglionares de la retina, opcionalmente en donde dicho glaucoma es glaucoma primario o inducido por glucocorticoides.

[0099] Como se describe adicionalmente en la presente, se generaron anticuerpos anti-ANGPTL7 y se dilucidaron sus propiedades estructurales y funcionales. Con base en estos datos, las modalidades de la presente descripción incluyen anticuerpos anti-ANGPTL7, o fragmentos de unión al antígeno de estos, que comprenden una región variable de cadena pesada (VH) que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR) HCDR1, HCDR2 y HCDR3 y una región variable de cadena ligera (VL) que comprende regiones determinantes de la complementariedad (CDR) LCDR1, LCDR2 y LCDR3. En algunas modalidades, la HCDR1 comprende una de las siguientes secuencias de aminoácidos: (a) X₁YX₂IX₃ (SEQ ID NO: 1), en donde X₁ es S o D; X₂ es G o Y; X₃ es S o H; (b) TSGVGVG (SEQ ID NO: 18); (c) X₁X₂X₃MX₄ (SEQ ID NO: 27), en donde X₁ es V, S, D o T; X₂ es Y, H o F; X₃ es D, G, S o A; X₄ es H, S o N; o (d) SX₁SX₂YWX₃ (SEQ ID NO: 74), en donde X₁ es S o G; X₂ es S o Y; X₃ es G o S. En algunas modalidades, la HCDR2 comprende una de las siguientes secuencias de aminoácidos: (a) WIX₁X₂X₃X₄GX₅TX₆YAQX₇X₈X₉G (SEQ ID NO: 7), en donde X₁ es S, I o N; X₂ es A o P; X₃ es Y o N; X₄ es N o T; X₅ es N o A; X₆ es N o K; X₇ es N o K; X₈ es L o F; X₉ es R o Q; (b) LIYWNDCKX₁YSPSLKS (SEQ ID NO: 21), en donde X₁ es R o Q; (c) X₁X₂X₃X₄X₅X₆X₇X₈X₉X₁₀X₁₁X₁₂X₁₃X₁₄X₁₅G (SEQ ID NO: 43), en donde X₁ es G, T, S, A, V, H o I; X₂ es I o M; X₃ es D, N, T, S o G; X₄ es P, W, S, G o Y; X₅ es D, A, N, S o Y; X₆ es G o S; X₇ es D, G, Y, S, I o N; X₈ es T, S, N, I, Y o D; X₉ es Y, T, F, M, K, G o I; X₁₀ es Y, G o F; X₁₁ es P, Y o A; X₁₂ es G, D o A; X₁₃ es S o D; X₁₄ es V, L o S; X₁₅ es K o M; o (d) X₁IYYSGSTX₂SNPSLKS (SEQ ID NO: 78) en donde X₁ es S o Y; X₂ es Y o S. En algunas modalidades, la HCDR3 comprende una de las siguientes secuencias de aminoácidos: (a) SEQ ID NO: 13-17; (b) X₁X₂X₃X₄X₅X₆FFDX₇ (SEQ ID NO: 24) en donde X₁ es S, D o N; X₂ es Y o P; X₃ es G o D; X₄ es D o Y; X₅ es Y o G; X₆ es W o D; X₇ es L o Y; (c) SEQ ID NO: 59-73; o (d) X₁X₂X₃X₄GX₅X₆X₇X₈X₉Y (SEQ ID NO: 82) en donde X₁ es Q o A; X₂

es Y o K; X₃ es I o W; X₄ es S o E; X₅ es T o D; X₆ es E o Y; X₇ es Y o F; X₈ es F o D; X₉ es Q o Y.

[00100] Además de las secuencias de HCDR1, HCDR2 y HCDR3 anteriores, los anticuerpos anti-ANGPTL7 de la presente descripción incluyen una LCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 87-97, SEQ ID NO: 123-127, o las SEQ ID NO: 141-149; la LCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 99-109, SEQ ID NO: 129-133 o las SEQ ID NO 151-159; y la LCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 111-121, SEQ ID NO: 135-139, o las SEQ ID NO: 161-169.

[00101] En algunas modalidades, la presente descripción proporciona anticuerpos anti-ANGPTL7, o fragmentos de unión al antígeno de estos, que incluyen una VH que comprende las regiones determinantes de la complementariedad HCDR1, HCDR2 y HCDR3, y una VL que comprende las regiones determinantes de la complementariedad LCDR1, LCDR2 y LCDR3. En algunas modalidades, la LCDR1 comprende una de las siguientes secuencias de aminoácidos: (a) RASQX₁IX₂X₃X₄LX₅ (SEQ ID NO: 86), en donde X₁ es G o S; X₂ es S, R o Y; X₃ es S, N o I; X₄ es W, D o Y; X₅ es A, G o N; (b) RSSQSLX₁X₂SX₃X₄X₅X₆Y LX₇ (SEQ ID NO: 122), en donde X₁ es L o V; X₂ es H, Y o F; X₃ es N o D; X₄ es R o G; X₅ es Y o N; X₆ es N o T; X₇ es D o N; o (c) RASQSVSX₁X₂X₃X₄A (SEQ ID NO: 140), en donde X₁ es S, N o R; X₂ es Y o S; X₃ es L o Y; X₄ es A o L. En algunas modalidades, la LCDR2 comprende una de las siguientes secuencias de aminoácidos: (a) AX₁SSLX₂S (SEQ ID NO: 98), en donde X₁ es A o T; X₂ es Q o P; (b) X₁X₂SNRX₃S (SEQ ID NO: 128), en donde X₁ es L, K o E; X₂ es G o V; X₃ es A o D; o (c) X₁ASX₂RAT (SEQ ID NO: 150), en donde X₁ es D o G; X₂ es N, S o T. En algunas modalidades, la LCDR3 comprende una de las siguientes secuencias de aminoácidos: (a) X₁QX₂X₃X₄X₅PX₆X₇ (SEQ ID NO: 110), en donde X₁ es L o Q; X₂ es A, H, S o D; X₃ es N, F o Y; X₄ es S, T o N; X₅ es F, Y o T; X₆ es W, L, I, P o Y; X₇ es T o Y; (b) MQX₁X₂X₃X₄PX₅T (SEQ ID NO: 134), en donde X₁ es T o G; X₂ es L o T; X₃ es Q o H; X₄ es T o W; X₅ es Y o W; o (c) QQX₁X₂X₃X₄X₅X₆T (SEQ ID NO: 160), en donde X₁ es R, Y o G; X₂ es S, G o Q; X₃ es N, S o V; X₄ es W, S o I; X₅ es P o L; X₆ es L, S, P o T.

[00102] Además de las secuencias de LCDR1, LCDR2 y LCDR3 anteriores, los anticuerpos anti-ANGPTL7 de la presente descripción incluyen una HCDR1 que comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 2-6, SEQ ID NO: 19-20, SEQ ID NO: 28-42, o las SEQ ID NO: 75-77; la HCDR2 comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 8-12, SEQ ID NO: 22-23, las SEQ ID NO 44-

58 o las SEQ ID NO: 79-81; y la HCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de cualquiera de las SEQ ID NO: 13-17, SEQ ID NO: 25-26, SEQ ID NO: 59-73, o las SEQ ID NO: 83-85.

[00103] En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la HCDR1 de la SEQ ID NO: 2, la HCDR2 de la SEQ ID NO: 8 y la HCDR3 de la SEQ ID NO: 13. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la HCDR1 de la SEQ ID NO: 3, la HCDR2 de la SEQ ID NO: 9 y la HCDR3 de la SEQ ID NO: 14. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la HCDR1 de la SEQ ID NO: 4, la HCDR2 de la SEQ ID NO: 10 y la HCDR3 de la SEQ ID NO: 15. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la HCDR1 de la SEQ ID NO: 5, la HCDR2 de la SEQ ID NO: 11 y la HCDR3 de la SEQ ID NO: 16. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la HCDR1 de la SEQ ID NO: 6, la HCDR2 de la SEQ ID NO: 12 y la HCDR3 de la SEQ ID NO: 17. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la HCDR1 de la SEQ ID NO: 7, la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14 y la HCDR3 de la SEQ ID NO: 20. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la HCDR1 de la SEQ ID NO: 19, la HCDR2 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 22 y la HCDR3 comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 25. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la HCDR1 de la SEQ ID NO: 20, la HCDR2 de la SEQ ID NO: 23 y la HCDR3 de la SEQ ID NO: 26. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la HCDR1 de la SEQ ID NO: 28, la HCDR2 de la SEQ ID NO: 44 y la HCDR3 de la SEQ ID NO: 59. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la HCDR1 de la SEQ ID NO: 29, la HCDR2 de la SEQ ID NO: 45 y la HCDR3 de la SEQ ID NO: 60. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la HCDR1 de la SEQ ID NO: 30, la HCDR2 de la SEQ ID NO: 46 y la HCDR3 de la SEQ ID NO: 61. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la HCDR1 de la SEQ ID NO: 31, la HCDR2 de la SEQ ID NO: 47 y la HCDR3 de la SEQ ID NO: 62. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la HCDR1 de la SEQ ID NO: 32, la HCDR2 de la SEQ ID NO: 48 y la HCDR3 de la SEQ ID NO: 63. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la HCDR1 de la SEQ ID NO: 33, la HCDR2 de la SEQ ID NO: 49 y la HCDR3 de la SEQ ID NO: 64. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la HCDR1 de la SEQ ID NO: 34, la HCDR2 de la SEQ ID NO: 50 y la HCDR3 de la SEQ ID NO: 65. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la HCDR1 de la SEQ ID NO: 35, la HCDR2 de la

SEQ ID NO: 51 y la HCDR3 de la SEQ ID NO: 66. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la HCDR1 de la SEQ ID NO: 36, la HCDR2 de la SEQ ID NO: 52 y la HCDR3 de la SEQ ID NO: 67. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la HCDR1 de la SEQ ID NO: 37, la HCDR2 de la SEQ ID NO: 53 y la HCDR3 de la SEQ ID NO: 68. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la HCDR1 de la SEQ ID NO: 38, la HCDR2 de la SEQ ID NO: 54 y la HCDR3 de la SEQ ID NO: 69. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la HCDR1 de la SEQ ID NO: 39, la HCDR2 de la SEQ ID NO: 55 y la HCDR3 de la SEQ ID NO: 70. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la HCDR1 de la SEQ ID NO: 40, la HCDR2 de la SEQ ID NO: 56 y la HCDR3 de la SEQ ID NO: 71. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la HCDR1 de la SEQ ID NO: 41, la HCDR2 de la SEQ ID NO: 57 y la HCDR3 de la SEQ ID NO: 72. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la HCDR1 de la SEQ ID NO: 42, la HCDR2 de la SEQ ID NO: 58 y la HCDR3 de la SEQ ID NO: 73. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la HCDR1 de la SEQ ID NO: 75, la HCDR2 de la SEQ ID NO: 79 y la HCDR3 de la SEQ ID NO: 83. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la HCDR1 de la SEQ ID NO: 76, la HCDR2 de la SEQ ID NO: 80 y la HCDR3 de la SEQ ID NO: 84. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la HCDR1 de la SEQ ID NO: 77, la HCDR2 de la SEQ ID NO: 81 y la HCDR3 de la SEQ ID NO: 85.

[00104] En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la LCDR1 de la SEQ ID NO: 87, la LCDR2 de la SEQ ID NO: 99 y la LCDR3 de la SEQ ID NO: 111. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la LCDR1 de la SEQ ID NO: 88, la LCDR2 de la SEQ ID NO: 100 y la LCDR3 de la SEQ ID NO: 112. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la LCDR1 de la SEQ ID NO: 89, la LCDR2 de la SEQ ID NO: 101 y la LCDR3 de la SEQ ID NO: 113. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la LCDR1 de la SEQ ID NO: 90, la LCDR2 de la SEQ ID NO: 102 y la LCDR3 de la SEQ ID NO: 114. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la LCDR1 de la SEQ ID NO: 91, la LCDR2 de la SEQ ID NO: 103 y la LCDR3 de la SEQ ID NO: 115. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la LCDR1 de la SEQ ID NO: 92, la LCDR2 de la SEQ ID NO: 104 y la LCDR3 de la SEQ ID NO: 116. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la LCDR1 de la SEQ ID NO: 93, la LCDR2 de la SEQ ID NO: 105 y la LCDR3 de la SEQ ID NO: 117. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la

LCDR1 de la SEQ ID NO: 94, la LCDR2 de la SEQ ID NO: 106 y la LCDR3 de la SEQ ID NO: 118. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la LCDR1 de la SEQ ID NO: 95, la LCDR2 de la SEQ ID NO: 107 y la LCDR3 de la SEQ ID NO: 119. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la LCDR1 de la SEQ ID NO: 96, la LCDR2 de la SEQ ID NO: 108 y la LCDR3 de la SEQ ID NO: 120. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la LCDR1 de la SEQ ID NO: 97, la LCDR2 de la SEQ ID NO: 109 y la LCDR3 de la SEQ ID NO: 121. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la LCDR1 de la SEQ ID NO: 123, la LCDR2 de la SEQ ID NO: 129 y la LCDR3 de la SEQ ID NO: 135. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la LCDR1 de la SEQ ID NO: 124, la LCDR2 de la SEQ ID NO: 130 y la LCDR3 de la SEQ ID NO: 136. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la LCDR1 de la SEQ ID NO: 125, la LCDR2 de la SEQ ID NO: 131 y la LCDR3 de la SEQ ID NO: 137. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la LCDR1 de la SEQ ID NO: 126, la LCDR2 de la SEQ ID NO: 132 y la LCDR3 de la SEQ ID NO: 138. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la LCDR1 de la SEQ ID NO: 127, la LCDR2 de la SEQ ID NO: 133 y la LCDR3 de la SEQ ID NO: 139. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la LCDR1 de la SEQ ID NO: 141, la LCDR2 de la SEQ ID NO: 151 y la LCDR3 de la SEQ ID NO: 161. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la LCDR1 de la SEQ ID NO: 142, la LCDR2 de la SEQ ID NO: 152 y la LCDR3 de la SEQ ID NO: 162. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la LCDR1 de la SEQ ID NO: 143, la LCDR2 de la SEQ ID NO: 153 y la LCDR3 de la SEQ ID NO: 163. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la LCDR1 de la SEQ ID NO: 144, la LCDR2 de la SEQ ID NO: 154 y la LCDR3 de la SEQ ID NO: 164. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la LCDR1 de la SEQ ID NO: 145, la LCDR2 de la SEQ ID NO: 155 y la LCDR3 de la SEQ ID NO: 165. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la LCDR1 de la SEQ ID NO: 146, la LCDR2 de la SEQ ID NO: 156 y la LCDR3 de la SEQ ID NO: 166. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la LCDR1 de la SEQ ID NO: 147, la LCDR2 de la SEQ ID NO: 157 y la LCDR3 de la SEQ ID NO: 167. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la LCDR1 de la SEQ ID NO: 148, la LCDR2 de la SEQ ID NO: 158 y la LCDR3 de la SEQ ID NO: 168. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende la LCDR1 de la SEQ ID NO: 149, la LCDR2 de la SEQ ID NO: 159 y la LCDR3 de la SEQ ID NO: 169.

[00105] En algunas modalidades, la VH de los anticuerpos anti-ANGPTL7 de la presente descripción incluye una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a cualquiera de: (a) SEQ ID NO: 170-174; (b) SEQ ID NO: 190-191; (c) SEQ ID NO: 198-212; o (d) SEQ ID NO: 258-260. En algunas modalidades, la VL de los anticuerpos anti-ANGPTL7 de la presente descripción incluye una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a cualquiera de: (a) SEQ ID NO: 180-184; (b) SEQ ID NO: 194-195; (c) SEQ ID NO: 228-242; o (d) SEQ ID NO: 264-266.

[00106] En algunas modalidades, la VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 170 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 180. En algunas modalidades, la VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 171 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 181. En algunas modalidades, la VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 172 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 182. En algunas modalidades, la VH comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 173 y la VL comprende una secuencia de aminoácidos que

43

44

45

46

[00107] La “identidad” de secuencia de ácido nucleico o aminoácido, como se describe en la presente, se puede determinar comparando una secuencia de ácido nucleico o aminoácido de interés con una secuencia de ácido nucleico o aminoácido de referencia. Se conocen una serie de algoritmos matemáticos para obtener la alineación óptima y calcular la identidad entre dos o más secuencias y se incorporan en una serie de programas de software disponibles. Los ejemplos de dichos programas incluyen CLUSTAL-W, T-Coffee y ALIGN (para la alineación de secuencias de ácidos nucleicos y aminoácidos), programas BLAST (por ejemplo, BLAST 2.1, BL2SEQ y versiones posteriores de estos) y programas FASTA (por ejemplo, FASTA3x, FASTTM y SSEARCH) (para la alineación de secuencias y búsquedas de similitud de secuencias). Los algoritmos de alineación de secuencias también se describen, por ejemplo, en Altschul et al., *J. Molecular Biol.*, 215(3): 403-410 (1990), Beigert et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.*, 106(10): 3770-3775 (2009), Durbin et al., eds., *Biological Sequence Analysis: Probabilistic Models of Proteins and Nucleic Acids*, Cambridge University Press, Cambridge, Reino Unido (2009), Soding, *Bioinformatics*, 21(7): 951-960 (2005), Altschul et al., *Nucleic Acids Res.*, 25(17): 3389-3402 (1997), y Gusfield, *Algorithms on Strings, Trees and Sequences*, Cambridge University Press, Cambridge Reino Unido (1997)).

[00108] Como reconocería un experto en la técnica con base en la presente descripción, uno o más aminoácidos de los anticuerpos anti-ANGPTL7 mencionados anteriormente, o fragmentos de antígeno de estos, pueden reemplazarse o sustituirse con un aminoácido diferente. Un “reemplazo” o “sustitución” de aminoácido se refiere al reemplazo de un aminoácido en una posición o residuo dado por otro aminoácido en la misma posición o residuo dentro de una secuencia polipeptídica. Los aminoácidos se agrupan ampliamente como “aromáticos” o “alifáticos”. Un aminoácido aromático incluye un anillo aromático. Los ejemplos de aminoácidos “aromáticos” incluyen histidina (H o His), fenilalanina (F o Phe), tirosina (Y o Tyr) y triptófano (W o Trp). Los aminoácidos no aromáticos se agrupan ampliamente como “alifáticos”. Los ejemplos de aminoácidos “alifáticos” incluyen glicina (G o Gly), alanina (A o Ala), valina (V o Val), leucina (L o Leu), isoleucina (I o Ile), metionina (M o Met), serina (S o Ser), treonina (T o Thr), cisteína (C o Cys), prolina (P o Pro), ácido glutámico (E o Glu), ácido aspártico (A o Asp), asparagina (N o Asn), glutamina (Q o Gln), lisina (K o Lys) y arginina (R o Arg). Los aminoácidos alifáticos se pueden subdividir en cuatro subgrupos. El “subgrupo no polar alifático grande” consiste en valina, leucina e isoleucina. El “subgrupo alifático ligeramente polar” consiste en metionina, serina, treonina y cisteína. El “subgrupo polar/cargado alifático” consiste en ácido glutámico, ácido aspártico,

asparagina, glutamina, lisina y arginina. El “subgrupo de residuos pequeños” consta de glicina y alanina. El grupo de aminoácidos cargados/polares se puede subdividir en tres subgrupos: el “subgrupo cargado positivamente” que consiste en lisina y arginina, el “subgrupo cargado negativamente” que consiste en ácido glutámico y ácido aspártico, y el “subgrupo polar” que consiste en asparagina y glutamina. Los aminoácidos aromáticos se pueden subdividir en dos subgrupos: el “subgrupo del anillo de nitrógeno” que consiste en histidina y triptófano y el “subgrupo fenilo” que consiste en fenilalanina y tirosina.

[00109] El reemplazo o sustitución de aminoácidos puede ser conservador, semiconservador o no conservador. La frase “sustitución de aminoácido conservadora” o “mutación conservadora” se refiere al reemplazo de un aminoácido por otro aminoácido con una propiedad común. Una forma funcional de definir propiedades comunes entre aminoácidos individuales es analizar las frecuencias normalizadas de los cambios de aminoácidos entre las proteínas correspondientes de organismos homólogos (Schulz y Schirmer, *Principles of Protein Structure*, Springer-Verlag, Nueva York (1979)). De acuerdo con dichos análisis, los grupos de aminoácidos pueden definirse donde los aminoácidos dentro de un grupo se intercambian preferentemente entre sí y, por lo tanto, se parecen más entre sí en su impacto en la estructura general de la proteína. Los ejemplos de sustituciones de aminoácidos conservadoras incluyen sustituciones de aminoácidos dentro de los subgrupos descritos anteriormente, por ejemplo, lisina por arginina y viceversa de modo que se pueda mantener una carga positiva, ácido glutámico por ácido aspártico y viceversa de modo que se pueda mantener una carga negativa, serina por treonina de modo que se pueda mantener un -OH libre y glutamina por asparagina de modo que se pueda mantener un -NH₂ libre. Las “mutaciones semiconservativas” incluyen sustituciones de aminoácidos de aminoácidos dentro de los mismos grupos enumerados anteriormente, pero no dentro del mismo subgrupo. Por ejemplo, la sustitución de ácido aspártico por asparagina, o de asparagina por lisina, involucra aminoácidos dentro del mismo grupo, pero diferentes subgrupos. Las “mutaciones no conservadoras” implican sustituciones de aminoácidos entre diferentes grupos, por ejemplo, lisina para triptófano, o fenilalanina para serina, etc.

[00110] Además, se pueden insertar uno o más aminoácidos en los anticuerpos anti-ANGPTL7 o fragmentos de unión al antígeno de estos (por ejemplo, inserción en la secuencia de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y/o ligera). Se puede insertar cualquier cantidad de aminoácidos adecuados en la secuencia de aminoácidos del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este. A este respecto, se puede insertar al menos un aminoácido (por ejemplo, 2 o más, 5 o más, o 10 o más aminoácidos), pero no más

de 20 aminoácidos (por ejemplo, 18 o menos, 15 o menos, o 12 o menos aminoácidos), en la secuencia de aminoácidos del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este. Por ejemplo, 1-10 aminoácidos (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 aminoácidos) se pueden insertar en la secuencia de aminoácidos del anticuerpo monoclonal o fragmento de unión al antígeno de este. A este respecto, los aminoácidos se pueden insertar en un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este en cualquier ubicación adecuada. Preferentemente, los aminoácidos se insertan en una CDR (por ejemplo, CDR1, CDR2 o CDR3) del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este.

[00111] Las secuencias de aminoácidos de los anticuerpos anti-ANGPTL7, o fragmentos de unión al antígeno de estos, no se limitan a las secuencias de aminoácidos específicas descritas en la presente. De hecho, un anticuerpo anti-ANGPTL7 o fragmento de unión al antígeno de este puede comprender cualquier polipéptido de cadena pesada o polipéptido de cadena ligera que compita con los anticuerpos anti-ANGPTL7 o fragmentos de unión al antígeno de estos por la unión conformacional a ANGPTL7. La competencia de anticuerpos se puede analizar utilizando ensayos de competencia de péptidos de rutina tales como, por ejemplo, ELISA, transferencia Western o métodos de inmunohistoquímica (ver, por ejemplo, las patentes estadounidenses 4.828.981 y 8.568.992; y Braitbard et al., *Proteome Sci.*, 4: 12 (2006)).

[00112] Un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción puede ser un anticuerpo completo o un fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo completo. Tal como se define en la presente, los fragmentos de anticuerpo de unión al antígeno abarcados por la presente descripción incluyen, de modo no taxativo, F(ab')₂, Fab', Fab, Fv, scFv, dsFv, dAb y polipéptidos de unión monocatenarios. Los fragmentos de anticuerpos y su utilidad terapéutica se describen adicionalmente en, por ejemplo, Nelson, A.L., *MAbs*. 2010 Ene-Feb; 2(1): 77-83; Joosten et al., *Microbial Cell Factories* volumen 2, número de artículo: 1 (2003); y Bates A, Power CA., *Antibodies (Basilea)*. 2019;8(2):28; doi:10.3390/antib8020028). En algunas modalidades, el fragmento de unión al antígeno anti-ANGPTL7 es un fragmento variable monocatenario (scFv), que es un anticuerpo modificado generado por la fusión de las cadenas pesada (VH) y ligera (VL) de inmunoglobulinas a través de un enlazador polipeptídico corto. Los fragmentos de dominio variable de cadena simple (Fv) (scFv) se utilizan en la técnica en una variedad de aplicaciones clínicas y terapéuticas, principalmente debido a sus propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con los anticuerpos monoclonales originales y la facilidad relativa de producirlos en grandes cantidades a bajo costo (Monnier et al., *Antibodies* 2013, 2(2), 193-208; doi.org/10.3390/antib2020193; Safdari

et al., *Mol Med.* 2016; 22: 258-270; y Lu, R., Hwang, Y., Liu, I. et al. Desarrollo de anticuerpos terapéuticos para el tratamiento de enfermedades. *J Biomed Sci* 27, 1 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0592-z>.

[00113] Un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción puede ser un diacuerpo. Los diacuerpos son fragmentos de anticuerpos con dos sitios de unión al antígeno que pueden ser bivalentes o biespecíficos. Ver, por ejemplo, EP 404.097; WO 1993/01161; Hudson et al., *Nat. Med.* 9:129-134 (2003); y Hollinger et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.* 90: 6444-6448 (1993). Los triacuerpos y tetracuerpos también se describen en Hudson et al., *Nat. Med.* 9:129-134 (2003). Un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción puede ser un anticuerpo de dominio único (también denominado nanocuerpo). Los anticuerpos de dominio único son fragmentos de anticuerpo que comprenden la totalidad o una parte del dominio variable de cadena pesada o la totalidad o una parte del dominio variable de cadena ligera de un anticuerpo. En determinadas modalidades, un anticuerpo de dominio único es un anticuerpo de dominio único humano (Domantis, Inc., Waltham, Mass.; ver, por ejemplo, la patente estadounidense N.º 6.248.516 B1). Los fragmentos de anticuerpos se pueden producir mediante diversas técnicas, que incluyen, de modo no taxativo, la digestión proteolítica de un anticuerpo intacto, así como la producción por células hospedadoras recombinantes (por ejemplo, *E. coli* o fago), como se describe en la presente.

[00114] En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 es un anticuerpo completo. Tal como se define en la presente, un anticuerpo completo comprende dos copias idénticas de un polipéptido de cadena pesada (H) y dos copias idénticas de un polipéptido de cadena ligera (L). Cada una de las cadenas pesadas contiene una región variable N-terminal (V_H) y tres regiones constantes C-terminales (C_{H1} , C_{H2} y C_{H3}), y cada cadena ligera contiene una región variable N-terminal (V_L) y una constante C-terminal (C_L). La región constante C-terminal de la cadena pesada contiene el dominio cristizable del fragmento (Fc), que determina la clase de anticuerpo y es responsable de las funciones efectoras humores y celulares. Los anticuerpos se dividen en cinco clases principales (o “isotipos”), IgG, IgM, IgA, IgD e IgE, que difieren en su función en el sistema inmunitario. Las IgG son las inmunoglobulinas más abundantes en la sangre, representando el 60 % del total de anticuerpos séricos en humanos. Los anticuerpos IgG se pueden subclasificar como IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, nombrados en orden de su abundancia en suero (siendo IgG1 la más abundante) (Vidarsson et al., *Frontiers in Immunology*. 5: 520 (2014)). Un anticuerpo monoclonal anti-ANGPTL7 completo descrito en la presente puede ser de cualquier clase y/o subclase adecuada. En algunas modalidades, el anticuerpo monoclonal es de clase IgG (por

ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4). Por ejemplo, el anticuerpo monoclonal puede ser un anticuerpo IgG1.

[00115] Como se discutió anteriormente, el dominio Fc media varias funciones efectoras de anticuerpos, tales como unión a receptores en células diana y fijación del complemento (desencadenando funciones efectoras que eliminan el antígeno). En algunas modalidades, el dominio Fc se puede modificar o modificar para alterar sus funciones efectoras. Por ejemplo, los dominios Fc se pueden modificar para mejorar la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) y la fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (ADCP), y para controlar la semivida en suero. En algunas modalidades, el dominio Fc del anticuerpo anti-ANGPTL7 puede modificarse genéticamente para modular la afinidad por un receptor Fc, tal como los receptores Fcγ (FcγR) y el receptor Fc neonatal (FcRn). De hecho, la optimización de las interacciones entre anticuerpos y FcγR ha surgido como un enfoque prometedor para mejorar la actividad de anticuerpos terapéuticos para el tratamiento de diversas enfermedades (Mimoto et al., *Curr. Pharm. Biotechnol.* 17, 1298-1314 (2016); Lazar et al., *Proc. Natl Acad. Sci. EE. UU.* 103, 4005-4010 (2006); Richards et al., *Mol. Cancer Ther.* 7, 2517-2527 (2008); Nordstrom et al., *Breast Cancer Res.* 13, R123 (2011); y Kang, T.H., Jung, S.T., *Exp Mol Med* 51, 1-9 (2019)). El dominio Fc también se puede modificar para mejorar la vida media en suero, por ejemplo, mediante la modificación de Fc de IgG para una mayor unión a FcRn (Zalevsky et al., *Nat. Biotechnol.* 28, 157-159 (2010); y Dall'Acqua et al., *J. Immunol.* 169, 5171-5180 (2002)). En algunas modalidades, el dominio Fc se puede modificar para crear monovalencia o biespecificidad de anticuerpo para mejorar la potencia terapéutica. Por ejemplo, se puede generar un dominio Fc que no forma un homodímero pero permanece como un monómero soluble, mFc, que exhibe una alta afinidad por FcγRI pero no una unión detectable a FcγRIIIa. En algunas modalidades, se puede generar un dominio Fc heterodimérico para obtener propiedades biespecíficas para la unión al antígeno para evitar la formación de homodímeros. Los dominios Fc modificados genéticamente se pueden generar induciendo mutaciones puntuales o modificando la glicosilación del dominio Fc (Saunders, K.O., *Front Immunol.* 2019;10:1296; Kelley, R.F., Meng, Y.G., Liu et al., *J Biol Chem.* 2014;289:3571-90; Monnet et al., *MAbs.* 2014;6:422-36; Li et al., *Proc Natl Acad Sci EE. UU.* 2017;114:3485-90; y Lin et al., *Proc Natl Acad Sci EE. UU.* 2015;112:10611-6; Kang y Jung, *supra*).

Anticuerpos anti-ANGPTL7 multiespecíficos

[00116] Como se describió anteriormente, los anticuerpos anti-ANGPTL7 de la presente descripción pueden ser un anticuerpo monoclonal, un anticuerpo humano, un anticuerpo

humanizado y/o un anticuerpo quimérico. En algunas modalidades, el anticuerpo es un fragmento seleccionado del grupo que consta de fragmentos Fab, Fab-C, Fab'-SH, Fv, scFv y (Fab')₂. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 es un anticuerpo monoespecífico. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 es un anticuerpo biespecífico. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende dos o más anticuerpos de un solo dominio que forman un anticuerpo bivalente, un anticuerpo trivalente o un anticuerpo tetravalente que reconoce diferentes epítomos en el mismo o diferentes antígenos.

[00117] En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 proporcionado en la presente es un anticuerpo quimérico. Ciertos anticuerpos quiméricos se describen, por ejemplo, en la patente estadounidense N.º 4.816.567; y Morrison et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE. UU.* 81:6851-6855 (1984). En un ejemplo, un anticuerpo quimérico comprende una región variable no humana (por ejemplo, un dominio variable derivado de un ratón, rata, hámster, conejo o primate no humano, tal como un mono) y un dominio constante humano. En un ejemplo adicional, un anticuerpo quimérico es un anticuerpo “de clase cambiada” en el que la clase o subclase se ha cambiado de la del anticuerpo original. Los anticuerpos quiméricos incluyen fragmentos de unión al antígeno de estos.

[00118] En determinadas modalidades, un anticuerpo quimérico es un anticuerpo humanizado. Típicamente, un anticuerpo no humano se humaniza para reducir la inmunogenicidad para los humanos, al tiempo que conserva la especificidad y afinidad del anticuerpo no humano original. Generalmente, un anticuerpo humanizado comprende uno o más dominios variables en los que las HVR, por ejemplo, CDR (o partes de estas) se derivan de un anticuerpo no humano, y las FR (o partes de estas) se derivan de secuencias de anticuerpos humanos. Un anticuerpo humanizado opcionalmente también comprenderá al menos una porción de una región constante humana. En algunas modalidades, algunos residuos de FR en un anticuerpo humanizado se sustituyen con residuos correspondientes de un anticuerpo no humano (por ejemplo, el anticuerpo del que se derivan los residuos de HVR), por ejemplo, para restaurar o mejorar la especificidad o afinidad del anticuerpo.

[00119] Los anticuerpos humanizados y los métodos para producirlos se revisan, por ejemplo, en Almagro y Fransson, *Front. Biosci.* 13:1619-1633 (2008), y se describen adicionalmente, por ejemplo, en Riechmann et al., *Nature* 332:323-329 (1988); Queen et al., *Proc. Nat'l Acad. Sci. EE. UU.* 86:10029-10033 (1989); las patentes estadounidenses N.º 5.821.337, 7.527.791, 6.982.321 y 7.087.409; Kashmiri et al., *Methods* 36:25-34 (2005) (que describe el injerto de región determinante de especificidad (SDR)); Padlan, *Mol.*

Immunol. 28:489-498 (1991) (que describe “rejuvenecimiento”); Dall'Acqua et al., *Methods* 36:43-60 (2005) (que describe “barajado de FR”); y Osbourn et al., *Methods* 36:61-68 (2005) y Klimka et al., *Br. J. Cancer*, 83:252-260 (2000) (que describe el enfoque de “selección guiada” para el barajado de FR).

[00120] De acuerdo con las modalidades anteriores, un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción se puede preparar en formatos bivalentes, trivalentes o tetravalentes. Por ejemplo, un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción puede ser un anticuerpo bivalente, biespecífico con cadenas pesadas heteroméricas (por ejemplo, Triomab, botones en ojales (KIH), Duobody, etc.). Un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción puede ser un anticuerpo multiespecífico tetravalente compuesto por IgG con otros dominios de unión fusionados al extremo N o C de las cadenas pesadas o ligeras (por ejemplo, dominio variable dual [DVD], fusión IgG-scFv, mabtirina (IgG con “centirina” de andamio de unión no anticuerpo fusionada al extremo C de las cadenas pesadas). Un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción puede comprender IgG a las que se han agregado sitios de combinación de antígenos adicionales dentro de la estructura (por ejemplo, anticuerpos dos en uno, plataforma MAT “Modular Antibody Technology” de F-Star). Un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción puede ser un fragmento de anticuerpo modificado genéticamente unido por enlazadores peptídicos cortos que se pueden convertir en formatos bivalentes, trivalentes o tetravalentes que se dirigen a dos o tres objetivos (por ejemplo, acoplador de células T biespecíficas (BiTE), plataforma de Nanobody, anticuerpos de redireccionamiento de afinidad dual (DART), estructuras de “anticuerpo en tándem” (TandAbs)). Y un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción puede comprender IgG acopladas químicamente.

[00121] En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción es un anticuerpo multiespecífico, tal como un anticuerpo biespecífico, que tiene especificidades de unión para al menos dos antígenos diferentes. En algunas modalidades, los anticuerpos anti-ANGPTL7 de la presente descripción, o fragmentos de unión al antígeno de estos, se pueden usar para formar un brazo (por ejemplo, porción de unión al antígeno) de un anticuerpo biespecífico, mientras que el otro brazo del anticuerpo biespecífico puede ser específico para un antígeno diferente. En algunas modalidades, el otro antígeno incluye, de modo no taxativo, interleucina-1 beta (IL-1 β), interleucina-6 (IL-6); receptor de interleucina-6 (IL-6R); interleucina-13 (IL-13); receptor de IL-13 (IL-13R); PDGF (por ejemplo, PDGF-BB); angiopoyetina; angiopoyetina 2 (Ang2); Tie2; S1P; integrinas $\alpha\text{v}\beta 3$, $\alpha\text{v}\beta 5$ y $\alpha 5\beta 1$; betacelulina; apelina/API; eritropoyetina; factor D del complemento; TNF α ; HtrA1; un

receptor de VEGF (por ejemplo, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, receptor de VEGF unido a membrana (mbVEGFR) o receptor de VEGF soluble (sVEGFR)); receptor ST-2; y proteínas genéticamente relacionadas con el riesgo de degeneración macular relacionada con la edad (AMD), tales como componentes de la vía del complemento C2, factor B, factor H, CFHR3, C3b, C5, C5a y C3a; HtrA1; ARMS2; TIMP3; HLA; interleucina-8 (IL-8); CX3CR1; TLR3; TLR4; CETP; LPC; COL10A1; y TNFRSF10A.

[00122] En algunas modalidades, un anticuerpo biespecífico de la presente descripción incluye un anticuerpo anti-ANGPTL7, o un fragmento de unión al antígeno de este, y un anticuerpo anti-VEGF, o un fragmento de unión al antígeno de este. Dichos anticuerpos biespecíficos se pueden usar para atacar diferentes mecanismos y, por lo tanto, proporcionar beneficios terapéuticos adicionales. Por ejemplo, el grupo anti-ANGPTL7 puede ser cualquiera de los anticuerpos anti-ANGPTL7 de la presente descripción, y el grupo anti-VEGF puede ser cualquier antagonista de VEGF, incluidos, entre otros, anticuerpos anti-VEGF (por ejemplo, bevacizumab, sevacizumab y ranibizumab), anticuerpos anti-VEGFR2 y moléculas relacionadas (por ejemplo, ramucirumab, tanibirumab, aflibercept), anticuerpos anti-VEGFR1 y moléculas relacionadas (por ejemplo, icrucumab, aflibercept (VEGF Trap-Eye; EYLEA®) y ziv-aflibercept (VEGF Trap; ZALTRAP®)), grupos anti-VEGF de anticuerpos biespecíficos de VEGF (por ejemplo, MP-0250, vanucizumab (VEGF-ANG2)), incluidos los grupos anti-VEGF, anti-VEGFR1 y anti-VEGFR2.

Características funcionales de los anticuerpos anti-ANGPTL7

[00123] De acuerdo con las modalidades anteriores, la presente descripción proporciona anticuerpos anti-ANGPTL7 que comprenden diversas características funcionales. En algunas modalidades, los anticuerpos anti-ANGPTL7 descritos en la presente se unen a un antígeno en ANGPTL7 (SEQ ID NO: 370), o una variante o isoforma de esta, a través de la interacción con sus determinantes antigénicos (epítomos). En algunas modalidades, los anticuerpos anti-ANGPTL7 descritos en la presente se unen a un antígeno/epítomo de un dominio de fibrinógeno de ANGPTL7 humano (por ejemplo, ATX-P-60; SEQ ID NO: 373), un antígeno/epítomo de una variante monomérica de ANGPTL7 humana de longitud completa L59P_L84P (ATX-P-62; SEQ ID NO: 371), un antígeno/epítomo de una variante monomérica de ANGPTL7 humana de longitud completa L59 GGPGG (ATX-P-63; SEQ ID NO: 372), un antígeno/epítomo de un multímero de ANGPTL7 de tipo salvaje humano (PExt-1; SEQ ID NO: 374).

[00124] En algunas modalidades, la unión de un anticuerpo anti-ANGPTL7 a un polipéptido ANGPTL7 reduce la presión intraocular y/o aumenta la facilidad de flujo de

salida (ver, por ejemplo, el Ejemplo 9 y la Figura 7). En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 se une a un epítipo en ANGPTL7 humana con una K_D de aproximadamente 100 nM o inferior (ver, por ejemplo, Ejemplo 10). En algunas modalidades, los anticuerpos anti-ANGPTL7 descritos en la presente se unen a ANGPTL7 (o un fragmento de esta) y aumentan la facilidad de salida en comparación con un control. En algunas modalidades, el control se selecciona del grupo que consta de tratamiento con vehículo, tratamiento con dexametasona, tratamiento con proteína ANGPTL7 y tratamiento con una proteína/polipéptido ANGPTL7 y un anticuerpo de control de isotipo (ver, por ejemplo, la Figura 7). En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 210 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 240. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 200 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 230. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 258 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 264. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 207 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por

ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 237. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 204 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 234. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 260 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 266. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 205 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 235. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 206 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 236. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 208 y una

57

al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 190 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 194. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 202 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 232. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 211 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 241. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 199 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 229.

[00125] En algunas modalidades, los anticuerpos anti-ANGPTL7 descritos en la presente se unen a ANGPTL7 (o un fragmento de esta) y aumentan la facilidad de salida en comparación con un control. En algunas modalidades, el control es cualquiera de tratamiento con vehículo, tratamiento con dexametasona, tratamiento con proteína ANGPTL7 y/o tratamiento con una proteína/polipéptido ANGPTL7 y un anticuerpo de control de isotipo. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %,

al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 210 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 240. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 200 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 230. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 258 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 264.

[00126] En algunas modalidades, los anticuerpos anti-ANGPTL7 descritos en la presente se unen a ANGPTL7 (o un fragmento de esta) y aumentan la facilidad de salida en comparación con un control. En algunas modalidades, el control es cualquiera de tratamiento con dexametasona, tratamiento con proteína ANGPTL7 y/o tratamiento con una proteína/polipéptido ANGPTL7 y un anticuerpo de control de isotipo. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 207 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 237. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 204 y una VL que comprende una

secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 234. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 260 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 266. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 205 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 235. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 206 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 236. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 208 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 238. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos

98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 191 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 195. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 203 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 233. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 212 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 242. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 198 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 228. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 190 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 194.

[00127] En algunas modalidades, los anticuerpos anti-ANGPTL7 descritos en la presente se unen a ANGPTL7 (o un fragmento de esta) y aumentan la facilidad de salida en

comparación con un control. En algunas modalidades, el control es cualquiera de tratamiento con dexametasona y/o tratamiento con proteína ANGPTL7. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 202 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 232. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 211 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 241. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 comprende una VH que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 199 y una VL que comprende una secuencia de aminoácidos que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 91 %, al menos 92 %, al menos 93 %, al menos 94 %, al menos 95 %, al menos 96 %, al menos 97 %, al menos 98 %, al menos 99 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 229.

Polipéptidos y vectores de expresión

[00128] Las modalidades de la presente descripción también incluyen un polinucleótido que codifica cualquiera de los anticuerpos anti-ANGPTL7 de la presente descripción. En algunas modalidades, el polinucleótido comprende una secuencia que es al menos 70 % idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a cualquiera de las siguientes secuencias de ácido nucleico: (a) SEQ ID NO: 175-179; (b) SEQ ID NO: 192-193; (c) SEQ ID NO: 213-227; o (d) SEQ ID NO: 261-263. En algunas modalidades, el polinucleótido comprende una secuencia que es al menos 70 % idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a cualquiera de las siguientes secuencias de ácido nucleico: (a) SEQ ID NO: 185-189; (b) SEQ ID NO:

196-197; (c) SEQ ID NO: 243-257; o (d) SEQ ID NO: 267-269. En algunas modalidades, el polinucleótido comprende una secuencia que es al menos 80 % idéntica (por ejemplo, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a cualquiera de las siguientes secuencias de ácido nucleico: (a) SEQ ID NO: 175-179; (b) SEQ ID NO: 192-193; (c) SEQ ID NO: 213-227; o (d) SEQ ID NO: 261-263. En algunas modalidades, el polinucleótido comprende una secuencia que es al menos 80 % idéntica (por ejemplo, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a cualquiera de las siguientes secuencias de ácido nucleico: (a) SEQ ID NO: 185-189; (b) SEQ ID NO: 196-197; (c) SEQ ID NO: 243-257; o (d) SEQ ID NO: 267-269. En algunas modalidades, el polinucleótido comprende una secuencia que es al menos 85 % idéntica (por ejemplo, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a cualquiera de las siguientes secuencias de ácido nucleico: (a) SEQ ID NO: 175-179; (b) SEQ ID NO: 192-193; (c) SEQ ID NO: 213-227; o (d) SEQ ID NO: 261-263. En algunas modalidades, el polinucleótido comprende una secuencia que es al menos 85 % idéntica (por ejemplo, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a cualquiera de las siguientes secuencias de ácido nucleico: (a) SEQ ID NO: 185-189; (b) SEQ ID NO: 196-197; (c) SEQ ID NO: 243-257; o (d) SEQ ID NO: 267-269. En algunas modalidades, el polinucleótido comprende una secuencia que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a cualquiera de las siguientes secuencias de ácido nucleico: (a) SEQ ID NO: 175-179; (b) SEQ ID NO: 192-193; (c) SEQ ID NO: 213-227; o (d) SEQ ID NO: 261-263. En algunas modalidades, el polinucleótido comprende una secuencia que es al menos 90 % idéntica (por ejemplo, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a cualquiera de las siguientes secuencias de ácido nucleico: (a) SEQ ID NO: 185-189; (b) SEQ ID NO: 196-197; (c) SEQ ID NO: 243-257; o (d) SEQ ID NO: 267-269. En algunas modalidades, el polinucleótido comprende una secuencia que es al menos 95 % idéntica (por ejemplo, al menos 95 % o 100 % idéntica) a cualquiera de las siguientes secuencias de ácido nucleico: (a) SEQ ID NO: 175-179; (b) SEQ ID NO: 192-193; (c) SEQ ID NO: 213-227; o (d) SEQ ID NO: 261-263. En algunas modalidades, el polinucleótido comprende una secuencia que es al menos 95 % idéntica (por ejemplo, al menos 95 % o 100 % idéntica) a cualquiera de las siguientes secuencias de ácido nucleico: (a) SEQ ID NO: 185-189; (b) SEQ ID NO: 196-197; (c) SEQ ID NO: 243-257; o (d) SEQ ID NO: 267-269.

[00129] En algunas modalidades, el polinucleótido que codifica un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción comprende: (a) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al

menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 175 y una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 185; (b) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 176 y una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 186; (c) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 177 y una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 187; (d) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 178 y una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 188; (e) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 179 y una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 189.

[00130] En algunas modalidades, el polinucleótido que codifica un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción comprende: (a) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 213 una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 243; (b) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 214 una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID

65

menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 222 una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 252; (k) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 223 una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 253; (l) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 224 una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 254; (m) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 225 una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 255; (n) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 226 una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 256; (o) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 227 una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 257.

[00131] En algunas modalidades, el polinucleótido que codifica un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción comprende: (a) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 261 una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 267; (b) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 %

idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 262 una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 268; (c) una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 263 una secuencia de ácido nucleico que es al menos 70 % idéntica (por ejemplo, al menos 70 %, al menos 75 %, al menos 80 %, al menos 85 %, al menos 90 %, al menos 95 % o 100 % idéntica) a la SEQ ID NO: 269.

[00132] De acuerdo con estas modalidades, la presente descripción incluye un vector de expresión que comprende cualquiera de los polinucleótidos que codifican un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción. En algunas modalidades, el vector de expresión es adecuado para fabricar un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción para la administración del anticuerpo a un sujeto. En determinadas modalidades, la secuencia de ácido nucleico se encuentra en forma de un vector. Por ejemplo, el vector puede ser un plásmido, episoma, cósmido, vector viral (por ejemplo, retroviral o adenoviral) o fago. Los vectores y métodos adecuados de preparación de vectores son bien conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, Sambrook et al., *Molecular Cloning, a Laboratory Manual*, 4th edition, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2012), y Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates y John Wiley & Sons, Nueva York, Nueva York (1994)).

[00133] Además del ácido nucleico que codifica un anticuerpo anti-ANGPTL7 o fragmento de unión al antígeno de este, el vector comprende deseablemente secuencias de control de la expresión, tales como promotores, potenciadores, señales de poliadenilación, terminadores de la transcripción, sitios internos de entrada al ribosoma (IRES) y similares, que proporcionan la expresión de la secuencia nucleica que codifica el anticuerpo en una célula hospedadora. Se conocen en la técnica ejemplos de secuencias de control de la expresión y se describen, por ejemplo, en Goeddel, *Gene Expression Technology: Methods in Enzymology*, Vol. 185, Academic Press, San Diego, Calif. (1990).

[00134] Un vector que comprende una secuencia de ácido nucleico que codifica un anticuerpo anti-ANGPTL7 o fragmento de unión al antígeno de este puede introducirse en una célula hospedadora que es capaz de expresar los polipéptidos codificados por esta, que incluye cualquier célula procariota o eucariota adecuada. Ejemplos de células procariotas adecuadas incluyen, de modo no taxativo, células de los géneros *Bacillus* (tal como *Bacillus*

subtilis y *Bacillus brevis*), *Escherichia* (tal como *E. coli*), *Pseudomonas*, *Streptomyces*, *Salmonella* y *Erwinia*. Las células procariotas particularmente útiles incluyen las diversas cepas de *Escherichia coli* (por ejemplo, K12, HB101 (ATCC núm. 33694), DH5 α , DH10, MC1061 (ATCC núm. 53338) y CC102). Se conocen en la técnica células eucariotas adecuadas e incluyen, por ejemplo, células de levadura, células de insecto y células de mamífero. Ejemplos de células de levadura adecuadas incluyen aquellas de los géneros *Hansenula*, *Kluyveromyces*, *Pichia*, *Rhinosporidium*, *Saccharomyces* y *Schizosaccharomyces*. Las células de insecto adecuadas incluyen células Sf-9 y HIS (Invitrogen, Carlsbad, CA) y se describen, por ejemplo, en Kitts et al., *Biotechniques*, 14: 810-817 (1993); Lucklow, *Curr. Opin. Biotechnol.*, 4: 564-572 (1993); y Lucklow et al., *J. Virol.*, 67: 4566-4579 (1993). Ejemplos de células de mamífero adecuadas incluyen, de modo no taxativo, células de ovario de hámster chino (CHO) (ATCC núm. CCL61), células CHO DHFR (Urlaub et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.*, 97: 4216-4220 (1980)), células 293 o 293T de riñón embrionario humano (HEK) (ATCC núm. CRL1573), y células 3T3 (ATCC núm. CCL92). Otras líneas celulares de mamífero adecuadas son el COS-1 de mono (ATCC núm. CRL1650) y líneas celulares COS-7 (ATCC núm. CRL1651), así como la línea celular CV-1 (ATCC núm. CCL70). Otros ejemplos de células hospedadoras de mamífero incluyen líneas celulares de primate y líneas celulares de roedor, que incluyen líneas celulares transformadas. También son adecuadas las células diploides normales, las cepas celulares derivadas del cultivo *in vitro* de tejido primario, así como los explantes primarios. Otras líneas celulares de mamífero adecuadas incluyen, de modo no taxativo, células N2A de neuroblastoma de ratón, HeLa, células L-929 de ratón y líneas celulares de hámster BHK o HaK, todas las cuales están disponibles en la ATCC. Los métodos para seleccionar células hospedadoras de mamífero adecuadas y los métodos para la transformación, cultivo, amplificación, cribado y purificación de dichas células son bien conocidos en la técnica (ver, por ejemplo, Ausubel et al., eds., *Short Protocols in Molecular Biology*, 5th ed., John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, Nueva Jersey (2002)). Preferentemente, la célula de mamífero es una célula humana.

[00135] En algunas modalidades, el vector puede incluir medios para unir un resto de detección a un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción. En algunas modalidades, el vector puede incluir medios para unir un resto de purificación a un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción. Los ejemplos de restos/etiquetas de detección y/o purificación que se pueden acoplar a un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción incluyen, de modo no taxativo, hemaglutinina (HA), c-Myc, V5,

DYKDDDDK, etiqueta His (por ejemplo, 6x-HIS), glutatión S-transferasa (GST), proteína de unión a maltosa (MBP), un fluoróforo (por ejemplo, proteína verde fluorescente (GFP), proteína roja fluorescente (RFP), mCherry, un cromóforo y/o un péptido luminiscente (por ejemplo, luciferasa).

[00136] En algunas modalidades, el vector de expresión es adecuado para su uso en terapia génica (por ejemplo, un vector de expresión para administrar un polinucleótido que codifica un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción a un sujeto). En algunas modalidades, el vector de expresión es un vector del virus del herpes simple (HSV) o un vector de retrovirus. En algunas modalidades, el vector de expresión es un vector de virus adenoasociado (AAV) o comprende una estructura principal de AAV. Por ejemplo, se han diseñado, producido y utilizado vectores de AAV para mediar en la administración de genes en sujetos humanos, incluso con fines terapéuticos. Típicamente, los vectores de AAV para su uso en la transferencia génica comprenden un genoma de AAV de replicación defectuosa que carece de secuencias virales que codifican Rep y Cap funcionales. Dichos vectores de AAV defectuosos en la replicación carecen más preferentemente de la mayoría o de todas las secuencias codificantes de Rep y Cap, y retienen esencialmente una o dos secuencias de ITR de AAV y una secuencia de empaquetamiento. El genoma defectuoso se empaqueta en una partícula viral, para formar un virus AAV recombinado defectuoso, también denominado "vector AAV". Los métodos para producir dichos vectores de AAV se han descrito en la literatura, que incluyen el uso de células de empaquetamiento, virus o plásmidos auxiliares y/o sistemas de baculovirus (Samulski et al., (1989) J. Virology 63, 3822; Xiao et al., (1998) J. Virology 72, 2224; Inoue et al., (1998) J. Virol. 72, 7024; WO98/22607; W02005/072364). También se han informado métodos para producir vectores de AAV pseudotipados (por ejemplo, WO00/28004), así como diversas modificaciones o formulaciones de vectores de AAV, para reducir su inmunogenicidad tras la administración in vivo (ver, por ejemplo, W001/23001; WO00/73316; WO04/112727; W005/005610; WO99/06562). Los vectores de AAV pueden prepararse o derivarse de diversos serotipos de AAV, que pueden incluso mezclarse entre sí o con otros tipos de virus para producir virus de AAV quiméricos (por ejemplo, pseudotipados). Los ejemplos de tAAV son vectores de AAV4 humano, vectores de AAV7 humano, vectores de AAV9 humano, vectores de AAV10 humano o vectores de AAV bovino. El vector de AAV puede derivar de un único serotipo de AAV o comprender secuencias o componentes que se originan de al menos dos serotipos de AAV distintos (vector de AAV pseudotipado), por ejemplo, un vector de AAV que comprende un genoma de AAV derivado de un serotipo de AAV (por ejemplo, AAV9) y una cápside derivada al

menos en parte de un serotipo de AAV distinto. Un vector de AAV, tal como se usa en la presente, es un vector que comprende al menos una parte componente derivable de un virus adenoasociado. Preferentemente, esa parte componente está involucrada en los mecanismos biológicos mediante los cuales el vector infecta o transduce células diana y expresa un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción (por ejemplo, administración/expresión ocular).

[00137] En otras modalidades, el vector de expresión es un vector lentiviral (LV) o comprende una estructura principal de LV. Los lentivirus son parte de un grupo más grande de retrovirus. Se puede encontrar una lista detallada de lentivirus en Coffin et al (1997) "Retroviruses" Cold Spring Harbour Laboratory Press Eds: JM Coffin, SM Hughes, HE Varmus pp 758-763). Por ejemplo, los lentivirus se pueden dividir en grupos de primates y no primates. Ejemplos de lentivirus de primate incluyen, entre otros: el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el agente causante del síndrome de autoinmunodeficiencia humana (SIDA) y el virus de inmunodeficiencia de simio (SIV). El grupo lentiviral no de primates incluye el prototipo del "virus lento" del virus visna/maedi (VMV), así como el virus relacionado de la artritis-encefalitis caprina (CAEV), el virus de la anemia infecciosa equina (EIAV), el virus de la inmunodeficiencia felina (FIV), el virus Maedi visna (MVV) y el virus de la inmunodeficiencia bovina (BIV). En una modalidad, el vector lentiviral se deriva de lentivirus de VIH-1, VIH-2, SIV, FIV, BIV, EIAV, CAEV o Visna. La familia de lentivirus difiere de los retrovirus en que los lentivirus tienen la capacidad de infectar células en división y no en división (Lewis et ál (1992) EM BO J 11 (8): 3053-3058 y Lewis y Emerman (1994) J Virol 68 (1):510-516). Por el contrario, otros retrovirus, como el MLV, no pueden infectar células que no se dividen o que se dividen lentamente, como las que componen, por ejemplo, el tejido muscular, cerebral, pulmonar y hepático. Un vector lentiviral, tal como se usa en la presente, es un vector que comprende al menos una parte componente derivable de un lentivirus. Preferentemente, esa parte componente está involucrada en los mecanismos biológicos mediante los cuales el vector infecta o transduce células diana y expresa un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción (por ejemplo, administración/expresión ocular).

[00138] Se pueden encontrar composiciones y métodos adicionales para la terapia génica ocular, por ejemplo, en Bordet, T. y Behar-Cohen, F., "Ocular gene therapies in clinical practice: viral vectors and nonviral alternatives", Drug Discovery Today, Volume 24, Issue 8, August 2019, Pages 1685-1693). En algunas modalidades, las plataformas, métodos y composiciones de terapia génica que se pueden usar para administrar un anticuerpo anti-

ANGPTL7 de la presente descripción a un sujeto (por ejemplo, administración ocular) incluyen las plataformas, métodos y composiciones descritas en US20220025396, US20220011308, US20210371877, US20210363192, US20190078099, US20190038724 y US10494646B2, que se incorporan a la presente mediante referencia. En otras modalidades, las plataformas, métodos y composiciones de terapia génica que se pueden utilizar para administrar un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción a un sujeto (por ejemplo, administración ocular) incluyen las plataformas, métodos y composiciones basadas en HMR59 (Hemera Biosciences), que a través de su CD59 soluble en el producto proteico, bloquea el complejo de ataque a la membrana que se forma durante la etapa terminal en la cascada del complemento. HMR59 está diseñado para administrarse como una sola inyección intraocular.

[00139] De acuerdo con estas modalidades, la presente descripción también proporciona un método para administrar terapia génica ocular a un sujeto que lo necesite, que comprende inyectar una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un vector de expresión descrito en la presente (por ejemplo, un vector de expresión que comprende un polinucleótido que codifica un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción). Como se describe más adelante, la presente descripción también proporciona un método para tratar el glaucoma y otras enfermedades oculares que afectan el nervio óptico y las células ganglionares de la retina. En algunas modalidades, el método comprende administrar una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un vector de expresión descrito en la presente (por ejemplo, un vector de expresión que comprende un polinucleótido que codifica un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción). En algunas modalidades, la administración de la composición farmacéutica trata al menos un síntoma de glaucoma u otras enfermedades oculares que afectan el nervio óptico y las células ganglionares de la retina.

Composiciones y métodos de tratamiento

[00140] Los anticuerpos anti-ANGPTL7 de la presente descripción se pueden administrar como parte de una composición farmacéutica en una cantidad terapéuticamente eficaz para tratar una enfermedad ocular (por ejemplo, glaucoma). En algunas modalidades, la composición es adecuada para administración ocular. En algunas modalidades, la administración ocular comprende la inyección en el líquido vítreo. En algunas modalidades, la administración ocular comprende administrar el anticuerpo usando un inserto conjuntival, una lente de contacto, un gel, una nanopartícula, un polímero mucoadhesivo, una pomada, una solución, una suspensión, gotas oculares y/o un implante (por ejemplo, Susvimo™). Se

pueden encontrar métodos y formulaciones recientes para la administración ocular, por ejemplo, en Souto, E.B., et al. “Advanced Formulation Approaches for Ocular Drug Delivery: State-Of-The-Art and Recent Patents”, *Pharmaceutics*, 2019 Sep; 11(9): 460).

[00141] De acuerdo con estas modalidades, los métodos incluyen administrar una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción. En algunas modalidades, la composición farmacéutica se administra por vía ocular y trata al menos un síntoma de glaucoma u otras enfermedades oculares que afectan el nervio óptico y las células ganglionares de la retina. En algunas modalidades, el al menos un síntoma comprende dolor ocular, presión ocular, dolores de cabeza, halos de color arco iris alrededor de las luces, baja visión, visión borrosa, visión estrecha, visión periférica deteriorada, puntos ciegos, náuseas, vómitos y ojos rojos. En algunas modalidades, la administración de la composición farmacéutica reduce o atenúa la presión intraocular y/o aumenta o mejora la facilidad de salida en el ojo del sujeto.

[00142] En algunas modalidades, la composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción se administra en una dosis que varía de aproximadamente 0,0001 mg/dosis a aproximadamente 100 mg/dosis. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 se administra en una dosis que varía de aproximadamente 0,001 mg/dosis a aproximadamente 100 mg/dosis. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 se administra en una dosis que varía de aproximadamente 0,01 mg/dosis a aproximadamente 100 mg/dosis. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 se administra en una dosis que varía de aproximadamente 0,1 mg/dosis a aproximadamente 100 mg/dosis. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 se administra en una dosis que varía de aproximadamente 1.0 mg/dosis a aproximadamente 100 mg/dosis. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 se administra en una dosis que varía de aproximadamente 10 mg/dosis a aproximadamente 100 mg/dosis. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 se administra en una dosis que varía de aproximadamente 0,0001 mg/dosis a aproximadamente 10 mg/dosis. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 se administra en una dosis que varía de aproximadamente 0,0001 mg/dosis a aproximadamente 1.0 mg/dosis. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 se administra en una dosis que varía de aproximadamente 0,0001 mg/dosis a aproximadamente 0.1 mg/dosis. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 se administra en una dosis que varía de aproximadamente 0,0001 mg/dosis a aproximadamente 0.001 mg/dosis. En algunas

modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 se administra en una dosis que varía de aproximadamente 0,01 mg/dosis a aproximadamente 10 mg/dosis. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 se administra en una dosis que varía de aproximadamente 0,001 mg/dosis a aproximadamente 1.0 mg/dosis. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 se administra en una dosis que varía de aproximadamente 0,1 mg/dosis a aproximadamente 10 mg/dosis.

[00143] En algunas modalidades, la composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción se administra en una dosis que varía de aproximadamente 0,0001 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 se administra en una dosis que varía de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 se administra en una dosis que varía de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 se administra en una dosis que varía de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 se administra en una dosis que varía de aproximadamente 1.0 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 se administra en una dosis que varía de aproximadamente 10 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 se administra en una dosis que varía de aproximadamente 0.0001 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 se administra en una dosis que varía de aproximadamente 0,0001 mg/ml a aproximadamente 1.0 mg/ml. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 se administra en una dosis que varía de aproximadamente 0,0001 mg/ml a aproximadamente 0.1 mg/ml. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 se administra en una dosis que varía de aproximadamente 0,0001 mg/ml a aproximadamente 0.01 mg/ml. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 se administra en una dosis que varía de aproximadamente 0,0001 mg/ml a aproximadamente 0.001 mg/ml. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 se administra en una dosis que varía de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 se administra en una dosis que varía de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 1.0 mg/ml. En algunas modalidades, el anticuerpo anti-ANGPTL7 se administra en una dosis que varía de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 10 mg/ml.

[00144] Como se usa en la presente, los términos “tratamiento”, “que trata” y similares se refieren a obtener un efecto farmacológico y/o fisiológico deseado. En algunas modalidades, el efecto es terapéutico, es decir, el efecto cura parcial o completamente una enfermedad y/o síntoma adverso atribuible a la enfermedad. Con este fin, los métodos de la presente descripción comprenden administrar una “cantidad terapéuticamente eficaz” de un anticuerpo anti-ANGPTL7, o composición que comprende un anticuerpo anti-ANGPTL7. Una “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad eficaz, a las dosis y durante los períodos de tiempo necesarios, para lograr un resultado terapéutico deseado. La cantidad terapéuticamente eficaz puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de enfermedad, edad, sexo y peso del individuo y la capacidad del anticuerpo monoclonal para provocar una respuesta deseada en el individuo. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción es una cantidad que trata al menos un síntoma de glaucoma u otras enfermedades oculares que afectan el nervio óptico y las células ganglionares de la retina en un sujeto. En algunas modalidades, el efecto farmacológico y/o fisiológico puede ser profiláctico, es decir, el efecto previene completa o parcialmente una enfermedad o síntoma de esta. Con respecto a esto, los métodos de la presente descripción comprenden administrar una “cantidad profilácticamente eficaz” de un anticuerpo anti-ANGPTL7 o composición que comprende un anticuerpo anti-ANGPTL7. Una “cantidad profilácticamente eficaz” se refiere a una cantidad eficaz, a las dosis y durante los períodos de tiempo necesarios, para lograr un resultado profiláctico deseado (por ejemplo, prevención del glaucoma o al menos un síntoma asociado con el glaucoma).

[00145] Una dosis típica de una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción puede variar de, por ejemplo, aproximadamente 0,0001 mg/dosis a aproximadamente 100 mg/dosis para cada ojo que se va a tratar. En algunas modalidades, una cantidad terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción puede variar de aproximadamente 0,001 mg/dosis a aproximadamente 100 mg/dosis, de aproximadamente 0,01 mg/dosis a aproximadamente 100 mg/dosis, de aproximadamente 0,05 mg/dosis a aproximadamente 50 mg/dosis, de aproximadamente 0,1 mg/dosis a aproximadamente 10 mg/dosis, de aproximadamente 0,5 mg/dosis a aproximadamente 5 mg/dosis y de aproximadamente 1 mg/dosis a aproximadamente 10 mg/dosis. En algunas modalidades, una concentración terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción puede variar de, por ejemplo, aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 100 mg del anticuerpo por mililitro de solución. En algunas modalidades, una concentración terapéuticamente eficaz de un

anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción puede variar de aproximadamente 0,001 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, de aproximadamente 0,01 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml a aproximadamente 100 mg/ml, de aproximadamente 1,0 mg/ml y aproximadamente 100 mg/ml, de aproximadamente 0,001 mg/ml y aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 0,01 mg/ml y aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 50 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 25 mg/ml, de aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 10 mg/ml, y de aproximadamente 1,0 mg/ml y aproximadamente 10 mg/ml. En algunas modalidades, una dosis terapéuticamente eficaz de un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción puede ser, exacta o aproximadamente, 0,1 mg, 0,2 mg, 0,25 mg, 0,3 mg, 0,35 mg, 0,4 mg, 0,45 mg, 0,5 mg, 0,55 mg, 0,6 mg, 0,65 mg, 0,7 mg, 0,75 mg, 0,8 mg, 0,85 mg, 0,9 mg, 0,95 mg, 1,0 mg, 2,0 mg, 3,0 mg, 4,0 mg, 5,0 mg, 10,0 mg, 15,0 mg, 20,0 mg o 25,0 mg, o puede estar dentro de un intervalo delimitado por cualquiera de dos de los valores anteriores. Por ejemplo, en determinadas modalidades, una formulación de liberación sostenida (por ejemplo, un implante ocular) puede ser, exacta o aproximadamente, 0,1 mg, 0,2 mg, 0,25 mg, 0,3 mg, 0,35 mg, 0,4 mg, 0,45 mg, 0,5 mg, 0,55 mg, 0,6 mg, 0,65 mg, 0,7 mg, 0,75 mg, 0,8 mg, 0,85 mg, 0,9 mg, 0,95 mg, 1,0 mg, 2,0 mg, 3,0 mg, 4,0 mg, 5,0 mg, 10,0 mg, 15,0 mg, 20,0 mg o 25,0 mg de un anticuerpo anti-ANGPTL7, o una cantidad que se encuentra dentro de un intervalo delimitado por dos cualesquiera de los valores anteriores.

[00146] La eficacia terapéutica o profiláctica se puede controlar mediante la evaluación periódica de los pacientes tratados. Para administraciones repetidas durante varios días o más, dependiendo de la afección, el tratamiento se repite hasta que se produzca la supresión deseada de los síntomas de la enfermedad. Sin embargo, otros regímenes de dosificación pueden ser útiles y se encuentran dentro del alcance de la presente descripción. La dosificación deseada se puede administrar mediante una sola administración en bolo de la composición, mediante múltiples administraciones en bolo de la composición o mediante administración por infusión continua de la composición. La composición que comprende un anticuerpo anti-ANGPTL7, o fragmento de unión al antígeno de este, puede administrarse a un mamífero usando técnicas de administración estándar, que incluyen administración ocular, oral, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, pulmonar, transdérmica, intramuscular, intranasal, bucal, sublingual o por supositorio. La composición preferentemente es adecuada para administración ocular.

[00147] De acuerdo con las composiciones y métodos de tratamiento descritos en la presente, las modalidades de la presente descripción incluyen anticuerpos anti-ANGPTL7 que tienen una vida media mejorada (por ejemplo, después de la administración ocular), de modo que el anticuerpo anti-ANGPTL7 se pueda administrar con menos frecuencia a un sujeto. En algunas modalidades, el anticuerpo comprende un resto de extensión de la vida media. En algunas modalidades, el resto de extensión de la vida media comprende un polipéptido que se puede acoplar a un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción por cualquier medio conocido en la técnica (por ejemplo, generación de una proteína de fusión). En algunas modalidades, el polipéptido que se puede acoplar a un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción tiene al menos 20 aminoácidos de longitud y comprende cualquier combinación de residuos G, A, S, T, E y P. En algunas modalidades, el polipéptido de extensión de la vida media está unido al extremo C o al extremo N del anticuerpo. En algunas modalidades, esto se denomina “XTENilación”, como se describe adicionalmente en US8933197, US7846445, US7855279, US8492530, US9938331, US8673860, US9371369, US9926351, US10961287, US10172953 y US10953073.

[00148] La presente descripción también proporciona una composición que comprende cualquiera de los anticuerpos anti-ANGPTL7 o fragmentos de unión al antígeno de estos descritos en la presente. La composición es deseablemente una composición farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, fisiológicamente aceptable), que comprende un portador, preferiblemente un portador farmacéuticamente aceptable (por ejemplo, fisiológicamente aceptable), y el anticuerpo anti-ANGPTL7 o fragmento de unión al antígeno de este. Se puede utilizar cualquier portador adecuado dentro del contexto de la presente descripción, y dichos portadores son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, la composición puede contener conservantes, tales como, por ejemplo, metilparabeno, propilparabeno, benzoato de sodio y cloruro de benzalconio. Se puede usar opcionalmente una mezcla de dos o más conservantes. Además, los agentes amortiguadores pueden incluirse en la composición. Los agentes amortiguadores adecuados incluyen, por ejemplo, ácido cítrico, citrato de sodio, ácido fosfórico, fosfato de potasio y varios otros ácidos y sales. Se puede usar opcionalmente una mezcla de dos o más agentes amortiguadores. Los métodos para preparar composiciones para uso farmacéutico son conocidos por los expertos en la técnica y se describen, por ejemplo, en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, Lippincott Williams & Wilkins; 21st ed. (1 de mayo de 2005).

[00149] Una vez administrada a un mamífero (por ejemplo, un humano), la actividad biológica del anticuerpo anti-ANGPTL7, o fragmento de unión al antígeno de este, se puede

medir mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Por ejemplo, la actividad biológica puede evaluarse determinando la estabilidad del anticuerpo anti-ANGPTL7. La actividad biológica del anticuerpo anti-ANGPTL7 también se puede evaluar determinando su afinidad de unión a los péptidos ANGPTL7 y/o evaluando su afinidad de unión a los péptidos con los que puede reaccionar de forma cruzada. El término "afinidad" se refiere a la constante de equilibrio para la unión reversible de dos agentes y se expresa como la constante de disociación (K_D). La afinidad de un agente de unión a un ligando, tal como la afinidad de un anticuerpo por un epítipo, puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 1 femtomolar (fM) a aproximadamente 1 milimolar (mM) (por ejemplo, de aproximadamente 1 picomolar (pM) a aproximadamente 1 nanomolar (nM), o de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 1 micromolar (μ M)). En algunas modalidades, la afinidad de un anticuerpo anti-ANGPTL7 puede ser de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 20 nM, y deseablemente de aproximadamente 5 nM a aproximadamente 10 nM. La afinidad del anticuerpo por un antígeno o epítipo de interés se puede medir mediante el uso de cualquier ensayo reconocido en la técnica. Dichos métodos incluyen, por ejemplo, clasificación celular activada por fluorescencia (FACS), perlas separables (por ejemplo, perlas magnéticas), cribado de antígenos y/o ELISA (ver, por ejemplo, Janeway et al. (eds.), Immunobiology, 5th ed., Garland Publishing, Nueva York, Nueva York, 2001).

[00150] En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7, o composición que comprende un anticuerpo anti-ANGPTL7, puede administrarse solo o en combinación con otros fármacos/agentes terapéuticos. Por ejemplo, el anticuerpo anti-ANGPTL7 se puede administrar en combinación con otros agentes para el tratamiento o la prevención del glaucoma u otra enfermedad ocular que afecte el nervio óptico o las células ganglionares de la retina, como se describe en la presente. Por ejemplo, los anticuerpos anti-ANGPTL7 de la presente descripción, o conjugados de anticuerpos, proteínas de fusión o formulaciones poliméricas de estos, se pueden utilizar solos o en combinación con otros agentes en una terapia. Por ejemplo, un anticuerpo anti-ANGPTL7 puede administrarse conjuntamente con al menos un agente terapéutico adicional. En determinadas modalidades, un agente terapéutico adicional es otro anticuerpo, un agente quimioterapéutico, un agente citotóxico, un agente antiangiogénico, un agente inmunosupresor, un profármaco, una citocina, un antagonista de citocina, radioterapia citotóxica, un corticosteroide, un antiemético, una vacuna contra el cáncer, un analgésico, un agente inhibidor del crecimiento o combinaciones de estos.

[00151] En determinadas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción se administra con un fármaco/agente terapéutico que trata/previene el glaucoma u otra enfermedad ocular que afecte el nervio óptico o las células ganglionares de la retina. Cualquier agente terapéutico para el glaucoma adecuado se puede administrar como un agente terapéutico adicional en combinación con un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción, o un conjugado de anticuerpo, proteína de fusión y/o formulación polimérica de este, para el tratamiento de un trastorno ocular (por ejemplo, glaucoma u otra enfermedad asociada o que afecte el nervio óptico o las células ganglionares de la retina). Por ejemplo, en algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción se puede administrar con un agente que reduce la presión intraocular al promover el drenaje de fluido del ojo, que incluye, de modo no taxativo, prostaglandinas (por ejemplo, Xalatan (latanoprost), Travatan Z (travoprost), Zioptan (tafluprost) y Lumigan (bimatoprost)), inhibidores de la cinasa Rho (por ejemplo, Rhopressa (netarsudil)), óxidos nítricos (por ejemplo, Vyzulta (bunod de latanoprosteno) y agentes mióticos o colinérgicos (por ejemplo, Isopto Carpina (pilocarpina)). En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción se puede administrar con un agente que reduce la presión intraocular al reducir la cantidad de fluido producido en el ojo, que incluye, de modo no taxativo, agonistas alfa-adrenérgicos (por ejemplo, Iopidina (apraclonidina) y Alphagan P o Qoliana (brimonidina)), bloqueadores beta (por ejemplo, Betoptic (betaxolol) y Betimol, Istalol o Timoptic (timolol)) e inhibidores de la anhidrasa carbónica (por ejemplo, Trusopt (dorzolamida) y Azopt (brinzolamida)). Además, uno o más de estos agentes terapéuticos se pueden administrar con un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción, junto con otros tratamientos, tales como tratamiento con láser (por ejemplo, trabeculoplastia) y cirugía (por ejemplo, cirugía de implante de glaucoma y cirugía de glaucoma mínimamente invasiva (MIGS)).

[00152] En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7, conjugado de anticuerpo, proteína de fusión o formulación polimérica de la presente descripción se administra simultáneamente con un agente terapéutico adicional. En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7, conjugado de anticuerpo, proteína de fusión o formulación polimérica de la presente descripción se administra antes o después de un agente terapéutico adicional. En algunas modalidades, el o los agentes terapéuticos adicionales se unen a una segunda molécula biológica seleccionada del grupo que consiste en VEGF, IL-1 β ; IL-6; IL-6R; IL-13; IL-13R; PDGF; angiopoyetina; Ang2; Tie2; S1P; integrinas $\alpha\beta$ 3, $\alpha\beta$ 5 y α 5 β 1; betacelulina; apelina/APJ; eritropoyetina; factor D del complemento; TNF α ; HtrA1; un receptor de VEGF;

receptor de ST-2; y proteínas genéticamente vinculadas al riesgo de AMD, tales como componentes de la vía del complemento C2, factor B, factor H, CFHR3, C3b, C5, C5a y C3a; HtrA1; ARMS2; TIMP3; HLA; interleucina-8 (IL-8); CX3CR1; TLR3; TLR4; CETP; LPC; COL10A1; y TNFRSF10A. En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este. En algunas modalidades de acuerdo con (o como se aplica a) cualquiera de las modalidades anteriores, el trastorno ocular es una enfermedad neovascular intraocular seleccionada del grupo que consiste en retinopatías proliferativas, neovascularización coroidea (CNV), glaucoma, enfermedades que afectan el nervio óptico, enfermedades que afectan las células ganglionares de la retina, retinopatías diabéticas y otras retinopatías relacionadas con la isquemia, edema macular diabético, miopía patológica, enfermedad de von Hippel-Lindau, histoplasmosis del ojo, oclusión de la vena retiniana (RVO), que incluye CRVO y BRVO, neovascularización de la córnea, neovascularización de la retina y retinopatía del prematuro (ROP).

[00153] En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción, o un conjugado de anticuerpo, proteína de fusión y/o formulación polimérica de este, se puede administrar en combinación con al menos un agente terapéutico adicional para el tratamiento de un trastorno ocular, por ejemplo, un trastorno ocular descrito en la presente (por ejemplo, glaucoma u otra enfermedad asociada o que afecte el nervio óptico o las células ganglionares de la retina). Los agentes terapéuticos adicionales ilustrativos para la terapia de combinación para el tratamiento de trastornos oculares incluyen, de modo no taxativo, agentes antiangiogénicos, tales como antagonistas de VEGF, que incluyen, por ejemplo, anticuerpos anti-VEGF (por ejemplo, el anti-VEGF Fab LUCENTIS® (ranibizumab)), proteínas de fusión de receptor soluble (por ejemplo, la proteína de fusión de receptor soluble recombinante EYLEA® (aflibercept, también conocido como VEGF Trap Eye; Regeneron/Aventis)), aptámeros (por ejemplo, el aptámero pegilado anti-VEGF MACUGEN® (pegaptanib sódico; NeXstar Pharmaceuticals/OSI Pharmaceuticals)) e inhibidores de tirosina cinasa VEGFR (por ejemplo, 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171), vatalanib (PTK787), semaxaminib (SU5416; SUGEN) y SUTENT® (sunitinib)); triptofanil-ARNt sintetasa (TrpRS); escualamina; RETAANE® (acetato de anecortave para suspensión de depósito; Alcon, Inc.); profármaco de combretastatina A4 (CA4P); MIFEPREX® (mifepristona-ru486); acetónido de subtenón triamcinolona; acetónido de triamcinolona cristalino intravítreo; inhibidores de la metaloproteínasa de la matriz (por ejemplo, Prinomastat

(AG3340; Pfizer)); acetónido de fluocinolona (incluido el implante intraocular de fluocinolona; Bausch & Lomb/Control Delivery Systems); linomida; inhibidores de la función de la integrina $\beta 3$; angiostatina y combinaciones de estos.

[00154] Otros ejemplos de agentes terapéuticos adicionales que se pueden usar en combinación con un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción, o un conjugado de anticuerpos, una proteína de fusión y/o una formulación polimérica de estos, para el tratamiento de un trastorno ocular (por ejemplo, glaucoma u otra enfermedad asociada o que afecta el nervio óptico o las células ganglionares de la retina), incluyen, de modo no taxativo, VISUDYNE® (verteporfina; un fármaco activado por la luz que se usa típicamente junto con la terapia fotodinámica con un láser no térmico), PKC412, Endovion (NS 3728; NeuroSearch A/S), factores neurotróficos (por ejemplo, factor neurotrófico derivado de la glía (GDNF) y factor neurotrófico ciliar (CNTF)), diltiazem, dorzolamida, PHOTOTROP®, 9-cis-retinal, medicamentos para los ojos (por ejemplo, yoduro de fosfolina, ecotiofato o inhibidores de la anhidrasa carbónica), veovastat (AE-941; AEterna Laboratories, Inc.), Sirna-027 (AGF-745; Sirna Therapeutics, Inc.), neurotrofinas (que incluyen, solo a modo de ejemplo, NT-4/5, Genentech), Cand5 (Acuity Pharmaceuticals), INS-37217 (Inspire Pharmaceuticals), antagonistas de integrinas (que incluyen los de Jerini AG y Abbott Laboratories), EG-3306 (Ark Therapeutics Ltd.), BDM-E (BioDiem Ltd.), talidomida (como se usa, por ejemplo, por EntreMed, Inc.), cardiotrofina-1 (Genentech), 2-metoxiestradiol (Allergan/Olexcu), DL-8234 (Toray Industries), NTC-200 (Neurotech), tetratíomolibdato (Universidad de Michigan), LYN-002 (Lynkeus Biotech), compuesto de microalgas (Aquasearch/Albany, Mera Pharmaceuticals), D-9120 (Celitech Group plc), ATX-S10 (Hamamatsu Photonics), TGF-beta 2 (Genzyme/Celtrix), inhibidores de la tirosina cinasa (por ejemplo, los de Allergan, SUGEN o Pfizer), NX-278-L (NeXstar Pharmaceuticals/Gilead Sciences), Opt-24 (OPTIS France SA), neuroprotectores de los ganglios de las células de la retina (Cogent Neurosciences), derivados de N-nitropirazol (Texas A&M University System), KP-102 (Krenitsky Pharmaceuticals), ciclosporina A, agentes terapéuticos utilizados en la terapia fotodinámica (por ejemplo, VISUDYNE®; PDT con receptor asignado, Bristol-Myers Squibb, Co.; porfímero de sodio para inyección con PDT; verteporfina, QLT Inc.; rostoporfina con PDT, Miravent Medical Technologies; talaporfina de sodio con PDT, Nippon Petroleum; y motexafina lutecio, Pharmacyclics, Inc.), oligonucleótidos antisentido (que incluyen, a modo de ejemplo, productos probados por Novagali Pharma SA e ISIS-13650, Isis Pharmaceuticals) y combinaciones de estos.

[00155] Un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción, o un conjugado de anticuerpo, proteína de fusión y/o formulación polimérica de este, se puede administrar en combinación con una terapia o procedimiento quirúrgico para el tratamiento de un trastorno ocular (por ejemplo, glaucoma u otra enfermedad asociada o que afecte el nervio óptico o las células ganglionares de la retina), que incluye, por ejemplo, fotocoagulación con láser (por ejemplo, fotocoagulación panretiniana (PRP)), drusen láser, cirugía de agujero macular, cirugía de translocación macular, telescopios en miniatura implantables, angiografía de movimiento PHI (también conocida como terapia de micro-láser y tratamiento de vasos alimentadores), terapia de haz de protones, terapia de microestimulación, desprendimiento de retina y cirugía vítrea, hebilla escleral, cirugía submacular, termoterapia transpupilar, terapia del fotosistema I, uso de interferencia de ARN (ARNi), reoféresis extracorpórea (también conocida como filtración diferencial de membrana y reoterapia), implante de microchip, terapia de células madre, terapia de reemplazo génico, terapia génica de ribozima (incluida la terapia génica para el elemento de respuesta a la hipoxia, Oxford Biomedica; Lentipak, Genetix; y terapia génica PDEF, GenVec), trasplante de células fotorreceptoras/retinianas (incluidas las células epiteliales retinianas trasplantables, Diacrin, Inc.; trasplante de células retinianas, Cell Genesys, Inc.), acupuntura y combinaciones de estos.

[00156] En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción, o un conjugado de anticuerpo, proteína de fusión y/o formulación polimérica de este, se puede administrar en combinación con un agente antiangiogénico para el tratamiento de un trastorno ocular (por ejemplo, glaucoma u otra enfermedad asociada o que afecte el nervio óptico o las células ganglionares de la retina). Se puede utilizar cualquier agente antiangiogénico adecuado en combinación con un anticuerpo de la presente descripción, que incluye, de modo no taxativo, los enumerados por Carmeliet et ál. *Nature* 407:249-257, 2000. En algunas modalidades, el agente antiangiogénico es un antagonista de VEGF, que incluye, de modo no taxativo, un anticuerpo anti-VEGF (por ejemplo, el anti-VEGF Fab LUCENTIS® (ranibizumab), RTH-258 (anteriormente ESBA-1008, un fragmento de anticuerpo monocatenario anti-VEGF; Novartis) o un anticuerpo biespecífico anti-VEGF (por ejemplo, un anticuerpo biespecífico anti-VEGF/anti-angiopoyetina 2 tal como RG-7716; Roche)), una proteína de fusión de receptor recombinante soluble (por ejemplo, EYLEA® (aflibercept)), una variante de VEGF, un fragmento de VEGFR soluble, un aptámero capaz de bloquear VEGF (por ejemplo, pegaptanib) o VEGFR, un anticuerpo neutralizante anti-VEGFR, un inhibidor de molécula pequeña de tirosina cinasas de VEGFR, un DARPin® anti-VEGF (por ejemplo, abicipar pegol), un ARN de interferencia pequeño que inhibe la

expresión de VEGF o VEGFR, un inhibidor de tirosina cinasa de VEGFR (por ejemplo, 4-(4-bromo-2-fluoroanilino)-6-metoxi-7-(1-metilpiperidin-4-ilmetoxi)quinazolina (ZD6474), 4-(4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171), vatalanib (PTK787), semaxaminib (SU5416; SUGEN) y SUTENT® (sunitinib)) y combinaciones de estos.

[00157] Otros agentes antiangiogénicos adecuados que se pueden administrar en combinación con un anticuerpo de la presente descripción, o un conjugado de anticuerpo, proteína de fusión y/o formulación polimérica de este, para el tratamiento de un trastorno ocular (por ejemplo, glaucoma u otra enfermedad asociada o que afecte el nervio óptico o las células ganglionares de la retina) incluyen corticosteroides, esteroides angiostáticos, acetato de anecortave, angiostatina, endostatina, inhibidores de la tirosina cinasa, inhibidores de la metaloproteínasa de la matriz (MMP), proteína de unión al factor de crecimiento similar a la insulina 3 (IGFBP3), antagonistas del factor derivado del estroma (SDF-1) (por ejemplo, anticuerpos anti-SDF-1), factor derivado del epitelio del pigmento (PEDF), gamma-secretasa, ligando 4 similar a Delta, antagonistas de la integrina, antagonistas del factor inducible por hipoxia (HIF)-1 α , antagonistas de la proteína cinasa CK2, agentes que inhiben la célula madre (por ejemplo, célula progenitora endotelial) que se dirige al sitio de neovascularización (por ejemplo, un anticuerpo anti-cadherina endotelial vascular (CD-144) y/o un anticuerpo anti-SDF-1), y combinaciones de estos.

[00158] En algunas modalidades, un anticuerpo anti-ANGPTL7 de la presente descripción, o un conjugado de anticuerpo, proteína de fusión y/o formulación polimérica de este, se puede administrar en combinación con un agente que tiene actividad contra la neovascularización para el tratamiento de un trastorno ocular (por ejemplo, glaucoma u otra enfermedad asociada o que afecte el nervio óptico o las células ganglionares de la retina), tal como un fármaco antiinflamatorio, un inhibidor de la diana de rapamicina (mTOR) en mamíferos (por ejemplo, rapamicina, AFINITOR® (everolimus) y TORISEL® (temsirolimus)), ciclosporina, un antagonista del factor de necrosis tumoral (TNF) (por ejemplo, un anticuerpo anti-TNF α o fragmento de unión al antígeno de este (por ejemplo, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab) o una proteína de fusión del receptor soluble (por ejemplo, etanercept)), un agente anticomplemento, un agente antiinflamatorio no esteroideo (AINE) o combinaciones de estos.

[00159] Además de los usos terapéuticos, un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno anti-ANGPTL7, descrito en la presente, se puede utilizar en aplicaciones de diagnóstico o investigación. Las aplicaciones de investigación incluyen, por ejemplo, métodos que utilizan

el anticuerpo anti-ANGPTL7 y una etiqueta para detectar un polipéptido o proteína ANGPTL7 en una muestra (por ejemplo, en un fluido corporal humano o en un extracto celular o tisular). El anticuerpo anti-ANGPTL7 o fragmento de unión al antígeno de este se puede emplear en cualquier ensayo adecuado para medir ANGPTL7 en una muestra con fines de diagnóstico y/o investigación. Dichos ensayos incluyen, de modo no taxativo, inmunoensayos de sándwich, inmunoensayos enzimáticos (EIA), ensayos de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA), ensayos de flujo lateral, inmunoensayos de inhibición competitiva (por ejemplo, directa e inversa), ensayos de unión competitiva, transferencia de energía de resonancia de Forster (FRET), ensayos de detección de anticuerpos de una sola etapa, ensayos de detección de molécula única, radioinmunoensayos (RIA) y FACS. Dichos métodos se describen, por ejemplo, en las patentes estadounidenses 6,143,576; 6,113,855; 6,019,944; 5,985,579; 5,947,124; 5,939,272; 5,922,615; 5,885,527; 5,851,776; 5,824,799; 5,679,526; 5,525,524; y 5,480,792; y Adamczyk et al., *Anal. Chim. Acta*, 579(1): 61-67 (2006).

[00160] El anticuerpo anti-ANGPTL7 o fragmento de unión al antígeno de este se puede proporcionar en un kit, por ejemplo, una combinación empaquetada de reactivos en cantidades predeterminadas con instrucciones para realizar un ensayo utilizando el anticuerpo (por ejemplo, un ensayo que detecta ANGPTL7). Como tal, la descripción proporciona un kit que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno descrito en la presente e instrucciones para su uso. Las instrucciones pueden estar en formato papel o en formato legible por computadora, como un disco, CD, DVD, etc. De manera alternativa o adicional, el kit puede comprender un calibrador o control, y/o al menos un recipiente (por ejemplo, tubo, placas de microtitulación o tiras) para realizar un ensayo, y/o un amortiguador, tal como un amortiguador de ensayo o un amortiguador de lavado. Idealmente, el kit comprende todos los componentes, es decir, reactivos, estándares, amortiguadores, diluyentes, etc., que son necesarios para realizar el ensayo. Se pueden incluir otros aditivos en el kit, tales como estabilizadores, amortiguadores (por ejemplo, un amortiguador de bloqueo o amortiguador de lisis) y similares. Las cantidades relativas de los diversos reactivos se pueden variar para proporcionar concentraciones en solución de los reactivos que optimizan sustancialmente la sensibilidad del ensayo. Los reactivos se pueden proporcionar como polvos secos (típicamente liofilizados), incluidos excipientes que, al disolverse, proporcionarán una solución de reactivo con la concentración adecuada.

[00161] Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente las diversas modalidades de la presente descripción, pero no deben interpretarse como limitantes de su alcance de ninguna manera.

EJEMPLOS

[00162] Será evidente para los expertos en la técnica que otras modificaciones y adaptaciones adecuadas de los métodos de la presente descripción descritos en la presente son fácilmente aplicables y apreciables, y se pueden realizar utilizando equivalentes adecuados sin apartarse del alcance de la presente descripción o los aspectos y modalidades descritos en la presente. Habiendo descrito ahora la presente descripción en detalle, la misma se entenderá más claramente por referencia a los siguientes ejemplos, que simplemente pretenden ilustrar algunos aspectos y modalidades de la descripción, y no deben verse como limitantes del alcance de la descripción. Las descripciones de todas las referencias de revistas, patentes estadounidenses y publicaciones a las que se hace referencia en la presente se incorporan a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

[00163] La presente descripción tiene múltiples aspectos, ilustrados por los siguientes ejemplos no taxativos.

EJEMPLO 1

[00164] Este ejemplo describe los cambios inducidos por la dexametasona en la expresión génica en las células primarias de la malla trabecular humana. Las células de malla trabecular primaria aisladas de donantes humanos post mortem se trataron con dexametasona (DEX). Los cambios en la expresión génica de ANGTP7 con respecto al vehículo se cuantificaron mediante qPCR, como se muestra en la Figura 1. Con estos datos, se seleccionaron respondedores DEX fuertes para estudios futuros, como secARN.

[00165] En particular, las células de la malla trabecular humana primaria se pasaron en DMEM con suero bovino fetal (FBS) al 10 % y penicilina/estreptomicina al 1 %. Las células se colocaron en placas de 96 pocillos a 20.000 células/pocillo. Los medios se cambiaron 3 veces por semana. Después de 1 semana, las células se diferenciaron adicionalmente utilizando DMEM con FBS al 1 % y penicilina/estreptomicina al 1 %. Las células se incubaron con suero bajo durante un mínimo de 1 semana adicional, con cambios de medio 3 veces por semana.

[00166] Para el tratamiento con dexametasona (DEX), se eliminaron los medios y se reemplazaron con medios que contenían DEX 100 nM o etanol al 0,1 % (EtOH, vehículo). Los medios se refrescaron después de 2-3 días, y las células se recolectaron para qPCR el día 5 utilizando el kit Cells to Ct. La qPCR se ejecutó utilizando *un* ensayo TaqMan ANGPTL7 de Life Technologies en una máquina de qPCR Quantstudio6. La expresión génica se normalizó al control de EtOH.

EJEMPLO 2

[00167] Este ejemplo describe la secARN de los cambios inducidos por el tratamiento con ANGPTL7 en la expresión génica de la malla trabecular humana (TM) y las células del canal de Schlemm (SC) (Fig. 2). En resumen, la malla trabecular humana primaria y las células del canal de Schlemm se pasaron en DMEM con suero bovino fetal (PBS) al 10 % con penicilina/estreptomicina al 1 %. Las células se sembraron a 200k células/pocillo en formatos de 6 pocillos. Las células se diferenciaron en suero bajo durante una semana con cambios de medio 3 veces por semana. Para el tratamiento con ANGPTL7, se eliminaron los medios y se reemplazaron con medios que contenían 50 ng/mL de proteína ANGPTL7 hecha de BIORTUS. El medio de tratamiento se actualizó diariamente durante tres días. Después de tres días, las células se centrifugaron y congelaron en un sedimento y luego se almacenaron en un congelador a -80C hasta su envío a SeqMatic para su procesamiento.

EJEMPLO 3

[00168] Se realizaron experimentos para determinar los efectos de ANGPTL7 en la instalación de salida en un modelo de tejido ocular humano ex vivo modificado por bioingeniería. Glauconix desarrolló una tecnología patentada que permite el crecimiento multicapa de células de malla trabecular humana (HTM) 3D bioingeniería co-cultivadas con células del canal de Schlemms humano (HSC), imitando así la arquitectura de los tejidos responsables de la acumulación de presión en el ojo humano (Fig. 3A). Esto permite análisis de punto final relevantes para la modulación de la IOP. Este andamiaje de células se utiliza para comparar los efectos del tratamiento del vehículo (DMSO), la dexametasona (un esteroide conocido por elevar la IOP) y la proteína ANGPTL7 humana en la instalación de salida.

[00169] En resumen, las células HTM se descongelaron y se dejaron crecer durante aproximadamente 7 días (cambios de medio cada 2 días). Las células HTM se sembraron en

andamios y las células HSC se descongelaron el mismo día; se dejó que las células HTM crecieran durante 7 días en los andamios con cambios de medio cada 2 días. Las HSC se cultivaron conjuntamente en la parte posterior de los andamios HTM y se cultivaron durante 10-12 días con cambios de medio cada 2 días. Las construcciones de HTM/HSC se privaron de suero en un medio al 1 % el día antes del tratamiento. El primer día de tratamiento se llamó Día 0. El Día 3, los sobrenadantes se recolectaron, se volvieron a tratar y este proceso se repitió los Días 6 y 9. La perfusión se realizó el Día 10.

[00170] La Figura 3B incluye datos representativos que demuestran la instalación de salida para el donante 3D-HTM 2 tratado con vehículo (DMSO), Dexametasona 500nM, 50 ng/mL de ANGPTL7. Las muestras se analizaron utilizando ANOVA unidireccional (GraphPad Prism Software, Inc., La Jolla, CA), *P<0,05, **P< 0,01, ***P<0,001 N=4 por grupo de tratamiento. La Figura 3C incluye datos representativos que demuestran la instalación de salida para el donante 3D-HTM 3 tratado con vehículo (DMSO), Dexametasona 500nM, 50 ng/mL de ANGPTL7. Las muestras se analizaron utilizando ANOVA unidireccional (GraphPad Prism Software, Inc., La Jolla, CA), *P<0,05, **P< 0,01, ***P<0,001 N=4 por grupo de tratamiento. Estos datos demuestran que el tratamiento con ANGPTL7 redujo la instalación de salida para ambos donantes, de manera similar al tratamiento con DEX.

EJEMPLO 4

[00171] Se realizaron experimentos para determinar los efectos de ANGPTL7 en la instalación de salida utilizando un modelo de tejido ocular humano ex vivo modificado por bioingeniería. Glauconix desarrolló una tecnología patentada que permite el crecimiento multicapa de células de malla trabecular humana (HTM) 3D bioingeniería co-cultivadas con células del canal de Schlemms humano (HSC), imitando así la arquitectura de los tejidos responsables de la acumulación de presión en el ojo humano (Fig. 3A; véase también el protocolo ilustrativo en el Ejemplo 3). Esto permite análisis de punto final relevantes para la modulación de la IOP.

[00172] Este experimento comparó tres dosis diferentes (25, 50 y 150 ug/ml) de proteína ANGPTL7 en la instalación de salida en tres líneas celulares HTM de donantes diferentes (Figuras 4A-4C). En este ejemplo, los experimentos se centraron en la reproducibilidad de los efectos de ANGPTL7 en la instalación de salida (de SOW1) y los efectos de respuesta a la dosis en tres donantes HTM diferentes.

EJEMPLO 5

[00173] Generación de proteínas ANGPTL7 recombinantes. Se emprendieron preparaciones de proteínas recombinantes para producir proteínas específicas que podrían usarse como inmunógenos/antígenos, reactivos de detección y/o reactivos de control. Todos los esfuerzos se realizaron con el objetivo de generar un panel de anticuerpos anti-ANGPTL7 con las propiedades deseadas. En este ejemplo particular, se utilizó material subcontratado producido por Biortus para el multímero de ANGPTL7 humano, mientras que el trabajo de ingeniería de proteínas se utilizó para producir monómeros humanos mutantes. También se produjo dominio de fibrinógeno de tipo salvaje truncado pero no modificado solo monómero de ANGPTL7 humano.

[00174] Se produjeron proteínas con la secuencia correspondiente a ANGPTL7 humana, de mono verde africano y de conejo. Las secuencias de humano y de mono verde africano se diseñaron para favorecer la producción de material monomérico, mientras que la proteína de conejo era una mezcla de monómero, trímero y hexámero. Cuando terminaron, todas las preparaciones de proteínas superaron el 90 % de pureza por métodos analíticos y fueron inferiores a <1 unidad de endotoxina por mililitro.

[00175] Comenzando con el análisis *in silico*, se ubicaron secuencias de aminoácidos de tipo salvaje apropiadas de ANGPTL7 humana, de conejo y de mono verde africano y se extrajeron de bases de datos disponibles públicamente. Luego, las secuencias se analizaron y modificaron manualmente utilizando el software Geneious Prime de acuerdo con el plan experimental. Específicamente, con respecto a la producción de ANGPTL7 monomérico, se examinó de cerca el mecanismo de multimerización. Estructuralmente, ANGPTL7 consiste en dos dominios, un pequeño dominio de bobina en espiral de extremo N y un dominio similar a fibrinógeno de extremo C más grande. Dadas las similitudes con la proteína de fibrinógeno a nivel de dominio, los trabajos publicados anteriormente y la función biológica bien documentada de los dominios de bobina enrollada, la región de extremo N se identificó como el área en la que enfocarse para diseñar mutantes monoméricos. Los dominios de bobina enrollada siguen una repetición de heptada bien definida de aminoácidos hidrófobos y cargados. Esta repetición, en conjugación con la propiedad de aproximadamente siete aminoácidos por dos vueltas de una hélice alfa, y el entorno acuoso del espacio extra o intracelular, favorecen el empaquetamiento de las cadenas laterales hidrófobas en el interior de la bobina mientras que los aminoácidos cargados se enfrentan al entorno acuoso. La dimerización, trimerización u otros multímeros de orden superior resultan ya que cada hélice

alfa lineal depende de otros para alcanzar el estado "empaquetado" energéticamente favorable. Los enfoques que interrumpen la linealidad y/o la heptada hidrófoba y cargada podrían conducir a monómeros. Sobre este marco teórico se diseñaron dos estrategias. Las construcciones con sustituciones de prolina por leucina en las posiciones de aminoácidos 59 y 84 o con leucina en la posición 59 reemplazada con glicina-glicina-prolina-glicina-glicina se construyeron *in silico* y se agregaron al panel de secuencias diseñadas para el proyecto. El reemplazo de leucina en la posición 59 con cinco aminoácidos demostró ser más exitoso. Una versión Además, se agregó una forma truncada de ANGPTL7 humana correspondiente solo a la secuencia de dominio similar a fibrinógeno de extremo C al panel de secuencias.

[00176] Todas las secuencias se examinaron para determinar los pasivos y se modificaron para agregar una secuencia de aminoácidos adicional que codificó las "etiquetas" para facilitar la purificación, reducir la inmunogenicidad o simplificar la detección analítica. Los ejemplos de etiquetas de proteínas utilizadas en este trabajo incluyen la etiqueta HIS y la etiqueta Avi. Las etiquetas se separaron entre sí y de las secuencias ANGPTL7 con secuencias enlazadoras cortas. Todas las etiquetas se agregaron al extremo de extremo C de las secuencias. Además, se eliminó el péptido señal natural y se reemplazó con un péptido señal propicio para la expresión recombinante.

[00177] Después de que se completaron todas las modificaciones, las secuencias de aminoácidos se volvieron a traducir en secuencias de ADN y se optimizaron para los sesgos de codones encontrados en el genoma humano. Estas secuencias de ADN optimizadas se enviaron a Integrated DNA Technologies y se produjeron como fragmentos de ADN con salientes de ADN agregados a los extremos 5' y 3'. Utilizando los salientes de ADN y el método de clonación de Gibson, estos fragmentos de ADN se ensamblaron en la secuencia esperada y se clonaron en un plásmido de expresión de mamífero impulsado por un promotor de CMV. El plásmido se propagó en *E. coli* con la selección de antibióticos adecuada y se preparó, a una escala útil para la expresión recombinante, utilizando kits de preparación disponibles comercialmente adquiridos de Qiagen. La secuencia del plásmido y el gen de expresión se confirmó luego mediante secuenciación de Sanger.

[00178] Usando polietilenimina, el plásmido de secuencia verificado se transfectó en células de riñón embrionario humano adaptadas para la expresión recombinante. Un día después de la transfección, las células se complementaron con productos químicos y nutrientes diseñados para aumentar la expresión de proteínas recombinantes. Estos suplementos incluyen propionato de sodio, ácido valproico, glucosa, glutamina y una variedad de lisados de levadura. Cinco días después de la transfección, se recolectaron los

cultivos de células que expresaban. A medida que la proteína recombinante se secreta en el medio de crecimiento, las células, los fragmentos de células y los desechos celulares se eliminaron mediante centrifugación y filtración a través de una membrana con poros de no más de 0,22 micras. El medio de cultivo clarificado, acondicionado con la proteína recombinante, ahora estaba listo para la purificación. Usando una FPLC (cromatografía líquida de presión rápida) y la columna de cromatografía de afinidad preempaquetada disponible comercialmente apropiada para las etiquetas de extremo C, la proteína de interés se purificó del medio de cultivo celular y se inmovilizó en la columna de cromatografía. Para las proteínas etiquetadas HIS, se utilizó una columna de agarosa Ni-NTA. Siguieron múltiples lavados de columna, cada uno específico para el tipo de columna/etiqueta/cromatografía. La proteína de interés se eluyó de la columna con 300 mM de imidazol para las proteínas etiquetadas con HIS.

[00179] La calidad y la cantidad de proteínas se evaluaron utilizando una combinación de electroforesis en gel SDS-PAGE, espectrofotometría y SEC analítica (cromatografía de exclusión por tamaño). La mayoría de las proteínas para este proyecto requirieron una purificación adicional. Para pulir aún más las proteínas, se emplearon la FPLC y una segunda columna de cromatografía. La separación por tamaño, realizada con una columna de exclusión por tamaño, permitió un aumento de la pureza de las proteínas de hasta >90 %. La SEC también permitió el intercambio de amortiguador del amortiguador de elución de cromatografía de afinidad y en el amortiguador final de elección (PBS). La muestra de proteína luego pasó al control de calidad. Si, en cualquier momento durante la purificación, era necesario aumentar la concentración de proteína, se utilizaron unidades de filtración de corte de peso molecular (MWCO) Amicon Ultra para concentrar la proteína mediante la separación de la proteína del amortiguador. Se eligió MWCO para garantizar la compatibilidad con el tamaño de la proteína de interés. Antes de pasar al control de calidad final, todas las muestras finales se concentraron a > 1 miligramo por mililitro.

[00180] La contaminación por endotoxinas en la muestra de proteína final se analizó utilizando el sistema Endosafe PTS de Charles River. La espectrofotometría determinó la concentración final de proteína. Se inyectaron tres microgramos de la muestra final en una columna SEC analítica (YMC Diol 300) para determinar su pureza final. Además, a veces se realizó una electroforesis SDS-PAGE para determinar la calidad final. Una vez que pasaron todas las métricas finales, la proteína se esterilizó en un gabinete de bioseguridad utilizando un filtro estéril de 0,22 micras. Esto fue seguido por alícuotas estériles y congelación instantánea en nitrógeno líquido antes del almacenamiento a -80 °C.

EJEMPLO 6

[00181] Recuperación de secuencias de anticuerpos ANGPTL7 de ratones

inmunizados. *Inmunización ANGPTL7:* Se inmunizaron cuatro cohortes de ratones humanizados transgénicos Alloy Therapeutic, ATX-GK, con varios antígenos ANGPTL7 humanos utilizando un protocolo RIMMS estándar de 5 semanas: Dosificación subcutánea de 10 µg de antígeno emulsionado en adyuvante completo de Freund seguida de una dosificación subcutánea semanal de 5 µg de antígeno emulsionado en adyuvante incompleto de Freund.

[00182] Cohorte 1: Tres ratones ATX-GK inmunizados con el dominio de fibrinógeno ANGPTL7 humano (ATX-P-60; SEQ ID NO: 373). Cohorte 2: Tres ratones ATX-GK inmunizados con la variante monomérica de ANGPTL7 humana de longitud completa L59P_L84P (ATX-P-62; SEQ ID NO: 371). Cohorte 3: Tres ratones ATX-GK inmunizados con la variante monomérica ANGPTL7 humana de longitud completa L59 GGPGG (ATX-P-63; SEQ ID NO: 372). Cohorte 4: Tres ratones ATX-GK inmunizados con el multímero ANGPTL7 de tipo salvaje humano (PExt-1; SEQ ID NO: 374).

[00183] Las hemorragias de las muestras se tomaron en la cuarta semana y se analizaron para determinar el título sérico positivo para antígenos y el título sérico negativo con etiqueta de purificación mediante ELISA. Las placas de ELISA se recubrieron con 1 µg/ml de ANGPTL7 inmunógeno o con una proteína irrelevante con la misma etiqueta de purificación que el inmunógeno. Las placas recubiertas de antígeno se incubaron con siete diluciones seriadas de sueros de 10 veces a partir de 1:300. Los anticuerpos unidos al antígeno se detectaron mediante el anticuerpo secundario IgG HRP de ratón y la solución de TMB de un solo paso. La señal de absorbancia a 450 nm se midió con un lector de microplacas ELISA (FIGS. 5A-5D).

[00184] *Hibridoma:* Se recolectaron tejidos inmunes de ratones de título alto y se conservaron para el descubrimiento de anticuerpos. Las líneas celulares de hibridoma que producen anticuerpos ANGPTL7 se produjeron mediante la fusión de linfocitos B individuales de bazo y ganglios linfáticos de ratones con título positivo con células de mieloma. Se generaron y expandieron veinte placas de 96 pocillos de fusiones de hibridoma. Los hibridomas que expresan anticuerpos específicos de ANGPTL7 se detectaron mediante unión al antígeno mediante ELISA. La afinidad de los anticuerpos en los sobrenadantes de hibridoma se midió mediante SPR utilizando el instrumento Octet. Los anticuerpos ANGPTL7 en el sobrenadante de hibridoma se cargaron en un biosensor. La respuesta se

midió como un cambio de nm en el patrón de interferencia y fue proporcional al número de anticuerpos unidos a la superficie del biosensor. La interacción de unión de ANGPTL7 a los anticuerpos inmovilizados se midió como asociación (kon). Después de la asociación del analito, el biosensor se sumergió en PBS sin ANGPTL7, y se permitió que el antígeno unido se disociara del anticuerpo (kdis). KD (M), o la afinidad de los anticuerpos por ANGPTL7 se midió como kdis/kon.

[00185] Se secuenciaron las cadenas pesadas y ligeras de los hibridomas validados. El ARN se aisló de hibridomas que secretan anticuerpo ANGPTL7 y las regiones variables de cadena pesada y ligera se clonaron mediante transcripción inversa utilizando cebadores específicos de gen seguido de amplificación por PCR con cebadores específicos de gen de cadena variable. Los productos de PCR se secuenciaron mediante métodos de secuenciación de Sanger estándar.

[00186] *Exposición de fagos:* Las cadenas pesadas y ligeras variables se amplificaron a partir del bazo de ratones inmunizados con título alto mediante transcripción inversa utilizando cebadores específicos de gen seguido de amplificación por PCR con cebadores específicos de gen de cadena variable. Las regiones variables se clonaron en un vector de presentación en fago diseñado para expresar Fab en la proteína g3p del fago. Las bibliotecas de fagos que expresan Fab únicos se amplificaron y se purificaron. Se permitió que los fagos se unieran a antígenos ANGPTL7 biotinilados capturados en perlas magnéticas de estreptavidina. El fago que permaneció unido a las perlas de antígeno después de varios lavados rigurosos se eluyó con una solución básica de trietilamina y se neutralizó con amortiguador Tris a pH 8,0. Los fagos eluidos se reinfectaron en células bacterianas TG1, se amplificaron mediante coinfección con fago auxiliar M13 y se purificaron mediante precipitación con PEG. Los fagos purificados que expresan Fab se seleccionaron para la unión al antígeno como se describe. Los fagos de la segunda ronda se diluyeron y se infectaron en células TG1. Los grupos policlonales de producción de fagos de dos rondas de cribado se analizaron mediante ELISA para confirmar que los grupos contenían fagos específicos de ANGPTL7. Se secuenciaron regiones variables de cadena pesada y ligera de colonias bacterianas infectadas individuales utilizando una amplificación de círculo rodante y una secuenciación de Sanger estándar.

[00187] *Secuenciación de anticuerpos:* Se clonaron pares únicos de cadenas pesadas y ligeras variables de campañas de exhibición de hibridomas y fagos en vectores diseñados para expresar anticuerpos de longitud completa como IgG en células HEK293 bajo el control de un promotor CMV. Los vectores de expresión de anticuerpos se complejaron con polietilenimina

y se transfectaron en cultivos HEK293. Después de 5 días de agitación a 37 °C en medio de cultivo de 293 células, los anticuerpos fueron capturados en resina de proteína A basada en agarosa. Después de varios lavados rigurosos, los anticuerpos se eluyeron en solución de glicina, pH 3, se neutralizaron con Hepes, pH 9, y el tampón se intercambió en PBS.

Ejemplo 7

[00188] Fluorimetría diferencial de barrido del anticuerpo monoclonal humano ANGPTL7 (DSF). El desarrollo de anticuerpos monoclonales eficaces depende no sólo de su actividad biológica, sino también de sus propiedades fisicoquímicas, como la homogeneidad y la estabilidad. La estabilidad de los mAb puede verse afectada por su formulación. Entre las muchas técnicas utilizadas para estudiar la estabilidad de los mAb, la fluorimetría diferencial de barrido (DSF) ofrece un rendimiento excelente y un consumo mínimo de material. DSF mide la temperatura de transición de desplegamiento de la proteína (T_m) en función del cambio en la intensidad de fluorescencia de un tinte sensible al medio ambiente.

[00189] Se realizaron experimentos para evaluar la estabilidad térmica de los anticuerpos monoclonales ANGPTL7 humanos (anticuerpos “ATX”) de la presente divulgación determinando la temperatura de fusión. La estabilidad térmica se evaluó mediante fluorimetría diferencial de barrido (DSF) utilizando el ensayo de desplazamiento térmico de proteínas (PTS) de Applied Biosystems. El ensayo se realizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Brevemente, el anticuerpo a evaluar se preparó por triplicado mezclándolo con el colorante Protein Thermal Shift y el tampón; se ejecutó un experimento de fusión en tiempo real de 25 °C a 95 °C en QuantStudio 3. Los datos se analizaron utilizando el software Protein Thermal Shift y la temperatura de fusión (T_m) se calculó a partir de la curva de fusión (Tabla 1).

[00190] Tabla 1: Análisis de DSF de anticuerpos monoclonales humanos anti-ANGPTL7.

Resultados del ensayo de desplazamiento térmico de proteínas		
Identificación de muestra	T_m D - Media	T_m 2 - Media
ATX-P-423	62.50	
ATX-P-424	62.69	73.14
ATX-P-425	62.97	71.94
ATX-P-427	62.78	67.87
ATX-P-428	62.62	79,24
ATX-P-429	62.64	80,49
ATX-P-430	62.59	
ATX-P-431	60.77	
ATX-P-432	62.82	
ATX-P-433	62.68	72,49
ATX-P-434	62.82	75.29
ATX-P-435	62.68	78.38
ATX-P-436	62.33	80.83

ATX-P-437	62.42	
ATX-P-438	62.63	81.09
ATX-P-439	62.77	83.42
ATX-P-440	62.58	79.68
ATX-P-442	62.44	85.10
ATX-P-443	62.45	
ATX-P-444	62.10	
ATX-P-445	62.61	
ATX-P-446	62.10	
ATX-P-447	62.31	
ATX-P-448	62.33	72.19
ATX-P-449	62.24	80.41

EJEMPLO 8

[00191] Bloqueo cruzado de anticuerpos ANGPTL7. Se llevaron a cabo experimentos de agrupamiento de epítomos de alto rendimiento en biosensores sin etiquetas en tiempo real (Carterra LSA) para clasificar grandes paneles de mAb en contenedores según su capacidad para bloquearse entre sí para unirse al antígeno. En un análisis de agrupamiento de epítomos por pares, el antígeno y el anticuerpo 2 (anticuerpo analito) se aplican secuencialmente al chip sensor (HC200M) precargado covalentemente con el anticuerpo 1 (anticuerpo ligando). Un aumento en la respuesta tras la exposición al anticuerpo analito indica que no hay competencia entre los dos anticuerpos, mientras que una falta de cambio en la señal indica competencia. Los anticuerpos que tienen los mismos perfiles de bloqueo hacia otros en el conjunto de prueba se agrupan en un contenedor. Los gráficos de redes comunitarias se utilizan para explorar la agrupación de mAb que comparten perfiles de competencia similares pero no necesariamente idénticos.

[00192] En lugar de confiar estrictamente en las asignaciones de sándwich/bloqueo en el mapa de calor (FIG. 6A), como lo hacen los gráficos de red Bin, se aplicó la agrupación jerárquica al mapa de calor ordenado para generar varios dendrogramas y gráficos de red, que agrupan progresivamente los mAb en función de varios parámetros de agrupamiento. 6B-6I). La FIG. 6B incluye datos de una red de agrupamiento granular. FIG. 6C: incluye datos de un dendrograma binario combinado (el color indica los grupos en la red de agrupamiento de la comunidad). La FIG. 6D incluye datos de una red de agrupamiento de la comunidad. La FIG. 6E incluye datos de agrupamiento basados en la afinidad por huANGPTL7-his (P62). La FIG. 6F incluye datos de agrupamiento basados en la fuente de anticuerpos (hibridoma o fago). La FIG. 6G incluye datos de agrupamiento basados en la unión al dominio de fibrinógeno (P62).

La FIG. 6H incluye datos de agrupamiento basados en la unión a la ANGPTL7 de conejo (p66).
La FIG. 6I incluye datos de agrupamiento basados en la unión a la ANGPTL7 de ratón.

EJEMPLO 9

[00193] Evaluación funcional ANGPTL7. Se realizaron experimentos para probar los efectos de los anticuerpos anti-ANGPTL7 en una instalación de flujo de salida convencional utilizando un modelo de tejido HTM/HSC 3D (ver FIG. 3A/Ejemplo 3). El propósito de este estudio es examinar los anticuerpos que se unen a ANGPTL7 para determinar si son capaces de bloquear la depresión del tracto de salida del acuoso por parte de ANGPTL7 en un modelo organoide del tracto de salida del acuoso. Los anticuerpos que son capaces de aumentar la facilidad de salida al bloquear la actividad de ANGPTL7 son fármacos candidatos para estudios posteriores.

[00194] Los estudios se llevaron a cabo utilizando un modelo de tracto de salida humano ex vivo diseñado mediante bioingeniería descrito anteriormente. Glauconix desarrolló una tecnología patentada que permite el crecimiento multicapa de células de malla trabecular humana (HTM) en 3D de bioingeniería co-cultivadas con células del canal de Schlemms (HSC) humanas, imitando así la arquitectura de los tejidos responsables de la acumulación de presión en el ojo humano. Esto permite realizar análisis de puntos finales relevantes para la modulación de la PIO. Experimentos previos descritos anteriormente mostraron que tanto la dexametasona como ANGPTL7 redujeron significativamente la facilidad de salida en el modelo de tejido humano 3D. En este experimento, se investigaron los efectos de 20 anticuerpos anti-ANGPTL7 sobre la facilidad de salida con el tratamiento con ANGPTL7.

[00195] Como se muestra en la FIG. 7, instalación de salida de una línea celular donante tratada con vehículo (DMSO), 500 nM de dexametasona, 50 ng/mL ANGPTL7 (1,1 nM) solos, 50 ng ANGPTL7 + un anticuerpo de control de isotipo (330) a 11,1 nM, y 20 anticuerpos anti-ANGPTL7 diferentes a 11,1 nM junto con 50 ng/mL ANGPTL7. Las muestras se analizaron para determinar los efectos contra el control de isotipo (330) utilizando ANOVA unidireccional (GraphPad Prism Software, Inc., La Jolla, CA), *P<0,05, **P<0,01, ***P<,001, ****P<,0001 N=3 por grupo de tratamiento. Estos datos demuestran claramente la eficacia de los anticuerpos anti-ANGPTL7 de la presente divulgación para restablecer la facilidad de salida.

EJEMPLO 10

[00196] Cinética del anticuerpo ANGPTL7. Se realizaron experimentos para determinar la reactividad y las constantes de disociación (K_D) de los anticuerpos anti-ANGPTL7 con el dominio de fibrinógeno humano de la proteína ANGPTL7. Los experimentos de unión se realizaron en Octet HTX (ForteBio) en PBS 1x, pH 7,4, 0,1 mg/ml de BSA, 0,05 % de azida de sodio y 0,02 % de Tween 20. Los anticuerpos a una concentración de 50 nM se cargaron en biosensores AHC prehidratados durante 5 minutos. Los sensores cargados se sumergieron en P60 monovalente (huANGPTL7-Fibrinógeno-his) a una concentración de 200 nM durante 5 minutos de asociación, seguidos de 10 minutos de disociación. Los resultados se analizaron con ForteBio Data Analysis 11.1 y se ajustaron a un modelo de unión 1:1 para determinar la $K_{D\text{monovalente}}$. También se determinaron las respuestas (nm) al final de la asociación (Tabla 2).

[00197] Tabla 2: Reactividad de los anticuerpos anti-ANGPTL7 con el dominio de fibrinógeno humano de la proteína ANGPTL7.

	<i>AHC > Anticuerpo > P60 (huANGPTL7-Fibrinógeno-his) a 200 nM</i>				
Identificación de Ab	Respuesta	KD (hombre)	con(1/Ms)	kdis(1/s)	R² completo
ATX-P-423	0.69	1.83E-08	1.96E+05	3.60E-03	0.99
ATX-P-424	0.41	1.06E-07	1.11E+05	1.18E-02	0.99
ATX-P-425	0.36	3.05E-07	7.04E+04	2.14E-02	1.00.
ATX-P-427	0.50	6.51E-08	1.55E+05	1.01E-02	0.96
ATX-P-428	0.02	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.42
ATX-P-429	0.52	7.53E-08	4.23E+04	3.18E-03	1.00.
ATX-P-430	0.13	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.99
ATX-P-431	0.11	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.90
ATX-P-432	0.10	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.95
ATX-P-433	0.66	1.09E-08	2.23E+05	2.43E-03	0.96
ATX-P-434	0.53	4.63E-10	2.58E+05	1.20E-04	0.99
ATX-P-435	0.45	7.70E-08	2.52E+04	1.94E-03	1.00.
ATX-P-436	0.14	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.99
ATX-P-437	0.60	6.58E-10	2.13E+05	1.40E-04	1.00.
ATX-P-438	0.08	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.99
ATX-P-439	0.28	PF	PF	PF	0.75
ATX-P-440	0.39	5.58E-08	4.65E+04	2.60E-03	0.97
ATX-P-442	0.69	4.62E-09	3.41E+05	1.58E-03	0.96
ATX-P-443	0.01	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.41
ATX-P-444	0.14	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	1.00.
ATX-P-445	0.12	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.99
ATX-P-446	0.09	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.90

ATX-P-447	0.08	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.94
ATX-P-448	0.54	4.69E-09	9.47E+04	4.44E-04	0.97
ATX-P-449	0.08	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.67

[00198] También se realizaron experimentos para determinar las constantes de reactividad y disociación (K_D) de anticuerpos anti-ANGPTL7 con la proteína humana ANGPTL7-his. Los experimentos de unión se realizaron en Octet HTX (ForteBio) en PBS 1x, pH 7,4, 0,1 mg/ml de BSA, 0,05 % de azida de sodio y 0,02 % de Tween 20. Para medir la cinética de unión monovalente, se cargaron anticuerpos a una concentración de 50 nM en biosensores AHC prehidratados durante 5 min. Los sensores cargados se sumergieron en P62 monovalente (huANGPTL7-his) a una concentración de entre 0,343 y 250 nM (una dilución seriada de 3 veces) durante 5 min de asociación, seguido de 10 min de disociación. Los resultados se analizaron con ForteBio Data Analysis 11.1 y se ajustaron globalmente a un modelo de unión 1:1 para determinar el K monovalente._D (Tabla 3).

[00199] Tabla 3: Reactividad de los anticuerpos anti-ANGPTL7 con la proteína ANGPTL7-his humana.

	<i>AHC > Anticuerpo > P62 (huANGPTL7-his) a 250 nM, dilución 3X</i>			
Identificación de Ab	KD (hombre)	con(1/Ms)	kdis(1/s) o (koff)	R² completo
ATX-P-423	3.58E-08	1.48E+05	5.30E-03	1.00.
ATX-P-424	1.64E-07	5.30E+04	8.68E-03	0.99
ATX-P-425	2.19E-07	6.50E+04	1.42E-02	0.98
ATX-P-427	3.97E-07	6.60E+04	2.62E-02	1.00.
ATX-P-428	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.00
ATX-P-429	9.27E-08	3.75E+04	3.48E-03	0.99
ATX-P-430	6.56E-08	1.33E+05	8.73E-03	0.92
ATX-P-431	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.00
ATX-P-432	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.00
ATX-P-433	1.30E-09	4.31E+05	5.60E-04	0.99
ATX-P-434	6.71E-10	2.62E+05	1.76E-04	1.00.
ATX-P-435	3.51E-08	3.89E+04	1.37E-03	0.98
ATX-P-436	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.00
ATX-P-437	KD muy bajo	KD muy bajo	Koff lento	1.00.
ATX-P-438	7.81E-08	1.28E+05	1.00E-02	0.98
ATX-P-439	4.11E-10	1.02E+06	4.18E-04	1.00.
ATX-P-440	8.40E-08	3.96E+04	3.32E-03	0.98
ATX-P-442	1.21E-09	4.68E+05	5.68E-04	0.99
ATX-P-443	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.00
ATX-P-444	2.17E-10	3.57E+05	7.72E-05	1.00.

ATX-P-445	4.24E-10	6.49E+05	2.75E-04	0.99
ATX-P-446	1.57E-10	4.00E+05	6.28E-05	1.00.
ATX-P-447	KD bajo	KD bajo	Lento, a la deriva	0.99
ATX-P-448	9.83E-11	3.27E+05	3.22E-05	1.00.
ATX-P-449	Muy WB	Muy WB	Muy WB	0.00

[00200] También se realizaron experimentos para determinar las constantes de reactividad y disociación (K_D) de anticuerpos anti-ANGPTL7 con la proteína ANGPTL7 GGP_{GG}_sub-his humana. Los experimentos de unión se realizaron en Octet HTX (ForteBio) en 1x PBS, pH 7.4, 0.1 mg/ml BSA, 0.05% de Azida de Sodio y 0.02% de Tween 20. Los anticuerpos a una concentración de 50 nM se cargaron en biosensores AHC prehidratados durante 5 min. Los sensores cargados se sumergieron en P63 monovalente (huANGT_{PL}7-GGP_{GG}_sub-his) a una concentración de 100 nM durante 5 min de asociación, seguidos de 10 min de disociación. Los resultados se analizaron con ForteBio Data Analysis 11.1 y se ajustaron a un modelo de unión 1:1 para determinar la $K_{D\text{monovalente}}$. También se determinaron las respuestas (nm) al final de la asociación (Tabla 4).

[00201] Tabla 4: Reactividad de los anticuerpos anti-ANGPTL7 con la proteína ANGPTL7 GGP_{GG}_sub-his humana.

	<i>AHC > Anticuerpo > P63 (huANGT_{PL}7-GGP_{GG}_sub-his) a 100 nM</i>				
Identificación de Ab	Respuesta	KD (hombre)	con(1/Ms)	kdis(1/s)	R² completo
ATX-P-423	0.73	2.82E-08	1.29E+05	3.63E-03	0.98
ATX-P-424	0.43	5.45E-08	9.62E+04	5.24E-03	0.96
ATX-P-425	0.35	1.31E-07	8.04E+04	1.05E-02	0.97
ATX-P-427	0.45	PF	P.F.	P.F.	0.89
ATX-P-428	0.03	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.75
ATX-P-429	0.46	8.31E-08	4.06E+04	3.37E-03	1.00.
ATX-P-430	0.14	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.97
ATX-P-431	0.11	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.91
ATX-P-432	0.09	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.95
ATX-P-433	0.71	1.89E-08	1.34E+05	2.53E-03	0.96
ATX-P-434	0.70	1.50E-09	1.40E+05	2.10E-04	0.99
ATX-P-435	0.36	6.48E-08	3.07E+04	1.99E-03	0.99
ATX-P-436	0.13	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.98
ATX-P-437	0.73	1.37E-09	1.29E+05	1.77E-04	0.99
ATX-P-438	0.19	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.95
ATX-P-439	0.31	P.F.	P.F.	P.F.	0.80

ATX-P-440	0.38	6.37E-08	4.33E+04	2.76E-03	0.97
ATX-P-442	0.82	9.67E-09	1.85E+05	1.79E-03	0.97
ATX-P-443	0.02	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.80
ATX-P-444	0.56	7.07E-10	4.76E+05	3.37E-04	0.96
ATX-P-445	0.64	P.F.	P.F.	P.F.	0.90
ATX-P-446	0.56	6.48E-10	4.97E+05	3.22E-04	0.94
ATX-P-447	0.71	1.32E-09	4.65E+05	6.15E-04	0.93
ATX-P-448	0.53	6.02E-09	8.34E+04	5.02E-04	0.97
ATX-P-449	0.15	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.84

[00202] También se realizaron experimentos para determinar las constantes de reactividad y disociación (K_D) de anticuerpos anti-ANGPTL7 con la proteína ANGPTL7 ratón. Los experimentos de unión se realizaron en Octet HTX (ForteBio) en 1x PBS, pH 7.4, 0.1 mg/ml BSA, 0.05% de Azida de Sodio y 0.02% de Tween 20. Los anticuerpos a una concentración de 50 nM se cargaron en biosensores AHC prehidratados durante 5 min. Los sensores cargados se sumergieron en muANGPTL7-his monovalente (R&D Systems) a una concentración de 200 nM durante 5 minutos de asociación, seguidos de 10 minutos de disociación. Los resultados se analizaron con ForteBio Data Analysis 11.1 y se ajustaron a un modelo de unión 1:1 para determinar la $K_{D\text{monovalente}}$. También se determinaron las respuestas (nm) al final de la asociación (Tabla 5).

[00203] Tabla 5: Reactividad de los anticuerpos anti-ANGPTL7 con la proteína ANGPTL7 de ratón.

	<i>AHC > Anticuerpo > muANGPTL7-his (R&D Systems) a 200 nM</i>				
Identificación de Ab	Respuesta	KD (hombre)	con(1/Ms)	kdis(1/s)	R² completo
ATX-P-423	0.14	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.89
ATX-P-424	0.14	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.91
ATX-P-425	0.20	PF / LR	PF / LR	PF / LR	0.85
ATX-P-427	0.48	1.03E-08	1.20E+05	1.23E-03	0.90
ATX-P-428	0.04	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.90
ATX-P-429	0.00	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.70
ATX-P-430	0.01	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.47
ATX-P-431	0.04	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.94
ATX-P-432	0.03	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.85
ATX-P-433	0.17	PF / LR	PF / LR	PF / LR	0.89

ATX-P-434	0.54	7.28E-09	1.41E+05	1.03E-03	0.92
ATX-P-435	0.01	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.76
ATX-P-436	0.01	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.85
ATX-P-437	0.02	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.96
ATX-P-438	0.01	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.89
ATX-P-439	0.53	P.F.	P.F.	P.F.	0.89
ATX-P-440	0.21	5.53E-08	1.66E+04	9.15E-04	0.99
ATX-P-442	0.32	P.F.	P.F.	P.F.	0.84
ATX-P-443	0.02	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.86
ATX-P-444	0.01	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.45
ATX-P-445	0.01	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.62
ATX-P-446	0.05	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.99
ATX-P-447	0.12	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.94
ATX-P-448	0.69	KD bajo	KD bajo	Koff lento	0.99
ATX-P-449	0.75	8.57E-10	8.16E+04	7.00E-05	0.99

[00204] También se realizaron experimentos para determinar las constantes de reactividad y disociación (K_D) de anticuerpos anti-ANGPTL7 con la proteína ANGPTL7 conejo. Los experimentos de unión se realizaron en Octet HTX (ForteBio) en 1x PBS, pH 7.4, 0.1 mg/ml BSA, 0.05% de Azida de Sodio y 0.02% de Tween 20. Los anticuerpos a una concentración de 50 nM se cargaron en biosensores AHC prehidratados durante 5 min. Los sensores cargados se sumergieron en P66 monovalente (ANGPTL7-his de conejo) a una concentración de 200 nM durante 5 min de asociación, seguidos de 10 min de disociación. Los resultados se analizaron con ForteBio Data Analysis 11.1 y se ajustaron a un modelo de unión 1:1 para determinar la $K_{Dmonovalente}$. También se determinaron las respuestas (nm) al final de la asociación (Tabla 6).

[00205] Tabla 6: Reactividad de los anticuerpos anti-ANGPTL7 con la proteína ANGPTL7 conejo.

	<i>AHC > Anticuerpo > P66 (ANGPTL7-his de conejo) a 200 nM</i>				
Identificación de Ab	Respuesta	KD (hombre)	con(1/Ms)	kdis(1/s)	R² completo
ATX-P-423	1.02.	6.69E-09	8.29E+04	5.54E-04	0.99
ATX-P-424	0.93	4.65E-09	5.24E+04	2.44E-04	0.99
ATX-P-425	0.95	2.38E-09	4.12E+04	9.79E-05	1.00.
ATX-P-427	0.93	3.21E-09	4.16E+04	1.33E-04	1.00.

ATX-P-428	0.04	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.81
ATX-P-429	0.04	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.92
ATX-P-430	0.21	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.96
ATX-P-431	0.11	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.86
ATX-P-432	0.09	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.70
ATX-P-433	0.90	7.02E-09	1.04E+05	7.27E-04	0.99
ATX-P-434	0.81	KD bajo	KD bajo	Koff lento	0.99
ATX-P-435	0.01	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.67
ATX-P-436	0.02	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.70
ATX-P-437	0.80	7.86E-10	1.27E+05	1.00E-04	0.99
ATX-P-438	0.42	7.16E-09	6.79E+04	4.86E-04	0.98
ATX-P-439	0.92	2.95E-09	1.01E+05	2.98E-04	0.98
ATX-P-440	0.57	6.27E-09	5.07E+04	3.18E-04	0.98
ATX-P-442	0.95	3.38E-09	1.44E+05	4.87E-04	0.99
ATX-P-443	0.03	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.85
ATX-P-444	0.30	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.96
ATX-P-445	0.26	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.96
ATX-P-446	0.41	3.19E-09	1.08E+05	3.46E-04	0.98
ATX-P-447	0.65	3.33E-09	8.31E+04	2.77E-04	0.99
ATX-P-448	0.75	9.49E-10	4.77E+04	4.52E-05	0.99
ATX-P-449	0.74	6.26E-10	6.53E+04	4.08E-05	0.99

[00206] También se realizaron experimentos para determinar las constantes de reactividad y disociación (K_D) de anticuerpos anti-ANGPTL7 con la proteína ANGPTL7 multímero humana. Los experimentos de unión se realizaron en Octet HTX (ForteBio) en 1x PBS, pH 7.4, 0.1 mg/ml BSA, 0.05% de Azida de Sodio y 0.02% de Tween 20. Los anticuerpos a una concentración de 50 nM se cargaron en biosensores AHC prehidratados durante 5 min. Los sensores cargados se sumergieron en Pext-01 (huANGTPL7-FLAG) a una concentración de 100 nM durante 5 minutos de asociación, seguidos de 10 minutos de disociación. Los resultados se analizaron con ForteBio Data Analysis 11.1 y se ajustaron a un modelo de unión 1:1 para determinar la K_D aparente. También se determinaron las respuestas (nm) al final de la asociación (Tabla 7).

[00207] Tabla 7: Reactividad de los anticuerpos anti-ANGPTL7 con la proteína múltmera ANGPTL7 humana.

	AHC > Anticuerpo > Pext-01 (multímero huANGTPL7-FLAG) a 100 nM				
Identificación de Ab	Respuesta	KD (hombre)	con(1/Ms)	kdis(1/s)	R² completo
ATX-P-423	0.87	KD bajo	KD bajo	Koff lento	0.99
ATX-P-424	0.76	KD bajo	KD bajo	Koff lento	1.00.
ATX-P-425	0.83	KD bajo	KD bajo	Koff lento	1.00.
ATX-P-427	0.82	KD bajo	KD bajo	Koff lento	1.00.
ATX-P-428	0.05	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.95
ATX-P-429	0.58	KD bajo	KD bajo	Koff lento	1.00.
ATX-P-430	0.20	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.98
ATX-P-431	0.21	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	1.00.
ATX-P-432	0.22	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	1.00.
ATX-P-433	0.72	KD bajo	KD bajo	Koff lento	0.99
ATX-P-434	0.68	KD bajo	KD bajo	Koff lento	0.98
ATX-P-435	0.45	KD bajo	KD bajo	Koff lento	0.99
ATX-P-436	0.16	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.97
ATX-P-437	0.71	KD bajo	KD bajo	Koff lento	0.98
ATX-P-438	0.60	6.53E-08	3.71E+04	2.42E-03	0.99
ATX-P-439	0.87	1.28E-08	7,98E+04	1.02E-03	1.00.
ATX-P-440	0.61	KD bajo	KD bajo	Koff lento	1.00.
ATX-P-442	0.79	KD bajo	KD bajo	Koff lento	0.98
ATX-P-443	0.03	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	NÓTESE BIEN	0.92
ATX-P-444	0.70	KD bajo	KD bajo	Koff lento	0.97
ATX-P-445	0.80	KD bajo	KD bajo	Koff lento	0.97
ATX-P-446	0.75	KD bajo	KD bajo	Koff lento	0.97
ATX-P-447	0.91	KD bajo	KD bajo	Koff lento	0.96
ATX-P-448	0.58	KD bajo	KD bajo	Koff lento	0.99
ATX-P-449	0.65	KD bajo	KD bajo	Koff lento	0.98

EJEMPLO 11

[00208] ANGPTL7 es un miembro de la familia ANGPTL, aunque su función está poco caracterizada. Estudios anteriores han demostrado que las variantes de pérdida de función en el gen *ANGPTL7* están asociadas con la protección contra el glaucoma y la reducción de la presión intraocular (PIO). Por lo tanto, se realizaron experimentos para investigar el papel de ANGPTL7 en la homeostasis de la PIO y su potencial como objetivo para el desarrollo de terapias.

[00209] Brevemente, Lexicon therapeutics generó un modelo de eliminación *de ANGPTL7* en un fondo genético mixto 129SvEv-C57BL/6. A ratones ANGPTL7 WT (N=14) y

ANGPTL7 KO (N=17) se les implantaron bombas osmóticas llenas de PBS o solución de dexametasona-ciclodextrina (4 mg/kg/día) durante 28 días. Se tomaron mediciones del peso corporal y de la PIO semanalmente. Las bombas osmóticas Alzet (modelo 1004) se llenaron de forma estéril con PBS o 45,45 mg/ml de solución de dexametasona-ciclodextrina para proporcionar una dosis de 4 mg/kg/día para un ratón promedio de 30 g. Luego, las bombas se incubaron en solución salina normal al 0,9 % a 37 °C durante 48 horas antes de la implantación. El día 0, se tomaron medidas del peso corporal y de la PIO y luego se utilizaron para aleatorizar a los ratones en los siguientes 4 grupos de tratamiento: Angptl7 KO + PBS, N = 8; Angptl7 KO + Dexametasona, N = 9; Angptl7 WT + PBS, N = 5; y Angptl7 WT + Dexametasona, N = 14. Se implantaron por vía subcutánea en el ratón bombas de PBS o dexametasona. La PIO y el peso corporal se tomaron semanalmente los días 7, 14, 21 y 28. El día 28 se tomaron las mediciones del peso corporal final y de la PIO. Los OS/OD fueron enucleados y congelados instantáneamente en nitrógeno líquido. Los ratones fueron sacrificados siguiendo los procedimientos humanitarios del IACUC.

[00210] En las FIGS. 8A-8C se proporcionan resultados representativos de los efectos de la hipertensión ocular inducida por dexametasona en ratones knock out para ANGPTL7. La FIG. 8A incluye datos del peso corporal de los ratones después de la cirugía de implantación; la dexametasona afectó el aumento de peso en los ratones machos en comparación con los ratones tratados con PBS, lo que confirma el funcionamiento adecuado de las bombas osmóticas de dexametasona. La FIG. 8B incluye datos de presión intraocular (PIO) de ratones ANGPTL7 WT y ANGPTL7 KO dosificados con control de PBS o dexametasona (4 mg/kg/día); se implantaron bombas osmóticas el día 0. La FIG. 8C incluye datos representativos de los cambios en la PIO de ratones ANGPTL7 WT y ANGPTL7 KO implantados con bombas osmóticas que contenían vehículo de PBS o dexametasona (4 mg/kg/día) durante 28 días. Todos los valores de PIO se normalizaron con respecto a las lecturas iniciales (día 0).

EJEMPLO 12

[00211] Tolerabilidad in vivo. Se realizaron experimentos para probar la tolerabilidad in vivo de los anticuerpos anti-ANGPTL7 utilizando inyecciones intravítreas únicas (IVT) en conejos blancos de Nueva Zelanda. Se proporcionan datos representativos en las FIGS. 9A-9R. The anti-ANGPTL7 antibodies indicated (“BTX” labels are interchangeable with “ATX-P” labels) were injected at either a 0.5 mg dose (FIGS. 9C, 9D, 9G, 9H, 9K, 9L, 9O, 9P) or a 2.0 mg dose (FIGS. 9E, 9F, 9I, 9J, 9M, 9N, 9Q, 9R) in the right eye (OD), or with a corresponding

vehicle dose in the left eye (OS). (La FIG. 9A y la FIG. 9B incluyen datos de controles con dosis de 2 mg).

[00212] Brevemente, a los animales se les administró la dosis el día 0 y la PIO se normalizó hasta el día -3 (N = 3 por grupo de tratamiento; $p < 0,05$). Los animales recibieron la dosis el día 0. Los ojos experimentales (OD) se compararon con los ojos del vehículo (OS) utilizando ANOVA de dos vías. Para las inyecciones intravítreas (día 0), los conejos se sometieron a dilatación con tropicamida HCl al 1% y recibieron buprenorfina (0,01-0,05 mg/kg) SC. Los conejos fueron sedados usando un cóctel de ketamina/xilazina (4-10/20-50 mg/kg) IM y los ojos fueron preparados asépticamente usando una solución tópica de betadine al 5%, seguido de un enjuague con colirio estéril y la aplicación de una gota de proparacaína HCl al 0,5%. Se sujetó suavemente la conjuntiva con una pinza de Colibri y se realizó la inyección utilizando una aguja de 27-30 G, 2-3 mm posterior al limbo superior (a través de la pars plana), con la aguja apuntando ligeramente hacia atrás para evitar el contacto con el lente. Después de dispensar el contenido de la jeringa, se retiró la aguja lentamente. Después del procedimiento de inyección, se aplicó tópicamente 1 gota de solución oftálmica antibiótica en la superficie ocular. Para cada grupo de inyección, se obtuvieron exámenes oculares iniciales y mediciones de PIO 24 horas después de la dosis y en los días 3, 8, 14 y 21. Las recolecciones de sangre terminales para el análisis farmacocinético (ver a continuación) se obtuvieron el día 21.

[00213] Se midió la presión intraocular (PIO) en ambos ojos de todos los animales en los momentos indicados. Las mediciones se tomaron utilizando una sonda Tonovet (iCare Tonometer, Espoo, Finlandia) sin uso de anestesia tópica. La punta de la sonda Tonovet se dirigió para contactar suavemente la córnea central. Se obtuvieron seis mediciones consecutivas. Después de la sexta medición, se registró la PIO promedio mostrada. Los animales no necesitaron tranquilización para el procedimiento.

EJEMPLO 13

[00214] Evaluación farmacocinética (PK). Estudios previos (descritos anteriormente) demostraron que dosis de 0,5 mg y 2,0 mg de varios anticuerpos anti-ANGPTL7 nuevos fueron bien toleradas en conejos durante un período de 21 días. Por tanto, se realizaron experimentos para evaluar la farmacocinética (PK) de varios de los anticuerpos anti-ANGPTL7 bien tolerados. Los conejos blancos de Nueva Zelanda recibieron una única inyección bilateral (OU) de cada uno de ATX-P-424 (FIGS. 10A-10C), ATX-P-439 (FIGS. 11A-11C) y ATX-P-448 (FIGS. 12A-12C). (Las etiquetas “BTX” son intercambiables con las etiquetas “ATX-P”). Los

datos farmacocinéticos (PK) representativos para el anticuerpo ANGPTL7 indicados incluyeron mediciones de presión intraocular (PIO) dosificadas a 0,5 mg o 2,0 mg (OU) en comparación con el vehículo (FIGS. 10A, 11A y 12A); cambios en la PIO en comparación con el valor inicial (FIGS. 10B, 11B y 12B); y puntuación total del examen ocular (EO) (FIGS. 10C, 11C y 12C).

[00215] Brevemente, se extrajo al menos 1 ml de sangre entera de la vena marginal de la oreja o mediante punción cardíaca (solo sangrado terminal) y se colocó en tubos de plástico con tapa roja (sin anticoagulante o con gel separador de suero) para la adquisición de suero en los puntos de tiempo indicados. Como alternativa, se utilizó la arteria auricular central si la vena era inaccesible o no era óptima para su reutilización en recolecciones posteriores. Se aplicó tópicamente una fina capa de ungüento de lidocaína al 5% sobre la piel que recubre el vaso antes de la inserción de la aguja. También se aplicó aceite de gaulteria para facilitar la vasodilatación según fuera necesario. Después de la recolección, los tubos se mezclaron suavemente invirtiéndolos de 3 a 5 veces. Las muestras de sangre se almacenaron a temperatura ambiente entre 30 y 60 minutos antes de su procesamiento. Las muestras de sangre completa se centrifugaron a 4 °C durante 10 minutos a 2000 xg en una centrífuga refrigerada. Inmediatamente después de la centrifugación, el suero transparente se dividió en alícuotas de cuatro (4) muestras de 200 µL y se almacenó congelado a -80 °C hasta su envío para análisis. Además, un oftalmólogo veterinario realizó exámenes oculares completos utilizando un biomicroscopio con lámpara de hendidura y un oftalmoscopio indirecto para evaluar la morfología de la superficie ocular y la inflamación del segmento anterior y posterior en todos los animales antes de la dosificación para que sirviera como base y en los momentos indicados. Todos los animales recibieron exámenes oculares normales para ser considerados para este estudio. Para la puntuación se utilizó el sistema de clasificación ocular modificado de Hackett y McDonald, con parámetros de puntuación adicionales para el segmento posterior ocular.

[00216] Para el análisis de ATX-P-424 a 0,5 mg, los animales fueron dosificados en dos cohortes diferentes (N = 6 y N = 4) escalonadas por un día. Los animales fueron dosificados el día 0 y sacrificados (N = 2 por punto de tiempo) a las 24 h y los días 7, 14 y 21. Número de ojos por medición incluido: N = 20 el día 0 y 1, N = 12 ojos el día 7, N = 8 el día 14 y N = 4 el día 21. Para el análisis de ATX-P-424 a 2,0 mg, el día 0, los conejos (N = 6) exhibieron puntuaciones de OE superiores a 20 y fueron sacrificados. Para el análisis de ATX-P-439, las mediciones incluyeron N = 20 ojos en el día 0 y 1. Los animales tratados con ATX-P-439 en ambas dosis (N = 6 por grupo) exhibieron puntuaciones de OE superiores a 20 después de 24 horas y fueron sacrificados. No se administró dosis a otros animales de la segunda cohorte. For

analysis of ATX-P-448, animals were dosed in two different cohorts N=6 and N=4 staggered by one day. Los animales fueron dosificados el día 0 y sacrificados (N = 2 por punto de tiempo) a las 24 h y los días 7, 14 y 21. Number of eyes per measurement included N=20 on day 0 and 1, N=12 eyes on day 7, N=8 eyes on day 14, and N=4 eyes on day 21.

EJEMPLO 14

[00217] Tolerabilidad in vivo (primates no humanos). También se realizaron experimentos para probar la tolerabilidad in vivo de los anticuerpos anti-ANGPTL7 utilizando inyecciones intravítreas únicas (IVT) en primates no humanos (monos verdes africanos). FIG. 14 y la FIG. 15 incluye puntuaciones clínicas representativas de los exámenes oculares (EO) en todos los grupos dosificados.

[00218] Brevemente, los monos fueron sometidos a una evaluación previa para identificar animales con valores de PIO basal mayores a 16 mmHg e inferiores a 26 mmHg. Para la evaluación previa, los monos fueron sedados con ketamina/xilazina (8 mg/kg y 1,6 mg/kg, respectivamente) entre las 8:00 y las 10:00 a. m. para medir la PIO utilizando un tonómetro de rebote (Tonovet®). En caso de que los animales no estuvieran completamente sedados, se administró ketamina/xilazina adicional para lograr el efecto. Cualquier animal que requiriera más del 25 % de la dosis objetivo para las mediciones de la PIO fue seleccionado preferentemente para exclusión. La medición de la PIO se realizó entre 5 y 10 minutos después de la sedación inicial (T = 0). Los animales fueron colocados en posición supina un minuto antes de la medición de la PIO (la presión intraocular se analizará inmediatamente antes de la presión intraocular) y en posición prona en todos los demás momentos mientras estaban sedados. El procedimiento de sedación, posicionamiento corporal y medición de la PIO se repitió de manera idéntica 6 horas después de las evaluaciones iniciales de preselección (T = 6 horas). Cualquier mono que demostrara una caída de la PIO mayor a 5 mmHg entre T=0 y T=6 horas (sensibilidad de la PIO a la sedación) fue excluido del estudio. Después de completar las mediciones de la PIO durante T=6 horas, los monos se sometieron a un examen oftálmico para evaluar la salud ocular y general mediante biomicroscopía con lámpara de hendidura, fundoscopia y fotografía en color del fondo del ojo (CFP). Se inscribieron en el estudio monos con resultados normales en los exámenes y se asignaron aleatoriamente a grupos de tratamiento según una PIO T=0 previa al examen.

[00219] Un mínimo de 7 días después de finalizar las actividades de selección y al menos 7 días antes del inicio de la Fase 2, los animales fueron sedados y se evaluó la PIO utilizando los

mismos métodos empleados para la selección. Inmediatamente después de completar las mediciones de PIO $T = 0$, se administró a un ojo 1 gtt ($\sim 35 \mu\text{L}$) de solución oftálmica de latanoprost al 0,005 % (Xalatan® o equivalente) y al otro, solución salina al 0,9 %. La dosificación se realizó entre las 8:00 AM y las 10:00 AM. Se realizaron evaluaciones de seguimiento de la PIO a las 6 horas para determinar la respuesta de reducción de la PIO para cada animal. Se calculó el cambio absoluto en la PIO entre $T=0$ y $T=6$ h durante la selección y la Fase 1 para cada ojo y, posteriormente, se determinó la diferencia porcentual en ΔIOP entre la sedación sola y el latanoprost ($\%\Delta\Delta\text{IOP}$) utilizando la fórmula:

$$\frac{\Delta\text{PIO}(\text{cribado})}{(\text{Fase 1})}$$

[00220] Posteriormente, los animales se clasificaron según el $\%\Delta\Delta\text{IOP}$ promedio en respuesta al timolol. Se inscribieron en el estudio animales que demostraron un impacto mínimo de la sedación sobre la PIO y la respuesta a la administración de timolol en comparación con la sedación sola (“respondedores al timolol”). En el caso de que se identificaran menos de 15 animales para el reclutamiento según estos criterios, se examinaron hasta 8 animales adicionales de manera idéntica para completar la inscripción en el estudio.

[00221] Para la dosificación de IVT, se administró proparacaína tópica al 0,5%, dejando pasar 30 segundos para que hiciera efecto, y se colocó un espéculo ocular, luego se enjuagó la superficie ocular con solución de Betadine al 5% seguido de solución salina estéril al 0,9%. Se realizaron inyecciones de IVT en ambos ojos (OU) de acuerdo con la asignación del tratamiento utilizando una aguja/jeringa de calibre 31 de 5/16 pulgadas (Ulticare VetRx U-100 o equivalente) insertada inferotemporalmente al nivel de la ora serrata ~ 2 mm posterior al limbo. Después de la inyección, se administró un ungüento oftálmico antibiótico tópico (neomicina, polimixina, bacitracina o equivalente).

[00222] En los puntos de tiempo indicados, se recolectaron mediciones de la presión intraocular (PIO) utilizando un tonómetro TonoVet (iCare, Finlandia) configurado en la configuración de calibración del perro (d). El tonómetro de rebote TonoVet fue bien tolerado y no requirió analgesia local adicional. Todas las mediciones de PIO se realizaron mientras los animales estaban sedados con ketamina y xilazina. Los animales fueron sedados de 5 a 10 minutos antes de cada medición programada y colocados en posición supina un minuto antes de cada medición de la PIO (la PIO se analizará inmediatamente antes de la PIO) y en posición prona en todos los demás momentos mientras estaban sedados. Después de completar cada evaluación de la PIO, los animales fueron cambiados a una posición prona y se mantuvieron

en esta posición hasta que se recuperaron de la sedación. Se tomaron tres medidas de cada ojo en cada momento y el valor medio se utilizó para el análisis de la PIO.

[00223] Además, en los momentos designados, se examinaron ambos ojos mediante biomicroscopía con lámpara de hendidura. Se aplicó una puntuación a los hallazgos oftálmicos clínicos cualitativos utilizando un sistema de puntuación oftálmica de primates no humanos y una puntuación resumida derivada de los componentes del examen. En los puntos de tiempo designados, se capturaron imágenes bilaterales del fondo de ojo en color de la retina con 50° de visión centrados en la fovea utilizando una cámara de retina Topcon TRC-50EX con hardware de imágenes digitales Canon 6D y el software New Vision Fundus Image Analysis System. En los puntos de tiempo designados, se recogieron muestras de sangre (0,5-1 ml) y se transfirieron a Vacutainers con tapa lavanda con K₂EDTA, se invirtieron suavemente varias veces y se mantuvieron en hielo hasta el recuento sanguíneo completo con análisis diferencial en un analizador de hematología Abaxis VetScan HM5. Se recogió sangre completa (3 ml) a través de la vena femoral o safena en los puntos de tiempo designados. La sangre se transfirió a tubos vacutainer (en ausencia de anticoagulante) y se incubó a temperatura ambiente durante aproximadamente 1 hora antes de la centrifugación a 4000 rpm durante 10 minutos a 4°C y el aislamiento de alícuotas de suero (~0,5 mL × 2 alícuotas por punto de tiempo). Las alícuotas se almacenaron y enviaron por debajo de -70°C a un laboratorio designado para el análisis de NAb. En los momentos designados, se administró proparacaína tópica al 0,5%, dejando pasar 30 segundos para que hiciera efecto, se colocó un espéculo ocular y luego se enjuagó la superficie ocular con solución de Betadine al 5% seguido de un enjuague con solución salina estéril al 0,9%. Se tomó una muestra de humor acuoso (50 µL) con una jeringa de insulina de 0,3 mL con una aguja de calibre 31 que avanzó hasta la cámara anterior, unos 2 mm por delante del limbo temporal. Las muestras acuosas se transfirieron a criotubos, se congelaron rápidamente y se almacenaron y enviaron a una temperatura por debajo de -70°C al Patrocinador o a un laboratorio designado por el Patrocinador para su análisis. Los sujetos también fueron evaluados junto a la jaula dos veces al día para verificar su bienestar general y detectar evidencia de patología ocular. Los datos generados a partir de los puntos finales definidos por el protocolo se recopilaron, resumieron y analizaron. Se realizaron análisis estadísticos específicos cuando los datos cumplen con los supuestos requeridos. Si los datos no cumplían con los supuestos de los métodos estadísticos definidos, se emplearon métodos alternativos cuando fue posible. $P < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

SECUENCIAS

[00224] A continuación se proporcionan las diversas secuencias de aminoácidos y secuencias de ácido nucleico a las que se hace referencia en este documento.

[00225] Tabla 8: Anticuerpos anti-ANGPTL7 (secuencias CDR)

SEQ ID N.º:	Nombre del anticuerpo:	Descriptor:	SECUENCIAS
Familia VH: IGHV1			
1	-	Consenso HCDR1	X ₁ YX ₂ IX ₃ (X ₁ es S o D; X ₂ es G o Y; X ₃ es S o H)
2	ATX-P-428	HCDR1	SIGGIS
3	ATX-P-429	HCDR1	SIGGIS
4	ATX-P-443	HCDR1	SIGGIS
5	ATX-P-431	HCDR1	DYYIH
6	ATX-P-432	HCDR1	DYYIH
7	-	Consenso HCDR2	WIX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ GX ₅ TX ₆ YAQX ₇ X ₈ X ₉ G (X ₁ es S, I o N; X ₂ es A o P; X ₃ es Y o N; X ₄ es N o T; X ₅ es N o A; X ₆ es N o K; X ₇ es N o K; X ₈ es L o F; X ₉ es R o Q)
8	ATX-P-428	HCDR2	QUIÉN ES
9	ATX-P-429	HCDR2	QUIÉN ES
10	ATX-P-443	HCDR2	QUÉ HACEMOS
11	ATX-P-431	HCDR2	WINPNTGATKYAQKFQG
12	ATX-P-432	HCDR2	WINPNTGATKYAQKFQG
13	ATX-P-428	HCDR3	VSLVWFGELPRGFDY
14	ATX-P-429	HCDR3	VSLVWFGELPRGFDY
15	ATX-P-443	HCDR3	DTGSFDY
16	ATX-P-431	HCDR3	EDNGNYGDVFDI
17	ATX-P-432	HCDR3	EDNGNYGDVFDI
Familia VH: IGHV2			
18	-	Consenso HCDR1	TSGVGVG
19	ATX-P-442	HCDR1	TSGVGVG
20	ATX-P-437	HCDR1	TSGVGVG
21	-	Consenso HCDR2	LIYWNDKX ₁ YSPSLKS (X ₁ es R o Q)
22	ATX-P-442	HCDR2	LIYWNDKRYSPSLKS
23	ATX-P-437	HCDR2	LIYWNDKQYSPSLKS
24	-	Consenso HCDR3	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ FFDX ₇ (X ₁ es S, D o N; X ₂ es Y o P; X ₃ es G o D; X ₄ es D o Y; X ₅ es Y o G; X ₆ es W o D; X ₇ es L o Y)
25	ATX-P-442	HCDR3	DYGDYWFFDL
26	ATX-P-437	HCDR3	NPDYGDFFDY
Familia VH: IGHV3			
27	-	Consenso HCDR1	X ₁ X ₂ X ₃ MX ₄ (X ₁ es V, S, D o T; X ₂ es Y, H o F; X ₃ es D, G, S o A; X ₄ es H, S o N)
28.	ATX-P-444	HCDR1	VYDMH
29.	ATX-P-445	HCDR1	SHDMH
30.	ATX-P-446	HCDR1	SYDMH
31.	ATX-P-447	HCDR1	DYDMH
32	ATX-P-427	HCDR1	DYGMS
33	ATX-P-440	HCDR1	DYGMS
34.	ATX-P-424	HCDR1	SYSMN
35	ATX-P-425	HCDR1	TYSMN
36.	ATX-P-430	HCDR1	SYAMS
37.	ATX-P-439	HCDR1	SYAMS
38.	ATX-P-449	HCDR1	SYGMH
39.	ATX-P-448	HCDR1	SYGMH

40.	ATX-P-423	HCDR1	SYGMH
41.	ATX-P-438	HCDR1	SYGMH
42.	ATX-P-433	HCDR1	DFAMH
43.	-	Consenso HCDR2	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ X ₁₀ X ₁₁ X ₁₂ X ₁₃ X ₁₄ X ₁₅ G (X ₁ es G, T, S, A, V, H o I; X ₂ es I o M; X ₃ es D, N, T, S o G; X ₄ es P, W, S, G o Y; X ₅ es D, A, N, S o Y; X ₆ es G o S; X ₇ es D, G, Y, S, I o N; X ₈ es T, S, N, I, Y o D; X ₉ es Y, T, F, M, K, G o I; X ₁₀ es Y, G o F; X ₁₁ es P, Y o A; X ₁₂ es G, D o A; X ₁₃ es S o D; X ₁₄ es V, L o S; X ₁₅ es K o M)
44.	ATX-P-444	HCDR2	GIDPDGDTYYPGSVKG
45.	ATX-P-445	HCDR2	GIDPAGDTYYPDSVKG
46.	ATX-P-446	HCDR2	GIDPDGDTYYPGSVKG
47.	ATX-P-447	HCDR2	GIDPDGDTYYPGSLKG
48.	ATX-P-427	HCDR2	GINWNGGSTGYADSVKG
49.	ATX-P-440	HCDR2	TINWNGGNTGYADSVKG
50.	ATX-P-424	HCDR2	SITSSSYIFYADSLKG
51.	ATX-P-425	HCDR2	SITSSSSYMFYADSVMG
52.	ATX-P-430	HCDR2	AISGSGGSTYYADSVKG
53.	ATX-P-439	HCDR2	AISGSGGSTYYADSVKG
54.	ATX-P-449	HCDR2	VISYYGSNKYYADSVKG
55.	ATX-P-448	HCDR2	VMSYDGINGYYADSVKG
56.	ATX-P-423	HCDR2	HITYDGSDKYYGDSVKG
57.	ATX-P-438	HCDR2	IISYDGNKYYADSVKG
58.	ATX-P-433	HCDR2	GIGWNSGSIGYADSVKG
59.	ATX-P-444	HCDR3	GEESNSSSEDGFDI
60.	ATX-P-445	HCDR3	GEASSSSEDAFDI
61.	ATX-P-446	HCDR3	GEDNSSSEDAFDI
62.	ATX-P-447	HCDR3	GEDSSSSEDAFDI
63.	ATX-P-427	HCDR3	YSGSFRDAFDI
64.	ATX-P-440	HCDR3	DEGAAGLGYYFDY
65.	ATX-P-424	HCDR3	DSNWGEAFDI
66.	ATX-P-425	HCDR3	DSNWGEAFDI
67.	ATX-P-430	HCDR3	DGDYYYYYMDV
68.	ATX-P-439	HCDR3	VERDMVRGHYYYYMDV
69.	ATX-P-449	HCDR3	GITMDV
70.	ATX-P-448	HCDR3	LVYADDAFDI
71.	ATX-P-423	HCDR3	DGYSSGWYFYDY
72.	ATX-P-438	HCDR3	ERGYSSSSGYYYYYMDV
73.	ATX-P-433	HCDR3	APDYGDYFYDY
Familia VH: IGHV4			
74.	-	Consenso HCDR1	SX ₁ SX ₂ YWX ₃ (X ₁ is S or G; X ₂ is S or Y; X ₃ is G or S)
75.	ATX-P-434	HCDR1	SSSSYWG
76.	ATX-P-435	HCDR1	SSSSYWG
77.	ATX-P-436	HCDR1	SGSYYS
78.	-	Consenso HCDR2	X ₁ IYYSGSTX ₂ SNPSLKS (X ₁ es S o Y; X ₂ es Y o S)
79.	ATX-P-434	HCDR2	SIYYSGSTYSNPSLKS
80.	ATX-P-435	HCDR2	SIYYSGSTYSNPSLKS
81.	ATX-P-436	HCDR2	YIYYSGSTYSNPSLKS
82.	-	Consenso HCDR3	X ₁ X ₂ X ₃ X ₄ GX ₅ X ₆ X ₇ X ₈ X ₉ Y (X ₁ es Q o A; X ₂ es Y o K; X ₃ es I o W; X ₄ es S o E; X ₅ es T o D; X ₆ es E o Y; X ₇ es Y o F; X ₈ es F o D; X ₉ es Q o Y)
83.	ATX-P-434	HCDR3	QYISGTEYFY
84.	ATX-P-435	HCDR3	QYISGTEYFY
85.	ATX-P-436	HCDR3	AKWEGDYFY
Familia VH: IGV1			

86.	-	Consenso LCDR1	RASQX ₁ IX ₂ X ₃ X ₄ LX ₅ (X ₁ es G o S; X ₂ es S, R o Y; X ₃ es S, N o I; X ₄ es W, D o Y; X ₅ es A, G o N)
87.	ATX-P-439	LCDR1	RASQGISSWLA
88.	ATX-P-424	LCDR1	RASQGIRNDLG
89.	ATX-P-425	LCDR1	RASQGIRIDLG
90.	ATX-P-423	LCDR1	RASQGIRNDLG
91.	ATX-P-442	LCDR1	RASQGISSYLA
92.	ATX-P-437	LCDR1	RASQSISSYLN
93.	ATX-P-440	LCDR1	RASQSISSWLA
94.	ATX-P-433	LCDR1	RASQSISIYLN
95.	ATX-P-436	LCDR1	RASQSISSYLN
96.	ATX-P-434	LCDR1	RASQSIYSYLA
97.	ATX-P-427	LCDR1	RASQGIRNDLG
98.	-	Consenso LCDR2	AX ₁ SSLX ₂ S (X ₁ es A o T; X ₂ es Q o P)
99.	ATX-P-439	LCDR2	AASSLQS
100.	ATX-P-424	LCDR2	AASSLPS
101.	ATX-P-425	LCDR2	AASSLPS
102.	ATX-P-423	LCDR2	AASSLQS
103.	ATX-P-442	LCDR2	AASSLQS
104.	ATX-P-437	LCDR2	AASSLQS
105.	ATX-P-440	LCDR2	ATSSLQS
106.	ATX-P-433	LCDR2	AASSLQS
107.	ATX-P-436	LCDR2	AASSLQS
108.	ATX-P-434	LCDR2	AASSLQS
109.	ATX-P-427	LCDR2	AASSLQS
110.	-	Consenso LCDR3	X ₁ QX ₂ X ₃ X ₄ X ₅ PX ₆ X ₇ (X ₁ es L o Q; X ₂ es A, H, S o D; X ₃ es N, F o Y; X ₄ es S, T o N; X ₅ es F, Y o T; X ₆ es W, L, I, P o Y; X ₇ es T o Y)
111.	ATX-P-439	LCDR3	QQANSFPWT
112.	ATX-P-424	LCDR3	LQHNSYPWT
113.	ATX-P-425	LCDR3	LQHNSYPWT
114.	ATX-P-423	LCDR3	LQHNSYPLT
115.	ATX-P-442	LCDR3	QQSFSTPLT
116.	ATX-P-437	LCDR3	QQSFSTPLT
117.	ATX-P-440	LCDR3	QQSYSTPIT
118.	ATX-P-433	LCDR3	QQSYTTPLT
119.	ATX-P-436	LCDR3	QQSYSTPLT
120.	ATX-P-434	LCDR3	QQSYSTPPYT
121.	ATX-P-427	LCDR3	LQDYNYPYT
Familia VH: IGKV2			
122.	-	Consenso LCDR1	RSSQSLX ₁ X ₂ SX ₃ X ₄ X ₅ X ₆ YLX ₇ (X ₁ es L o V; X ₂ es H, Y o F; X ₃ es N o D; X ₄ es R o G; X ₅ es Y o N; X ₆ es N o T; X ₇ es D o N)
123.	ATX-P-429	LCDR1	RSSQSLHNSRNYLD
124.	ATX-P-444	LCDR1	RSSQSLVYSDGNTYLN
125.	ATX-P-445	LCDR1	RSSQSLVYSDGNTYLN
126.	ATX-P-446	LCDR1	RSSQSLVYSDGNTYLN
127.	ATX-P-447	LCDR1	RSSQSLVYSDGNTYLN
128.	-	Consenso LCDR2	X ₁ X ₂ SNRX ₃ S (X ₁ es L, K o E; X ₂ es G o V; X ₃ es A o D)
129.	ATX-P-429	LCDR2	LGSNRS
130.	ATX-P-444	LCDR2	KVSNRD
131.	ATX-P-445	LCDR2	EVSNRDS
132.	ATX-P-446	LCDR2	KVSNRD
133.	ATX-P-447	LCDR2	EVSNRDS
134.	-	Consenso LCDR3	MQX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ PX ₅ T

			(X ₁ es T o G; X ₂ es L o T; X ₃ es Q o H; X ₄ es T o W; X ₅ es Y o W)
135.	ATX-P-429	LCDR3	MQTLQTPYT
136.	ATX-P-444	LCDR3	MQGTHWPWT
137.	ATX-P-445	LCDR3	MQGTHWPWT
138.	ATX-P-446	LCDR3	MQGTHWPWT
139.	ATX-P-447	LCDR3	MQGTHWPWT
Familia VH: IGKV3			
140.	-	Consenso LCDR1	RASQSVSX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ A (X ₁ es S, N o R; X ₂ es Y o S; X ₃ es L o Y; X ₄ es A o L)
141.	ATX-P-449	LCDR1	RASQSVSSYLA
142.	ATX-P-448	LCDR1	RASQSVSSYLA
143.	ATX-P-435	LCDR1	RASQSVSNYLA
144.	ATX-P-428	LCDR1	RASQSVSSSYLA
145.	ATX-P-443	LCDR1	RASQSVSSSYLA
146.	ATX-P-431	LCDR1	RASQSVSSSYLA
147.	ATX-P-432	LCDR1	RASQSVSSSYLA
148.	ATX-P-430	LCDR1	RASQSVSSSYLA
149.	ATX-P-438	LCDR1	RASQSVRSYLA
150.	-	LCDR2 Consensus	X ₁ ASX ₂ RAT (X ₁ es D o G; X ₂ es N, S o T)
151.	ATX-P-449	LCDR2	EL NRAT
152.	ATX-P-448	LCDR2	EL NRAT
153.	ATX-P-435	LCDR2	EL NRAT
154.	ATX-P-428	LCDR2	GASOLINA SRAT
155.	ATX-P-443	LCDR2	GASOLINA SRAT
156.	ATX-P-431	LCDR2	GASOLINA SRAT
157.	ATX-P-432	LCDR2	GASOLINA SRAT
158.	ATX-P-430	LCDR2	GASOLINA SRAT
159.	ATX-P-438	LCDR2	TRATAMIENTO DE GAS
160.	-	LCDR3 Consensus	QQX ₁ X ₂ X ₃ X ₄ X ₅ X ₆ T (X ₁ es R, Y o G; X ₂ es S, G o Q; X ₃ es N, S o V; X ₄ es W, S o I; X ₅ es P o L; X ₆ es L, S, P o T)
161.	ATX-P-449	LCDR3	QQRSNWPLT
162.	ATX-P-448	LCDR3	QQRSNWPLT
163.	ATX-P-435	LCDR3	QQRSNWPS
164.	ATX-P-428	LCDR3	QQYGSSPPT
165.	ATX-P-443	LCDR3	QQYGSSLT
166.	ATX-P-431	LCDR3	QQYGSSPPT
167.	ATX-P-432	LCDR3	QQYGSSPPT
168.	ATX-P-430	LCDR3	QQYGSSPPT
169.	ATX-P-438	LCDR3	QQGQVIPPT

[00226] Tabla 9: Anticuerpos anti-ANGPTL7 (secuencias VH y VL)

SEQ ID N.º:	Nombre del anticuerpo:	Descriptor:	SECUENCIAS
170	ATX-P-428	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFSSYGISWVRQAPG QGLEWMGWISAYNGNTNYAQNLGRVAMTTDTSTTTAYMEL RSLRSDDTAVYYCARVSLVWFGELPRGFDYWGQGLTVTVSS
171	ATX-P-443	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFSSYGISWVRQAPG QGLEWMGWIIAYNGNTNYAQKLQGRITMTTNTSTNTAYMEL RSLRSDDTAVYYCGRDTGFSFDYWGQGLTVTVSS
172	ATX-P-429	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFSSYGISWVRQAPG QGLEWMGWISAYNGNTNYAQNLGRVAMTTDTSTTTAYMEL RSLRSDDTAVYYCARVSLVWFGELPRGFDYWGQGLTVTVSS

173	ATX-P-431	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYYIHWVRQAP GPGLEWLGWINPNTGATKYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYWAREDNGNGYGDVFDIWGQGTMTVTVSS
174	ATX-P-432	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSKASGYTFTDYYIHWVRQAP GPGLEWLGWINPNTGATKYAQKFQGRVTMTRDTSISTAYMEL SRLRSDDTAVYYCAREDNGNGYGDVFDIWGQGTMTVTVSS
175	ATX-P-428	VH – nucleótido	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCC TGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACA CCTTTTCCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTG GACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAAT GGTAACACAACTATGCACAGAACCCTCCGGGGCAGAGTCGC CATGACCACAGACACATCCACGACCACAGCCTACATGGAGT TGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGTTTCATTAGTATGGTTTGGGGAATTACCCAGGGG TTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC A
176	ATX-P-443	VH – nucleótido	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCC TGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACA CCTTTACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCT GGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCATCGCTTACAA TGGAACACAACTATGCACAGAAGCTCCAGGGCAGAATCA CCATGACCACAAACACATCCACGAACACAGCCTACATGGAG CTGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTG TGGGAGAGATACGGGGTTTTCTTTTACTACTGGGGCCAGG GAACCTGGTCACCGTCTCCTCA
177	ATX-P-429	VH – nucleótido	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGAAGCC TGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGTTACA CCTTTTCCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGCGACAGGCCCTG GACAAGGGCTTGAGTGGATGGGATGGATCAGCGCTTACAAT GGTAACACAACTATGCACAGAACCCTCCGGGGCAGAGTCGC CATGACCACAGACACATCCACGACCACAGCCTACATGGAGT TGAGGAGCCTGAGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGT GCGAGAGTTTCATTAGTATGGTTTGGGGAATTACCCAGGGG TTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTC A
178	ATX-P-431	VH – nucleótido	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCC TGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACA CCTTCACCGACTACTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCT GGGCCAGGGCTTGAGTGGTTGGGCTGGATCAACCCTAACAC TGGTGCCACAAAGTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCA CCATGACCAGGGACACGTCCATCAGCACAGCCTATATGGAG CTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTATATTATTG GGCGAGAAGATAATGGGAACTACGGGGATGTTTTTGATATC TGGGGACAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
179	ATX-P-432	VH – nucleótido	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCC TGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTCTGGATACA CCTTCACCGACTACTATATACACTGGGTGCGACAGGCCCT GGGCCAGGGCTTGAGTGGTTGGGCTGGATCAACCCTAACAC TGGTGCCACAAAGTATGCACAGAAGTTTCAGGGCAGGGTCA CCATGACCAGGGACACGTCCATCAGCACAGCCTATATGGAG CTGAGCAGGCTGAGATCTGACGACACGGCCGTATATTATTG TGCGAGAGAAGATAATGGGAACTACGGGGATGTTTTTGATA TCTGGGGACAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
180	ATX-P-428	VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSPPTFGGGTKVEIK
181	ATX-P-443	VL	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSLTFGGGTKVDIK

182	ATX-P-429	VL	DIVMTQSPLSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLSNRYNYLDWYLQK PGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLQISRVEADV GVYYCMQTLQTPYTFGQGTKLEIK
183	ATX-P-431	VL	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSPPTFGGGTKVEIK
184	ATX-P-432	VL	EIVLTQSPGTLISLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSPPTFGGGTKVEIK
185	ATX-P-428	VL – nucleótido	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTG GCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGG GACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAG ATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTC CCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
186	ATX-P-443	VL – nucleótido	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTG GCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGG GACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAG ATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACTCA CTTTCGGCGGAGGGACCAAGTGGATATCAAA
187	ATX-P-429	VL – nucleótido	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACC CCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAGAG CCTCCTGCATAGTAATAGATACTAATTTGGATTGGTACCT GCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACAGCTCCTGATCTATTTGG GTTCTAATCGGGCCTCCGGGGTCCCTGACAGGTTCACTGGC AGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGCAAATCAGCAGAGT GGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAATC TACAAACTCCGTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAG ATCAAA
188	ATX-P-431	VL – nucleótido	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTG GCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGG GACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAG ATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTC CCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
189	ATX-P-432	VL – nucleótido	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTG GCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTCACTGGCAGTGGGTCTGG GACAGACTTCACTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAG ATTTTGCAGTGTATTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTC CCACTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
190	ATX-P-437	VH	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGVGVGWIRQPPG KALEWLALIYWNDKQYSPSLKSRLTITKDTSKNQVVLMTN MDPMDTATYYCAHNPDYGDFDYWGQGLVTVSS
191	ATX-P-442	VH	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGVGVGWIRQPPG KALEWLALIYWNDKRYSPSLKSRLTITKDTSKNLVVLMTNM DPVDTATYYCARDYGDYWFFDLWGRGTPVTVSS
192	ATX-P-437	VH – nucleótido	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGAAACC CACACAGACCCTCACGTTGACCTGCACCTTCTCTGGGTCTC ACTCAGCACTAGTGGCGTGGGTGTGGGCTGGATCCGTCAGC CCCCAGGAAAGGCCCTGGAGTGGCTTGCACTCATTATTGG

			AATGATGATAAACAGTACAGCCCTTCTCTGAAGAGCAGGCT CACCATCACCAAGGACACCTCCAAAAACCAGGTGGTCCTTA CAATGACCAACATGGACCCTATGGACACAGCCACATATTAC TGTGCACACAACCCTGACTACGGTGACTTCTTTGACTACTGG GGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
193	ATX-P-442	VH – nucleótido	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGAAACC CACACAGACCCTCACGCTGACCTGCACCTTCTCTGGGTCTC ACTCAGCACTAGTGGAGTGGGTGTGGGCTGGATCCGTCAGC CCCCAGGAAAGGCCCTGGAGTGGCTTGCACTCATTTATTGG AATGATGATAAGCGCTACAGCCCATCTCTGAAGAGCAGGCT CACCATCACCAAGGACACCTCCAAAAACCTGGTGGTCCTTA CAATGACCAACATGGACCCTGTGGACACAGCCACATATTAC TGTGCACGTGACTACGGTGACTACTGGTCTTCGATCTCTGG GGCCGTGGCACCCCGGTCACCGTCTCCTCA
194	ATX-P-437	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTISSLQPEDFATYYCQ QSFSTPLTFGGGKLEIK
195	ATX-P-442	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGISSYLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QSFSTPLTFGGGKLEIK
196	ATX-P-437	VH – nucleótido	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAG CATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAA GTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTT GCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTTCAGTACCCCGCTCACT TTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGAAATCAAA
197	ATX-P-442	VH – nucleótido	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGGG CATTAGCAGTTATTTAGCCTGGTATCAGCAAAAACCAGGGA AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAA GTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTT GCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTTCAGTACCCCGCTCACT TTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGAGATCAAA
198	ATX-P-444	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSVYDMHWVRQVSG KGLEWVSGIDPDGDTYYPGSVKGRFTISRENAKNSLYLQMNSL RVGDTAVYYCLRGEESNSEDGFDIWGQGTMTVTVSS
199	ATX-P-445	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHDMHWVRQVTG KGLEWVSGIDPDGDTYYPDSVKGRFTISRENAKNSLYLQMNSL RAGDTAVYYCTRGEASSSEDAFDIWGQGTMTVTVSS
200	ATX-P-446	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSSYDMHWVRQVIG KGLEWVSGIDPDGDTYYPGSVKGRFTISREDAKNSLYLQMNSL RAGDTAVYYCTRGEDNSSSEDAFDIWGQGTMTVTVSS
201	ATX-P-447	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYDMHWVRQTTG KGLEWVSGIDPDGDTYYPGSLKGRFTISRENAKNSLYLQMNSL RAGDTAVYYCTRGEDSSSEDAFDIWGQGTMTVTVSS*
202	ATX-P-427	VH	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFSFDDYGMWVRQVPG KGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMS SLRAEDTALYYCASYSGSFRDAFDIWGQGTMTVTVSS
203	ATX-P-440	VH	EVQLVESGGGVVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMWVRQAPG KGLEWVSTINWNGGNTGYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQM NSLRAEDTALYYCARDEGAAGLGYYFDYWGQGTMTVTVSS
204	ATX-P-424	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVRQAPG KGLEWVSSITSSSYIFYADSLKGRFTISRDNKNSLFLQMNSLR AEDTAVYYCARDNWNWGEAFDIWGQGTMTVTVSS
205	ATX-P-425	VH	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTYSMNWVRQAPG KGLEWVSSITSSSSYMFYADSVKGRFTISRDNKNSLYLQMNS LRAEDTADYYCARDNWNWGEAFDIWGQGTMTVTVSS

206	ATX-P-430	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKDG DY YYY YMDVWGKGTTVTVSS
207	ATX-P-439	VH	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPG KGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCAKVERDMVRGH YYY YMDVWGKGTTVTVSS
208	ATX-P-423	VH	QVQLVESGGGVVQPG RSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPG KGLEWVSHITYDGS DKYYGDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCAKDG YSSGWYFDYWGQGLTLTVSS
209	ATX-P-438	VH	QVQLVESGGGVVQPG RSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPG KGLEWVAIISYDGN NKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRDEDTAVYYCAKERGYSSSSGY YYY YMDVWGKGTTVTVS S
210	ATX-P-448	VH	QVQLVESGGGVVQPG RSLRLSCAASGFPFSSYGMHWVRQAPG KGLEWVAVMSYDGIN GYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQM NSLRAEDTAVYYCARLVYADDAFDIWGQGT TTVTVSS
211	ATX-P-449	VH	QVQLVESGGGVVQPG RSLRLSCAASGFAFSSYGMHWVRQAPG KGLEWVAVISYYGS NKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMN SLRAEDTAVYHCARGITMDVWGKGTT TTVTVSS
212	ATX-P-433	VH	EVQLVESGGGLVQPG RSLRLSCAASGFTFDDFAMHWVRQGP KGLEWVSGIGWNSG SIGYADSVKGRFTISRDN AKNSLYLQMN SLRAEDTALYYCAKAPDYGDY YFDYWGQGLTLTVSS
213	ATX-P-444	VH – nucleótido	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGGAGGCTTGGTACAGC CTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCA CCCTCAGTGTCTACGACATGCACTGGGTCCGCCAAGTTTCA GGAAAAGGTCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTGATCCTGATGG TGACACATACTATCCCGGCTCCGTGAAGGGCCGATTACCA TCTCCAGAGAAAAATGCCAAGAACTCCTTGTATCTTCAAATG AACAGCCTGAGAGTCGGGGACACGGCTGTGTATTATTGTCT AAGAGGGGAGGAAAGCAACTCGTCCGAGGATGGTTTTGAT ATATGGGGACAAGGGACAATGGTCACCGTCTCCTCA
214	ATX-P-445	VH – nucleótido	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCC TGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTAC CTTCAGTAGCCACGACATGCACTGGGTCCGCCAAGTTACAG GAAAAGGTCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTGATCCTGCTGGT GACACATACTATCCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTACCAT CTCTAGAGAAAATGCCAAGAACTCCTTGTATCTTCAAATGA ACAGCCTGAGAGCCGGGGACACGGCTGTGTATTACTGTACA AGAGGAGAGGCTAGTAGTTCGTCCGAGGATGCTTTTGATAT CTGGGGACAAGGGACAATGGTCACTGTCTCCTCA
215	ATX-P-446	VH – nucleótido	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCC TGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTAC CCTCAGTAGCTACGACATGCACTGGGTCCGCCAAGTTATAG GAAAAGGTCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTGATCCTGATGGT GACACATACTATCCAGGCTCCGTGAAGGGCCGATTACCAT CTCCAGAGAAGATGCCAAGAACTCCTTGTATCTTCAAATGA ACAGCCTGAGAGCCGGGGACACGGCTGTGTATTACTGTACA AGAGGAGAGGATAACAGCTCGTCCGAGGATGCTTTTGATAT CTGGGGACAAGGGACAATGGTCACTGTCTCCTCA
216	ATX-P-447	VH – nucleótido	GAGGTCCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCC GGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCA CCATCAGTGACTACGACATGCACTGGGTCCGCCAAACTACA GGAAAAGGTCTAGAATGGGTCTCAGGTATTGATCCTGATGG CGACACATAATTATCCAGGCTCCTTGAAGGGGCGATTACCA TCTCCAGAGAAAAATGCCAAGAATTCTTTGTATCTTCAAATG AACAGTCTGAGAGCCGGGGACACGGCTGTGTATTACTGTAC AAGAGGAGAGGATAGTAGTTTCGTCCGAGGATGCTTTTGATA TCTGGGGACAAGGGACAATGGTCACCGTCTCCTCA
217	ATX-P-427	VH – nucleótido	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCC TGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTCA

			GCTTTGATGATTATGGCATGAGCTGGGTCCGCCAAGTTCCA GGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCTGTTATTAATTGGAATGG TGGTAGTACAGGTTATGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTCA CCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAA ATGAGCAGTCTGAGAGCCGAGGACACGGCCTTGTATTACTG TGCGAGCTATAGTGGGAGCTTCCGTGATGCTTTTGATATCTG GGGACAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
218	ATX-P-440	VH – nucleótido	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTACGGCC TGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTAC CTTTGATGATTATGGCATGAGCTGGGTCCGCCAAGCTCCAG GGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCTACTATTAATTGGAATGGT GGTAACACAGGTTATGCAGACTCTGTGAAGGGCCGATTAC CATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAA TGAACAGTCTGAGAGCCGAGGACACGGCCTTGTATTACTGT GCGAGAGATGAAGGAGCAGCTGGACTTGGATACTACTTTGA CTACTGGGGCCAGGGAACCTGGTCACCGTCTCTTCA
219	ATX-P-424	VH – nucleótido	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCC TGGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATT CACCTTCAGTAGCTATAGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTC CAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTACTAGTAGT AGTTACATATTCTACGCAGACTCATTGAAGGGCCGATTAC CATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTTTCTGCAAA TGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACAGCTGTTTATTACTGT GCGAGAGATTCTAACTGGGGCGAGGCTTTTGATATCTGGGG ACAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
220	ATX-P-425	VH – nucleótido	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCAAGCC TGGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGTTTC ACCTTCAGTACTTATAGCATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCC AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATCCATTACTAGTAGTA GTAGTTACATGTTCTACGCAGACTCAGTGATGGGCCGATTC ACCATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCACTGTACCTACA AATGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACAGCTGATTATTACT GTGCGAGAGATTCTAATTGGGGGGAGGCTTTTGATATCTGG GGACAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCA
221	ATX-P-430	VH – nucleótido	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTACAGCC TGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTAC CTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAG GGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGT GGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCAC CATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAA TGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGT GCGAAAGACGGTGACTACTACTACTACATGAGCGTCTG GGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTCTCTTCA
222	ATX-P-439	VH – nucleótido	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTACAGCC TGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTAC CTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCTCCAG GGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGT GGTAGCACATACTACGCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCAC CATCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAA TGAACAGCCTGAGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGT GCGAAAGTGGAAAGGGATATGGTTCCGGGGCCACTACTACTA CTACATGGACGTCTGGGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTCT CTTCA
223	ATX-P-423	VH – nucleótido	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTAC CTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAG GCAAGGGGCTGGAGTGGGTGTCACATATAACATATGATGGA AGTGATAAATACTATGGAGACTCCGTGAAGGGCCGATTAC CATCTCCAGAGACAATTCCAAGAAACGCTGTATCTGCAAA TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGT

			GCGAAAGATGGGTATAGCAGTGGCTGGTGGTACTTTGACTA CTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
224	ATX-P-438	VH – nucleótido	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCGTGGTCCAGCC TGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTAC CTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTCCGCCAGGCTCCAG GCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCAATTATATCATATGATGGA AATAATAAATACTATGCAGACTCCGTGAAGGGCCGATTAC CATTCTCCAGAGACAATTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAA ATGAACAGCCTGAGAGATGAGGACACGGCTGTTTATTATTG TGCGAAAGAGAGGGGGTATAGCAGCTCGTCCGGCTACTACT ACTACTACATGGACGTCTGGGGCAAAGGGACCACGGTCACC GTCTCCTCA
225	ATX-P-448	VH – nucleótido	CAAGTGCAATTGGTGGAGTCCGGTGGAGGAGTAGTACAGCC GGGAAGGTCACTGAGACTTTCTGCGCTGCTAGTGGATTCC CATTTAGCTCCTACGGGATGCACTGGGTTCGCCAAGCGCCA GGTAAGGGACTGGAATGGGTGGCTGTCATGAGTTACGATGG AATTAACGGCTATTATGCCGATAGCGTCAAAGGCCGGTTCA CGATCTCAAGAGACAACCTAAGAACACGCTCTACTTGCAG ATGAACAGTCTCCGCGCAGAAGATACGGCCGTGTATTACTG TGCGAGATTGGTGTATGCCGATGATGCTTTTGATATCTGGGG ACAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCA
226	ATX-P-449	VH – nucleótido	CAAGTGCAATTGGTGGAGTCCGGTGGAGGAGTAGTACAGCC GGGAAGGTCACTGAGACTTTCTGCGCTGCTAGTGGATTCC CCTTTAGTTCCTACGGCATGCACTGGGTTCGCCAAGCGCCA GGTAAGGGACTGGAATGGGTGGCTGTCATCTCCTACTACGG ATCTAATAAATATTATGCCGATAGCGTCAAAGGCCGGTTCA CGATCTCAAGAGACAACCTAAGAACACGCTCTACTTGCAG ATGAACAGTCTCCGCGCAGAAGATACGGCCGTGTATCACTG TGCGAGAGGGATTACTATGGACGTCTGGGGCAAAGGGACC ACGGTCACCGTCTCCTCA
227	ATX-P-433	VH – nucleótido	GAAGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCC TGGCAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTCTGGATTAC CTTTGATGATTTTGCCATGCACTGGGTCCGGCAAGGTCCAG GGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAGGTATTGGTTGGAATAGT GGTAGCATCGGCTATGCGGACTCTGTGAAGGGCCGATTAC CATCTCCAGAGACAACGCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAA TGAACAGTCTGAGAGCTGAGGACACGGCCTTATATTACTGT GCAAAAGCCCCTGACTACGGTGACTACTTTGACTACTG GGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
228	ATX-P-444	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGNTYLNWFQQ RPGQSPRRLIYKVSNRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISKVEAED VGIIYCMQGTHWPWTFGQGTKVDIK
229	ATX-P-445	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGNTYLNWFQQ RPGQSPRRLIHEVSNRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVIYCMQGTHWPWTFGQGTKVDIK
230	ATX-P-446	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGNTYLNWFQQ RPGQSPRRLIYKVSNRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVIYCMQGTHWPWTFGQGTKVDIK
231	ATX-P-447	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGNTYLNWFQQ RPGQSPRRLIHEVSNRDSGVPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAED VGVIYCMQGTHWPWTFGQGTKVDIK
232	ATX-P-427	VL	AIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGIRNDLGWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC LQDYNYPYTFGQGTRLEIK
233	ATX-P-440	VL	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITTCRASQSISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYATSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQSYSTPITFGQTRLEIK
234	ATX-P-424	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQGIRNDLGWYQQKPGKA PKRLIYAASSLPSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFAIYYCL QHNSYPWTFGQGTRLEIK

235	ATX-P-425	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGIRIDLGWFQKPKGKAP KRLIYAASSLPSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPEDFATYYCL QHNSYPWTFGQGTKVEIK
236	ATX-P-430	VL	EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQKPGQA PRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQYGSSPPTFGGGTKVEIK
237	ATX-P-439	VL	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAWYQQKPGKA PKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYC QQANSFPWTFGQGTKVDIK
238	ATX-P-423	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGIRNDLGWYQQKPGKA PKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFALTISLQPEDFATYYC LQHNSYPLTFGGGTKLEIK
239	ATX-P-438	VL	EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSCRASQSVRSYLAWYQQKPGQ APRLLIIGASTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYC QQGQVIPPTFGQGTKVEIK
240	ATX-P-448	VL	EIVLTQSPATLTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQ QRSNWPLTFGGGTKVEIK
241	ATX-P-449	VL	EIVLTQSPATLTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAP RLLIYDASNRTGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQ QRSNWPLTFGGGTKVEIK
242	ATX-P-433	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISIYLNWYQQKPGTAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFAAYYCQ QSYTTPPLTFGGGTKVEIK
243	ATX-P-444	VH – nucleótido	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCTCACC CTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAG CCTCGTATACAGTGATGGAACACCTACTTGAATTGGTTTCA GCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTTATAAGG TTTCTAACCGGGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGGC AGTGGGTCAGGCACTGATTTCACTGAAAATCAGCAAGGT GGAGGCTGAGGATGTTGGGATTTATTACTGCATGCAAGTAC ACACTGGCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGATA TCAA
244	ATX-P-445	VH – nucleótido	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCTCACC CTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAG CCTCGTATACAGTGATGGAACACCTACTTGAATTGGTTTCA GCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTCATGAGG TTTCTAACCGGGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGGC AGTGGGTCAGGCACTGATTTCACTGAAAATCAGCAGGGT GGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGTAC ACACTGGCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGATA TCAA
245	ATX-P-446	VH – nucleótido	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCTCACC CTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAG CCTCGTATTCAGTGATGGAACACCTACTTGAATTGGTTTCA GCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTTATAAGG TTTCTAACCGGGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGGC AGTGGGTCAGGCACTGATTTCACTGAAAATCAGCAGGGT GGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGGTA CACACTGGCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGAT ATCAA
246	ATX-P-447	VH – nucleótido	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCTCACC CTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTCAAAG CCTCGTATACAGTGATGGAACACCTACTTGAATTGGTTTCA GCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAGGCGCCTAATTCATGAGG TTTCTAACCGGGACTCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGGC AGTGGGTCAGGCACTGATTTCACTGAAAATCAGCAGGGT GGAGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGTAC ACACTGGCCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGATA TCAA

247	ATX-P-427	VH – nucleótido	GCCATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGG CATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTACAAA GTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGCACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTT GCAACTTATTACTGTCTACAAGATTACAATTACCCGTACACT TTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAAA
248	ATX-P-440	VH – nucleótido	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCAGTCAGAG TATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTACATCCAGTTTGCAA GTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTT GCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCGATCAC CTTCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTA AAA
249	ATX-P-424	VH – nucleótido	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGG CATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCCA AGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGAC AGAATTCACCTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATT TTGCAATTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGA CGTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAAATCAAAA
250	ATX-P-425	VH – nucleótido	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCCGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGG CATTAGAAATGATTTAGGCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCTAAGCGCCTCATCTATGCTGCATCCAGTTTGCCAA GTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA GAATTCACCTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTT TGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGAC GTTTCGGCCAAGGGACCAAGGTGGAGATCAAAA
251	ATX-P-430	VH – nucleótido	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAGCAGAAACCTG GCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGGTGCATCCAGCAGG GCCACTGGCATCCCAGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGG GACAGACTTCACCTCTCACCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAG ATTTTGAGTGTATTACTGTCTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTC CCACTTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAAATCAAAA
252	ATX-P-439	VH – nucleótido	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCGAGTCAGGG TATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAA GTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTT GCAACTTACTATTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCGTGGAC GTTTCGGCCAAGGGACCAAAAGTGGATATCAAAA
253	ATX-P-423	VH – nucleótido	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGG CATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAA AGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGAC AGAATTCGCTCTCACAATCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATT TTGCAACTTATTACTGTCTACAGCATAATAGTTACCCCTCTCA CTTTCGGCGGAGGGACCAAGCTGGAGATCAAAA
254	ATX-P-438	VH – nucleótido	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCCGGCACACTGTCTCTTAGC CCTGGCGAAAGAGCCACACTGAGCTGTAGAGCCAGCCAGA GCGTGTCCAGAAGCTACCTGGCTTGGTATCAGCAGAAAGCCC GGACAGGCTCCCAGACTGCTGATCATCGGAGCCTCTACAAG

			AGCCACCGGCATTCCCGATAGATTTCAGCGGCTCTGGCAGCG GCACCGATTTACCCCTGACAATCAGCAGACTGGAACCCGAG GACTTCGCCGTGTACTACTGTCAGCAGGGCCAAGTGATCCC TCCTACCTTTGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAA
255	ATX-P-448	VH – nucleótido	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCC AGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCC ACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATT TTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCGTAGCAACTGGCCTCTCA CTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
256	ATX-P-449	VH – nucleótido	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCC AGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCC ACTGGCATCCCAGCCAGGTTTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATT TTGCAGTTTATTACTGTCAGCAGCGTAGCAACTGGCCTCTCA CTTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA
257	ATX-P-433	VH – nucleótido	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAG CATTAGCATCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA CAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAA GTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTT GCAGCTTACTACTGTCAACAGAGTTACACTACCCGCTCACT TTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
258	ATX-P-435	VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSSYWGWIQPPG KGLEWIGSIYYSGSTYSNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCARQYISGTEYFQYWQGQTLVTVSS
259	ATX-P-436	VH	QLQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSSSSYWGWIQPPG KGLEWIGSIYYSGSTYSNPSLKSRTVISVDTSKNQFSLKLSSVTA ADTAVYYCARQYISGTEYFQYWQGQTLVTVSS
260	ATX-P-434	VH	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSVSSGSYYWSWIRQPP GKLEWIGYIYYSGSTSYNPSLKSRSVISVDTSKNQFSLKLSSV TAADTAVFYCARAKWEGDYFDYWQGQTLVTVSS
261	ATX-P-435	VH – nucleótido	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGGCCCAGGACTGGTGAAG CCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGT TCCATCAGCAGTAGTAGTTCTACTGGGGCTGGATCCGCCC AGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGAGTATCTAT TATAGTGGGAGCACCTACTCCAACCCGTCCCTCAAGAGTCG AGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAATCAGTTCTCCC TGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGACAGTATATAAGTGGAAGTGAATACTTCCA GTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA
262	ATX-P-436	VH – nucleótido	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGGCCCAGGACTGGTGAAG CCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGT TCCATCAGCAGTAGTAGTTCTACTGGGGCTGGATCCGCCC AGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGAGTATCTAT TATAGTGGGAGCACCTACTCCAACCCGTCCCTCAAGAGTCG AGTCACCATATCCGTAGACACGTCCAAGAATCAGTTCTCCC TGAAGCTGAGCTCTGTGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTAT TACTGTGCGAGACAGTATATAAGTGGAAGTGAATACTTCCA GTACTGGGGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCTCCTCA
263	ATX-P-434	VH – nucleótido	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGGCCCAGGACTGGTGAAG CCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCTGGTGGC TCCGTACAGCAGTGGTAGTTACTACTGGAGCTGGATCCGGCA GCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGATTGGGTATATCTATTA CAGTGGGAGCACAGCTACAACCCCTCCCTCAAGAGTCGAG

			TCTCCATATCAGTAGACACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTG AAGCTGAGCTCTGTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTTTAA CTGTGCGAGAGCTAAGTGGGAAGGGGACTACTTTGACTACT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCA
264	ATX-P-435	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRA SVSNYLAWYQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTD FTLTISLLEPEDFAVYYCQQRSNWPSFGQGTRLEIK
265	ATX-P-436	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSYLNWYQKPGKAP KLLIYAASSLQSGVPSRFSFGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQ QSYSTPLTFGGGKVEIK
266	ATX-P-434	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITTCRASQSISSYLNWYQKPGKA PNHLIYAASSLQSGVPSRFSFGSGSGTDFTLTISLHPEDFATYYC QSYSTPPYTFGQGTKEIK
267	ATX-P-435	VH – nucleótido	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTTGTCT CCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCCAGTCAGAG TGTTAGCACTACTTAGCCTGGTACCAACAGAAACCTGGCC AGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGATGCATCCAACAGGGCC ACTGGCATCCCAGCCAGATTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGAC AGACTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGGAGCCTGAAGATT TTGCAGTTTATTACTGTGCAGCAGCGTAGCAACTGGCCCTCCT TCGGCCAAGGGACACGACTGGAGATTAAA
268	ATX-P-436	VH – nucleótido	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAG CATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAA GTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACA GATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTT GCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCGCTCAC TTTCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAAATCAAA
269	ATX-P-434	VH – nucleótido	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCT GTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAG CATTTACAGCTATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCAGGGA AAGCCCCTAATCACCTGGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAA AGTGGGGTCCCATCAAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGAC AGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCACCCTGAAGATTT TGCAACTTACTACTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCCGTA CACTTTTGGCCAGGGGACCAAGGTGGAAATCAAA

[00227] Tabla 10: Anticuerpos anti-ANGPTL7 (secuencias HC IgG1 Fc y LC Kappa)

SEQ ID N.º:	Nombre del anticuerpo:	Descriptor:	SECUENCIAS
270	ATX-P-428	HC variable + hIgG1-Agly-Fc constante	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYGISWVR QAPGQGLEWMGWISAYNGNTNYAQNLRGRVAMTTDT STTTAYMELRSLRSDDTAVYYCARVSLVWFGELPRGFD YWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSQVHTFPAVLQSSGLYSLS SVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
271	ATX-P-443	HC variable + hIgG1-Agly-Fc constante	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYGISWVR QAPGQGLEWMGWIIAYNGNTNYAQLKQGRITMTNTS TNTAYMELRSLRSDDTAVYYCGRDTGFSFDYWQGTL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE

			PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKT HTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVV VDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
272	ATX-P-429	HC variable + hIgG1- Agly-Fc constante	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFSSYGISWVR QAPGGGLEWMGWISAYNGNTNYAQNLGRVAMTTDT STTTAYMELRSLRSDDTAVYYCARVSLVWFGELPRGFD YWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGC LVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SVVTVPSSSLGT QTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKS CDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQY ASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
273	ATX-P-431	HC variable + hIgG1- Agly-Fc constante	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYIHWV RQAPGPGLLEWLWINPNTGATKYAQKFQGRVTMTRDT SISTAYMELSRSLRSDDTAVYYWAREDNGNYGDVFDIWG QGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
274	ATX-P-432	HC variable + hIgG1- Agly-Fc constante	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTDYIHWV RQAPGPGLLEWLWINPNTGATKYAQKFQGRVTMTRDT SISTAYMELSRSLRSDDTAVYYCAREDNGNYGDVFDIWG QGTMTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV VTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHT CPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAK GQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAV EWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
275	ATX-P-428	HC variable + hIgG1- Agly-Fc constante (nucleótido)	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGTTACACCTTTTCCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGC GACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAT GGATCAGCGCTTACAATGGTAACACAACTATGCACA GAACCTCCGGGGCAGAGTCGCCATGACCACAGACAC ATCCACGACCACAGCCTACATGGAGTTGAGGAGCCTG AGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAG TTTCATTAGTATGGTTTGGGGAATTACCCAGGGGTTTT GACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCT CAGCTAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGCC CCGTCCAGCAAATCGACCTCGGAGGGACAGCCGCC TGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTT ACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTG TGCACACGTTTCTGCGCTGCAATCATCGGGCTTG TATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATC

			GCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCAC AAACCTTCAAATACAAAAGTGGATAAACCGGTAGAA CCGAAATCGTGTGATAAACTCACACATGCCCCGCAT GCCCCGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTT CCTGTTCCCCGCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATC AGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCTGGTTGACG TGTCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTA TGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAA CCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTCTG TGAGCGTTCTGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCTTAAC GGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCA CTTCCGGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCA AAGGTCAACCAAGAGAACCCCAAGGTGTATACTCTTCC GCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCC CTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTATCCTAGCGATAT TGCTGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAAT AATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACG GCTCATTTTTTCTGTATAGCAAACCTGACTGTAGATAAA TCACGGTGCGCAGCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCG TTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAA ATCTCTTAGTCTTTACCCGGT
276	ATX-P-443	HC variable + hIgG1- Agly-Fc constante (nucleótido)	CAGGTTACAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGTTACACCTTTACCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGC GACAGGCCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAT GGATCATCGCTTACAATGGTAACACAACTATGCACA GAAGCTCCAGGGCAGAATCACCATGACCACAAACAC ATCCACGAACACAGCCTACATGGAGCTGAGGAGCCTG AGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGGGAGAG ATACGGGGTTTTCTTTTACTACTGGGGCCAGGGAAC CCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAGGGCCT TCTGTATTTCCCTTGCCCCCGTCCAGCAAATCGACCTC GGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGAT TATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTG GGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCCTGCCGT CCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGG TCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTA TATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAAATACAAAA GTGGATAAACGCGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAA ACTCACACATGCCGCCATGCCCGCACCTGATACTGC TTGGTGGTCCCAGCGTGTCTGTTCCCGCCGAAGCCT AAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGA CATGTGTCTGTGGTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGA AGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTA CACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACG CCTCGACCTATCGTGTCTGTGAGCGTTCTGACCGTCCTT CACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCA AGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCCAATCGAGAA AACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCC CAGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGA CTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAAAGG TTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATCGA ACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAACAACGCCACC CGTCCTGGATAGCGACGGCTCATTTTTTCTGTATAGCA AACTGACTGTAGATAAATCACGGTGGCAGCAGGGCA ATGTATTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACAT AATCACTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTACCCG GT

277	ATX-P-429	HC variable + hIgG1- Agly-Fc constante (nucleótido)	CAGGTTTCAGCTGGTGCAGTCTGGAGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGTTACACCTTTTCCAGCTATGGTATCAGCTGGGTGC GACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAT GGATCAGCGCTTACAATGGTAACACAACTATGCACA GAACCTCCGGGGCAGAGTCGCCATGACCACAGACAC ATCCACGACCACAGCCTACATGGAGTTGAGGAGCCTG AGATCTGACGACACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGAG TTTCATTAGTATGGTTTGGGGAATTACCCAGGGGTTTT GACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCT CAGCTAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCC CCGTCCAGCAAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCC TGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTT ACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTG TGCACACGTTTCTGCGCTCCTGCAATCATCGGGCTTG TATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATC GCTGGGCACCTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCAC AAACCTTCAAATACAAAAGTGGATAAACGCGTAGAA CCGAAATCGTGTGATAAACTCACACATGCCCGCCAT GCCCCGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCAGCGTGTT CCTGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATC AGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCTGGTTGACG TGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTA TGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAA CCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTCTG TGAGCGTTCTGACCGTCCTTACCAAGATTGGCTTAAC GGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCA CTTCCGGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCA AAGGTCAACCAAGAGAACCCCAAGGTGTATACTCTTCC GCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCC CTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTATCCTAGCGATAT TGCTGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAAT AATTATAAAACAACGCCACCCGTCTGGATAGCGACG GCTCATTTTTTCTGTATAGCAAACCTGACTGTAGATAAA TCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCG TTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAA ATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
278	ATX-P-431	HC variable + hIgG1- Agly-Fc constante (nucleótido)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGATACACCTTACCGACTACTATATACACTGGGTG CGACAGGCCCTGGGCCAGGGCTTGAGTGGTTGGGCT GGATCAACCCTAACACTGGTGCCACAAAGTATGCACA GAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACAC GTCCATCAGCACAGCCTATATGGAGCTGAGCAGGCTG AGATCTGACGACACGGCCGTATATTATTGGGCGAGAG AAGATAATGGGAACCTACGGGGATGTTTTTGATATCTG GGGACAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCTAGC ACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGCCCCCGTCCAG CAAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGC CTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAA GTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACAC GTTTCCTGCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGATAGCC TCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGC ACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTT CAAATACAAAAGTGGATAAACGCGTAGAACCGAAAT CGTGTGATAAACTCACACATGCCCGCCATGCCCGGC ACCTGAACTGCTTGGTGGTCCAGCGTGTTCTGTTCC CGCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTAC GCCAGAGGTGACATGTGTCTGGTTGACGTGTCCAC GAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATG

			GTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGA GGAGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTCTGTAGCGTT CTGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGC CCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAA CCAAGAGAACCCAGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTC GTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTG TCTGGTTAAAGGTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTG AATGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATA AAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCATT TTTTCTGTATAGCAAAGTACTGTAGATAAATCACGG TGGCAGCAGGGCAATGTATTAGTTGCTCCGTTATGC ATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCT TAGTCTTTCACCCGGT
279	ATX-P-432	HC variable + hIgG1- Agly-Fc constante (nucleótido)	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGA AGCCTGGGGCCTCAGTGAAGGTCTCCTGCAAGGCTTC TGGATACACCTTCACCGACTACTATATACACTGGGTG CGACAGGCCCTGGGCCAGGGCTTGAGTGGTTGGGCT GGATCAACCCTAACACTGGTGCCACAAAGTATGCACA GAAGTTTCAGGGCAGGGTCACCATGACCAGGGACAC GTCCATCAGCACAGCCTATATGGAGCTGAGCAGGCTG AGATCTGACGACACGGCCGTATATTATTGTGCGAGAG AAGATAATGGGAACACGGGGATGTTTTTGATATCTG GGGACAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCTAGC ACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAG CAAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGC CTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAA GTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACAC GTTTCCTGCCGTCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCC TCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGC ACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTT CAAATACAAAAGTGGATAAACCGGTAGAACCAGAAAT CGTGTGATAAACTCACACATGCCCCGCATGCCCGGC ACCTGAAGTCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCC CGCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTAC GCCAGAGGTGACATGTGTCTGTGGTTGACGTGTCCAC GAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATG GTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGA GGAGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTCTGTAGCGTT CTGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGC CCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAA CCAAGAGAACCCAGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTC GTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTG TCTGGTTAAAGGTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTG AATGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATA AAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCATT TTTTCTGTATAGCAAAGTACTGTAGATAAATCACGG TGGCAGCAGGGCAATGTATTAGTTGCTCCGTTATGC ATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCT TAGTCTTTCACCCGGT
280	ATX-P-428	Variable LC + Constante Kappa	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCQQYGSSPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNRGEC
281	ATX-P-443	Variable LC + Constante Kappa	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCQQYGSSLTFGGGTKVDIKRTVAAPSVFIFPPS

			DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNREGC
282	ATX-P-429	Variable LC + Constante Kappa	DIVMTQSPSLPVTGPGEPAISCRSSQSLLHSNRYNYLDW YLQKPGQSPQLLIYLGSNRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLQI SRVEAEDVGVYYCMQTLQTPYTFGQGTKLEIKRTVAAP SVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDN ALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSSTLTLSKADYEKHKV YACEVTHQGLSSPVTKSFNREGC
283	ATX-P-431	Variable LC + Constante Kappa	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCQYGGSSPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNREGC
284	ATX-P-432	Variable LC + Constante Kappa	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSVSSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCQYGGSSPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNREGC
285	ATX-P-428	Variable LC + Constante Kappa (nucleótido)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC AGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACC AGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA TGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCA CCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTA TTACTGTCTAGCAGTATGGTAGCTCACCTCCCACTTTTCG GCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTAG CTGCCCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAG CAGTTAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCT GAATAATTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGG AAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGG AAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATA TTCCTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGAC TATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGC ACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAA CCGCGGTGAGTGT
286	ATX-P-443	Variable LC + Constante Kappa (nucleótido)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC AGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACC AGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA TGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCA CCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTA TTACTGTCTAGCAGTATGGTAGCTCACTCACTTTTCGGCG GAGGGACCAAAGTGGATATCAAACGTACGGTAGCTG CCCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAG TTAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGAA TAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGAAAA GTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAA GTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTC ACTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTAT GAAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCACC AAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAAACCG CGGTGAGTGT
287	ATX-P-429	Variable LC + Constante Kappa (nucleótido)	GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGT CACCCCTGGAGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCT AGTCAGAGCCTCCTGCATAGTAATAGATACAACTATT

			TGGATTGGTACCTGCAGAAGCCAGGGCAGTCTCCACA GCTCCTGATCTATTTGGGTTCTAATCGGGCCTCCGGGG TCCCTGACAGGTTTCAGTGGCAGTGGATCAGGCACAGA TTTTACACTGCAAATCAGCAGAGTGGAGGCTGAGGAT GTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAACCTCTACAACTCC GTACACTTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA CGTACGGTAGCTGCCCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCC GTCTGACGAGCAGTTAAAAATCCGGGACCGCTTCTGTA GTTTGCCTGCTGAATAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAA AGTACAATGGAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGA AATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAG ATTCCACATATTCAGTCCACCTTACACTGAGC AAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTG AGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAA ATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT
288	ATX-P-431	Variable LC + Constante Kappa (nucleótido)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC AGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACC AGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA TGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCA CCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTA TTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTCCCCTTTTCG GCGGAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTAG CTGCCCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAG CAGTTAAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCT GAATAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGG AAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGG AAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATA TTCAGTCAGTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGAC TATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGC ACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAA CCGCGGTGAGTGT
289	ATX-P-432	Variable LC + Constante Kappa (nucleótido)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC AGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACC AGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA TGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCA CCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTA TTACTGTCAGCAGTATGGTAGCTCACCTCCCCTTTTCG GCGGAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTAG CTGCCCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAG CAGTTAAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCT GAATAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGG AAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGG AAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATA TTCAGTCAGTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGAC TATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGC ACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAA CCGCGGTGAGTGT
290	ATX-P-437	HC variable + hIgG1- Agly-Fc constante	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGVGVGWIR QPPGKALEWLALIYWDDKQYSPSLKSRLTITKDTSKNQ VVLMTNMDPMDTATYYCAHNPDYGDFFDYWGQGL VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSVVTVPS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHCTPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI

			SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
291	ATX-P-442	HC variable + hIgG1- Agly-FC constante	QITLKESGPTLVKPTQTLTLTCTFSGFSLSTSGVGVGWIR QPPGKALEWLALIYWNDDKRYSPSLKSRLTITKDTSKNL VVLMTNMDPVDATATYYCARDYGDYWFDFLWGRGTP VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKHTHTCPPCP APPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLT VLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE PQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
292	ATX-P-437	HC variable + hIgG1- Agly-Fc constante (nucleótido)	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGA AACCCACACAGACCCTCACGTTGACCTGCACCTTCTCT GGTTCTCACTCAGCACTAGTGGCGTGGGTGTGGGC GGATCCGTCAGCCCCCAGGAAAGGCCCTGGAGTGGCT TGCACTCATTTATTGGAATGATGATAAACAGTACAGC CCTTCTCTGAAGAGCAGGCTCACCATCACCAAGGACA CCTCCAAAAACCAGGTGGTCCTTACAATGACCAACAT GGACCCTATGGACACAGCCACATATTACTGTGCACAC AACCTGACTACGGTGACTTCTTTGACTACTGGGGCC AGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAA AGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAAT CGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTGTGCTTGT GAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGG AACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTC CTGCCGTCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGC TCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCA GACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAAAT ACAAAAGTGGATAAACCGGTAGAACCGAAATCGTGT GATAAACTCACACATGCCCCGCATGCCCCGCACCTG AACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCG AAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAG AGGTGACATGTGTGCTGGTTGACGTGTCCACGAAGA TCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGGTGT GAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAG CAGTACGCCTCGACCTATCGTGTGCTGAGCGTTCTGA CCGTCCTTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAATA TAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCCA ATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAA GAGAACCCCAAGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTCGTGA GGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTG GTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATG GGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAAC AACGCCACCCGTCTGGATAGCGACGGCTCATTTTTTC TGTATAGCAAACCTGACTGTAGATAAATCACGGTGGCA GCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAA GCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCTTAGTC TTTACCCCGGT
293	ATX-P-442	HC variable + hIgG1- Agly-FC constante (nucleótido)	CAGATCACCTTGAAGGAGTCTGGTCCTACGCTGGTGA AACCCACACAGACCCTCACGCTGACCTGCACCTTCTC TGGGTTCTCACTCAGCACTAGTGGAGTGGGTGTGGGC TGGATCCGTCAGCCCCCAGGAAAGGCCCTGGAGTGGC TTGCACTCATTTATTGGAATGATGATAAGCGCTACAG CCCATCTCTGAAGAGCAGGCTCACCATCACCAAGGAC ACCTCCAAAAACCTGGTGGTCCTTACAATGACCAACA TGGACCCTGTGGACACAGCCACATATTACTGTGCACG

			TGACTACGGTGACTACTGGTTCTTCGATCTCTGGGGCC GTGGCACCCCGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAA AGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAAT CGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGT GAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGG AACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTC CTGCCGTCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGC TCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCA GACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAAAT ACAAAAGTGGATAAACGCGTAGAACCGAAATCGTGT GATAAACTCACACATGCCCCGCCATGCCCGGCACCTG AACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCG AAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAG AGGTGACATGTGTGCGTGGTTGACGTGTCCCACGAAGA TCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGGTGT GAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAG CAGTACGCCCTCGACCTATCGTGTGCGTGAGCGTTCTGA CCGTCTTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAATA TAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCCA ATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAA GAGAACCCCAAGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTCGTGA GGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTG GTTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATG GGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAAC AACGCCACCCGTCTGGATAGCGACGGCTCATTTTTTC TGTATAGCAAACCTGACTGTAGATAAATCACGGTGGCA GCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAA GCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCTTAGTC TTTCACCCGGT
294	ATX-P-437	Variable LC + Constante Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFILTISSLQPE DFATYYCQQSFSTPLTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQLSSPVTKSFNRGEC
295	ATX-P-442	Variable LC + Constante Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTVITCRASQGISSYLAWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPE EDFATYYCQQSFSTPLTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQLSSPVTKSFNRGEC
296	ATX-P-437	Variable LC + Constante Kappa (nucleótido)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA AGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGC TGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTT AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTTATTCTCACCA TCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTA CTGTCAACAGAGTTTCACTACCCCGCTCACTTTCCGGCG GAGGGACCAAGCTGGAATCAAACGTACGGTAGCTG CCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAG TTAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGAA TAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGAAA GTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAA GTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTC ACTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTAT GAAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCACC AAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAAACCG CGGTGAGTGT

297	ATX-P-442	Variable LC + Constante Kappa (nucleótido)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCC AGTCAGGGCATTAGCAGTTATTTAGCCTGGTATCAGC AAAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGC TGCATCCAGTTTGCAGAGTGGGGTCCCATCAAGGTTT AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA TCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTA CTGTCAACAGAGTTTCACTACCCCGCTCACTTTTCGGCG GAGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGTACGGTAGCTG CCCTTTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAG TTAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGAA TAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAA GTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAA GTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTC ACTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTAT GAAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCACC AAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAAACCG CGGTGAGTGT
298	ATX-P-444	HC variable + hIgG1- Agly-FC constante	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSVYDMHWVR QVSGKGLEWVSGIDPDGDTYYPGSVKGRFTISRENAKNS LYLQMNSLRVGDTAVYYCLRGEESNSSEDFDIWGQGT MVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQ TYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
299	ATX-P-445	HC variable + hIgG1- Agly-FC constante	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSHDMHWVR QVTGKGLEWVSGIDPAGDTYYPDSVKGRFTISRENAKN SLYLQMNSLRAGDTAVYYCTRGEASSSEDAFDIWGQG TMVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP PSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ PREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQ GNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
300	ATX-P-446	HC variable + hIgG1- Agly-FC constante	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTLSYDMHWVR QVIGKGLEWVSGIDPDGDTYYPGSVKGRFTISREDAKNS LYLQMNSLRAGDTAVYYCTRGEDNSSSEDAFDIWGQGT MVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQ REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
301	ATX-P-447	HC variable + hIgG1- Agly-FC constante	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTISDYDMHWVR QTTGKGLEWVSGIDPDGDTYYPGSLKGRFTISRENAKNS LYLQMNSLRAGDTAVYYCTRGEDSSSEDAFDIWGQGT MVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPP

			CPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSV LTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
302	ATX-P-427	HC variable + hIgG1- Agly-FC constante	EVQLVESGGGVVVRPGGSLRLSCAASGFSFDDYGMSWVR QVPGKGLEWVSGINWNGGSTGYADSVKGRFTISRDN NSLYLQMSSLRAEDTALYYCASYSGRDAFDIWGQGT MVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYF PEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
303	ATX-P-440	HC variable + hIgG1- Agly-FC constante	EVQLVESGGGVVVRPGGSLRLSCAASGFTFDDYGMSWVR QAPGKGLEWVSTINWNGGNTGYADSVKGRFTISRDN NSLYLQMNSLRAEDTALYYCARDEGAAGLGYYFDYWG QGTLTVTSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVK DYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSV TVPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT CVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYA STYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD KSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
304	ATX-P-424	HC variable + hIgG1- Agly-FC constante	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSSYSMNWVR QAPGKGLEWVSSITSSSYIFYADSLKGRFTISRDN FLQMNSLRAEDTAVYYCARD SNWGEAFDIWGQGTMTV VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSL GTQTYICNVN HK PSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
305	ATX-P-425	HC variable + hIgG1- Agly-FC constante	EVQLVESGGGLVKPGGSLRLSCAASGFTFSTYSMNWVR QAPGKGLEWVSSITSSSYMFYADSVMGRTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTADYYCARD SNWGEAFDIWGQGTMT VTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPE PVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDK THTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPG
306	ATX-P-430	HC variable + hIgG1- Agly-FC constante	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVR QAPGKGLEWVSAISGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDG DYYYYYYMDVWGKG TTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTV PSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCP

			PCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
307	ATX-P-439	HC variable + hIgG1-Agly-FC constante	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGKGLEWVSAISGGSTYYADSVKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVERDMVRGHYYYYMDVWGKGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
308	ATX-P-423	HC variable + hIgG1-Agly-FC constante	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVSHITYDGSCKYYGDSVKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKDGYSYGWYFDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
309	ATX-P-438	HC variable + hIgG1-Agly-FC constante	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAIISYDGNNKYYADSVKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRDEDTAVYYCAKERGYSSSSGYYYYYMDVWGKGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
310	ATX-P-448	HC variable + hIgG1-Agly-FC constante	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFPFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVMSYDGINGYYADSVKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYYCARLVYADDAFDIWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
311	ATX-P-449	HC variable + hIgG1-Agly-FC constante	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFAFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAVISYYGSNKYYADSVKGRFTISRDNSTLYLQMNSLRAEDTAVYHCARGITMDVWGKGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS

			LGTQTYICNVNHHK PSNTKVDKRVEPKSCDKTH TCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVV DVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYR VVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
312	ATX-P-433	HC variable + hIgG1- Agly-FC constante	EVQLVESGGGLVQPGRSLRLSCAASGFTFDDFAMHWVR QGPVGKLEWVSGIGWNSGSIYADSVKGRFTISRDNAL NSLYLQMNSLRAEDTALYYCAKAPDYGDYFYFDYWGQ GTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKD YFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVT VPSSSLGTQTYICNVNHHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTC PPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDV SHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVE WESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
313	ATX-P-444	HC variable + hIgG1- Agly-FC constante (nucleótido)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCGGGGGAGGCTTGCTA CAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCT CTGGATTACCCCTCAGTGTCTACGACATGCACTGGGT CCGCCAAGTTTCAGGAAAAGGTCTGGAGTGGGTCTCA GGTATTGATCCTGATGGTGACACATACTATCCCGGCT CCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGAAAATGC CAAGAACTCCTTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGA GTCGGGGACACGGCTGTGTATTATTGTCTAAGAGGGG AGGAAAGCAACTCGTCCGAGGATGGTTTTGATATATG GGGACAAGGGACAATGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGC ACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGCCCCCGTCCAG CAAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTCG CTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAA GTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACAC GTTTCCTGCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCC TCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGC ACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTT CAAATACAAAAGTGGATAAACGCGTAGAACCGAAAT CGTGTGATAAACTCACACATGCCCCGCCATGCCCGGC ACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTC CGCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTAC GCCAGAGGTGACATGTGTCTGTGGTTGACGTGTCCCAC GAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATG GTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGA GGAGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTCTGTGAGCGTT CTGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGC CCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAA CCAAGAGAACCCAGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTC GTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTG TCTGGTTAAAGTTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTG AATGGGAATCGAACGGTCAGCCGAGAAATAATTATA AAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCATT TTTTCTGTATAGCAAACCTGACTGTAGATAAATCACGG TGGCAGCAGGGCAATGTATTAGTTGCTCCGTTATGC ATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCT TAGTCTTTACCCGGT
314	ATX-P-445	HC variable + hIgG1- Agly-FC constante (nucleótido)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGCTAC AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTACCTTCAGTAGCCACGACATGCACTGGGTC CGCCAAGTTACAGGAAAAGGTCTGGAGTGGGTCTCAG

			GTATTGATCCTGCTGGTGACACATACTATCCAGACTCC GTGAAGGGCCGATTACCATCTCTAGAGAAAATGCCA AGAACTCCTTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGC CGGGGACACGGCTGTGTATTACTGTACAAGAGGAGAG GCTAGTAGTTCGTCCGAGGATGCTTTTGATATCTGGG GACAAGGGACAATGGTCACTGTCTCCTCAGCTAGCAC TAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCA AATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCT TGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTT GGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTT TCCTGCCGTCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCA GCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACT CAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAA ATACAAAAGTGGATAAACGCGTAGAACCGAAATCGT GTGATAAACTCACACATGCCCCGCATGCCCGGCACC TGAACGTCTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGC CGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCC AGAGGTGACATGTGTCTGTGGTTGACGTGTCCACGAA GATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGGTG TAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGA GCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTCTGTGAGCGTTCTG ACCGTCCTTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAAT ATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCC AATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCA AGAGAACCCCAAGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTCGTG AGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCT GGTTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAAT GGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAA CAACGCCACCCGTCTGGATAGCGACGGCTCATTTTTT CTGTATAGCAAACCTGACTGTAGATAAATCACGGTGGC AGCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTATGCATGA AGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCTTAGT CTTTCACCCGGT
315	ATX-P-446	HC variable + hIgG1- Agly-FC constante (nucleótido)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAC AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTACCCCTCAGTAGCTACGACATGCACTGGGTC CGCCAAGTTATAGGAAAAGGTCTGGAGTGGGTCTCAG GTATTGATCCTGATGGTGACACATACTATCCAGGCTC CGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGAAGATGCC AAGAACTCCTTGTATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAG CCGGGGACACGGCTGTGTATTACTGTACAAGAGGAGA GGATAACAGCTCGTCCGAGGATGCTTTTGATATCTGG GGACAAGGGACAATGGTCACTGTCTCCTCAGCTAGCA CTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGC AAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCC TTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGT TGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGT TTCCTGCCGTCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTC AGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCA CTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTC AAATACAAAAGTGGATAAACGCGTAGAACCGAAATC GTGTGATAAACTCACACATGCCCCGCATGCCCGGCA CCTGAACGTCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCT GCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACG CCAGAGGTGACATGTGTCTGTGGTTGACGTGTCCACG AAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGG TGTAAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAG GAGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTCTGTGAGCGTTC TGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGA ATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCC

			CCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAAC CAAGAGAACCCCAGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTCGT GAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTC TGGTTAAAGGTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAA TGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAA ACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCATTTT TTCTGTATAGCAAACCTGACTGTAGATAAATCACGGTG GCAGCAGGGCAATGTATTTCAGTTGCTCCGTTATGCAT GAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCTTA GTCTTTCACCCGGT
316	ATX-P-447	HC variable + hIgG1- Agly-FC constante (nucleótido)	GAGGTCCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAC AGCCGGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTACCATCAGTGAAGTACGACATGCACTGGGTC CGCCAACTACAGGAAAAGGTCTAGAATGGGTCTCAG GTATTGATCCTGATGGCGACACATATTATCCAGGCTC CTTGAAGGGGCGATTACCATCTCCAGAGAAAATGCC AGAATTCTTTGTATCTTCAAATGAACAGTCTGAGAG CCGGGGACACGGCTGTGTATTACTGTACAAGAGGAGA GGATAGTAGTTCGTCCGAGGATGCTTTTGATATCTGG GGACAAGGGACAATGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCA CTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGC AAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCC TTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGT TGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGT TTCCTGCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTC AGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCA CTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACACAAACCTTC AAATACAAAAGTGGATAAACGCGTAGAACCGAAATC GTGTGATAAACTCACACATGCCCGCCATGCCCGGCA CCTGAAGTCTGGTGGTCCCAGCGTGTTCTCTGTCCC GCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACG CCAGAGGTGACATGTGTCTGTGGTTGACGTGTCCCACG AAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGG TGTAAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAG GAGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTCTGTGAGCGTTC TGACCGTCTTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGA ATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCC CCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAAC CAAGAGAACCCCAGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTCGT GAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTC TGGTTAAAGGTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAA TGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAA ACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCATTTT TTCTGTATAGCAAACCTGACTGTAGATAAATCACGGTG GCAGCAGGGCAATGTATTTCAGTTGCTCCGTTATGCAT GAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCTTA GTCTTTCACCCGGT
317	ATX-P-427	HC variable + hIgG1- Agly-FC constante (nucleótido)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTAC GGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTACGCTTTGATGATTATGGCATGAGCTGGGTC CGCCAAGTTCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCTG GTATTAATTGGAATGGTGGTAGTACAGGTTATGCAGA CTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAC GCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGAGCAGTCTGA GAGCCGAGGACACGGCCTTGTATTACTGTGCGAGCTA TAGTGGGAGCTTCCGTGATGCTTTTGATATCTGGGGA CAAGGGACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCTAGCACTA AAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAA TCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTG TGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTG

			GAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTT CCTGCCGTCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAG CTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTC AGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAAA TACAAAAGTGGATAAACGCGTAGAACCGAAATCGTGT GATAAAACTCACACATGCCCGCCATGCCCGGCACCTG AACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCG AAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAG AGGTGACATGTGTGCTGGTTGACGTGTCCCACGAAGA TCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGGTGT GAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAG CAGTACGCCTCGACCTATCGTGTGCTGAGCGTTCTGA CCGTCCTTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAATA TAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCCA ATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAA GAGAACCCCAAGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTCGTG GGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTG GTTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATG GGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAAC AACGCCACCCGCTCCTGGATAGCGACGGCTCATTTTTTC TGTATAGCAAACCTGACTGTAGATAAATCACGGTGGCA GCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAA GCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCTTAGTC TTTACCCCGGT
318	ATX-P-440	HC variable + hIgG1- Agly-FC constante (nucleótido)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGTGTGGTAC GGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTACCTTTGATGATTATGGCATGAGCTGGGTCC GCCAAGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCTAC TATTAATTGGAATGGTGGTAACACAGGTTATGCAGAC TCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAACG CCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGAG AGCCGAGGACACGGCCTTGTATTACTGTGCGAGAGAT GAAGGAGCAGCTGGACTTGGATACTACTTTGACTACT GGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAG CACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCA GCAAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTG CCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAA GTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACAC GTTTCCTGCCGTCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCC TCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGTGGGC ACTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTT CAAATACAAAAGTGGATAAACGCGTAGAACCGAAAT CGTGTGATAAAACTCACACATGCCCGCCATGCCCGGC ACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCC CGCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTAC GCCAGAGGTGACATGTGTGCTGGTTGACGTGTCCCAC GAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATG GTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGA GGAGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTGCTGAGCGTT CTGACCGTCCTTACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAG AATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGC CCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAA CCAAGAGAACCCAGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTC GTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTG TCTGGTTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTG AATGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATA AAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCATT TTTTCTGTATAGCAAACCTGACTGTAGATAAATCACGG TGGCAGCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTATGC

			ATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCT TAGTCTTTCACCCGGT
319	ATX-P-424	HC variable + hIgG1- Agly-FC constante (nucleótido)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCA AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTACCTTCAGTAGCTATAGCATGAACTGGGTC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCAT CCATTACTAGTAGTAGTTACATATTCTACGCAGACTCA TTGAAGGGCCGATTACCCATCTCCAGAGACAACGCCA AGAACTCACTGTTTCTGCAAATGAACAGCCTGAGAGC CGAGGACACAGCTGTTTATTACTGTGCGAGAGATTCT AACTGGGGCGAGGCTTTTGATATCTGGGGACAAGGGA CAATGGTCACCGTCTCTTCAGCTAGCACTAAAGGGCC TTCTGTATTTCCCTTGCCCCGTCAGCAAATCGACCT CGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGA TTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGT GGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCG TCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTG GTCAGTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGT ATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAAATACAAA AGTGGATAAACCGCTAGAACCGAAATCGTGTGATAA AACTCACACATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAACTG CTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAAGCC TAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTG ACATGTGTCTGTTGACGTGTCCACGAAGATCCCG AAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGT ACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTAC GCCTCGACCTATCGTGTCTGAGCGTTCTGACCGTCTCT TCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGC AAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCCAATCGAGA AAACCATTTCGAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAAC CCCAGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATG ACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAAAG GTTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATCG AACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAACAACGCCA CCCGTCTGGATAGCGACGGCTCATTTTTTCTGTATAG CAAAGTACTGTAGATAAATCACGGTGGCAGCAGGGC AATGTATTAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACA TAATCACTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCCG GT
320	ATX-P-425	HC variable + hIgG1- Agly-FC constante (nucleótido)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCCTGGTCA AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGTTTACCTTCAGTACTTATAGCATGAACTGGGTCC GCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCATC CATTACTAGTAGTAGTAGTTACATGTTCTACGCAGACT CAGTGATGGGCCGATTACCCATCTCCAGAGACAACGC CAAGAACTCACTGTACCTACAAATGAACAGCCTGAGA GCCGAGGACACAGCTGATTATTACTGTGCGAGAGATT CTAATTGGGGGGAGGCTTTTGATATCTGGGGACAAGG GACAATGGTCACCGTCTCTTCAGCTAGCACTAAAGGG CCTTCTGTATTTCCCTTGCCCCGTCAGCAAATCGAC CTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAA GATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAACA GTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGC CGTCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTG TGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGAC GTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAAATACA AAAGTGGATAAACCGCTAGAACCGAAATCGTGTGAT AAAGTCACTACACATGCCCGCCATGCCCGGCACCTGAAC TGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAAG CCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGG

			TGACATGTGTCGTGGTTGACGTGTCCCACGAAGATCC CGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGGTGTAGAG GTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGT ACGCCTCGACCTATCGTGTCTGTGAGCGTTCTGACCGTC CTTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGT GCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCCAATCGA GAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGA ACCCCAGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAA ATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTA AAGGTTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGA ATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAACAAC GCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCATTTTTTCTGT ATAGCAAACCTGACTGTAGATAAATCACGGTGGCAGCA GGGCAATGTATTGCTGCTCCGTTATGCATGAAGCG TTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTC ACCCGGT
321	ATX-P-430	HC variable + hIgG1- Agly-FC constante (nucleótido)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAC AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCA GCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAG ACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAA TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAG ACGGTGACTACTACTACTACTACATGGACGTCTGGGG CAAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACT AAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAA ATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTT GTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTT GGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTT TCCTGCCGTCTCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCA GCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACT CAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAA ATACAAAAGTGGATAAACGCGTAGAACCGAAATCGT GTGATAAACTCACACATGCCCCGCATGCCCGGCACC TGAAGTCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGC CGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCC AGAGGTGACATGTGTCGTGGTTGACGTGTCCCACGAA GATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGGTG TAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGA GCAGTACGCCCTCGACCTATCGTGTCTGAGCGTTCTG ACCGTCTTTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAAT ATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCC AATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCA AGAGAACCCCAGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTCGTG AGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCT GGTTAAAGTTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAAT GGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAA CAACGCCACCCGTCTGGATAGCGACGGCTCATTTTTT CTGTATAGCAAACCTGACTGTAGATAAATCACGGTGGC AGCAGGGCAATGTATTGCTGCTCCGTTATGCATGA AGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCTTAGT CTTTCACCCGGT
322	ATX-P-439	HC variable + hIgG1- Agly-FC constante (nucleótido)	GAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAC AGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTC CGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCTCA GCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTACGCAG ACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCAGAGACAA TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAG ACGGTGACTACTACTACTACTACATGGACGTCTGGGG CAAAGGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACT AAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAA ATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTT GTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTT GGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTT TCCTGCCGTCTCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCA GCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACT CAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAA ATACAAAAGTGGATAAACGCGTAGAACCGAAATCGT GTGATAAACTCACACATGCCCCGCATGCCCGGCACC TGAAGTCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGC CGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCC AGAGGTGACATGTGTCGTGGTTGACGTGTCCCACGAA GATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGGTG TAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGA GCAGTACGCCCTCGACCTATCGTGTCTGAGCGTTCTG ACCGTCTTTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAAT ATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCC AATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCA AGAGAACCCCAGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTCGTG AGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCT GGTTAAAGTTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAAT GGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAA CAACGCCACCCGTCTGGATAGCGACGGCTCATTTTTT CTGTATAGCAAACCTGACTGTAGATAAATCACGGTGGC AGCAGGGCAATGTATTGCTGCTCCGTTATGCATGA AGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCTTAGT CTTTCACCCGGT

			AGAGCCGAGGACACGGCCGTATATTACTGTGCGAAAG TGGAAGGGATATGGTTCGGGGCCACTACTACTACTA CATGGACGTCTGGGGCAAAGGGACCACGGTCACCGTC TCTTCAGCTAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTT GGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGGGAGGGACAGCC GCCCTGGGTTCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCC AGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACAAAGT GGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCTGCAATCATCGG GCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGT TCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGTGA ACCACAAACCTTCAAATACAAAAGTGGATAAACGCGT AGAACCGAAATCGTGTGATAAACTCACACATGCCCG CCATGCCCCGGCACCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCG TGTTCCTGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATG ATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCTGTGGTTG ACGTGTCCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTG GTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAAGACT AAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACCTATCGTG TCGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCTT AACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAA GCACTTCCGGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGG CCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCCAGGTGTATACTCT TCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATCAAGTA TCCCTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTTATCCTAGCGA TATTGCTGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAG AATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCG ACGGCTCATTTTTTCTGTATAGCAAACCTGACTGTAGAT AAATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTATTCAAGTTGCT CCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTACACGCA GAAATCTCTTAGTCTTTACCCGGT
323	ATX-P-423	HC variable + hIgG1- Agly-FC constante (nucleótido)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCGTGGTCC AGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTG CGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGTAC ATATAACATATGATGGAAGTGATAAATACTATGGAGA CTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAT TCCAAGAATACGCTGTATCTGCAAAATGAACAGCCTGA GAGCTGAGGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAAAGA TGGGTATAGCAGTGGCTGGTGGTACTTTGACTACTGG GGCCAGGGAACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCA CTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGC AAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTGGCC TTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGT TGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGT TTCCTGCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTC AGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCA CTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTC AAATACAAAAGTGGATAAACGCGTAGAACCGAAATC GTGTGATAAACTCACACATGCCCGCCATGCCCGGCA CCTGAACCTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTCCC GCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACG CCAGAGGTGACATGTGTCTGTGGTTGACGTGTCCACG AAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGG TGTAAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAG GAGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTCTGTGAGCGTTC TGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGA ATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCC CCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAAC CAAGAGAACCCCAGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTCGT GAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTC

			TGGTTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAA TGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAA ACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCATTTT TTCTGTATAGCAAAGTACTGTAGATAAATCACGGTG GCAGCAGGGCAATGTATTAGTTGCTCCGTTATGCAT GAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCTTA GTCTTTCACCCGGT
324	ATX-P-438	HC variable + hIgG1- Agly-FC constante (nucleótido)	CAGGTGCAGCTGGTGGAGTCCGGGGGAGGCGTGGTCC AGCCTGGGAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTACCTTCAGTAGCTATGGCATGCACTGGGTG CGCCAGGCTCCAGGCAAGGGGCTGGAGTGGGTGGCA ATTATATCATATGATGGAAATAATAAATACTATGCAG ACTCCGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAA TTCCAAGAACACGCTGTATCTGCAAATGAACAGCCTG AGAGATGAGGACACGGCTGTTTATTATTGTGCGAAAG AGAGGGGGTATAGCAGCTCGTCCGGCTACTACTACTA CTACATGGACGTCTGGGGCAAAGGGACCACGGTCACC GTCTCCTCAGCTAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTTC CTTGCCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGGGAGGGACA GCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCTGA GCCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGACA AGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCCTGCAATCATC GGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCCCAA GTTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAATGT GAACCACAAACCTTCAAATACAAAAGTGGATAAACG CGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAACTCACACATGC CCGCCATGCCCGGCACCTGAAGTCTTGGTGGTCCCA GCGTGTTCTGTTCGCCCGGAAGCCTAAAGATACTCT AATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCTGT GTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTTCA ATTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCTAA GACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACCTAT CGTGTCGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTCACCAAGATTG GCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGCAA TAAAGCACTTCGGGCCCCAATCGAGAAAACCATTTCC AAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGGTGTAT ACTCTTCCGCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAATC AAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTTATCCT AGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATCGAACGGTCAGC CGGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGCTCTGGA TAGCGACGGCTCATTTTTTCTGTATAGCAAAGTACTG TAGATAAATCACGGTGGCAGCAGGGCAATGTATTAG TTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACTACA CGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
325	ATX-P-448	HC variable + hIgG1- Agly-FC constante (nucleótido)	CAAGTGCAATTGGTGGAGTCCGGTGGAGGAGTAGTAC AGCCGGGAAGGTCACTGAGACTTTCCTGCGCTGCTAG TGGATTCCCATTTAGCTCCTACGGGATGCACTGGGTTC GCCAAGCGCCAGGTAAGGGACTGGAATGGGTGGCTG TCATGAGTTACGATGGAATTAACGGCTATTATGCCGA TAGCGTCAAAGGCCGGTTCACGATCTCAAGAGACAAC TCTAAGAACACGCTCTACTTGCAGATGAACAGTCTCC GCGCAGAAGATACGGCCGTGTATTACTGTGCGAGATT GGTGTATGCCGATGATGCTTTTGATATCTGGGGACAA GGGACCACGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAG GGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCG ACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGA AAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAA CAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTTCCT GCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTC TGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACTCAG

			ACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAAATA CAAAAGTGGATAAACGCGTAGAACCGAAATCGTGTG ATAAACTCACACATGCCCCCATGCCCGGCACCTGA ACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGA AGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAGA GGTGACATGTGTCTGTGGTTGACGTGTCCACGAAGAT CCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGGTGTAG AGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAGC AGTACGCCTCGACCTATCGTGTCTGTGAGCGTTCTGAC CGTCCTTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAATAT AAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCCAA TCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCAAG AGAACCCAGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTCGTGAG GAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTGG TTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATGG GAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAAG ACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCATTTTTCT GTATAGCAAACACTGACTGTAGATAAATCAGGTGGCAG CAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAAG CGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCTTAGTCTT TCACCCGGT
326	ATX-P-449	HC variable + hIgG1- Agly-FC constante (nucleótido)	CAAGTGCAATTGGTGGAGTCCGGTGGAGGAGTAGTAC AGCCGGAAGGTCAGTACTGAGACTTTCCTGCGCTGCTAG TGGATTGCGCTTTAGTTCCTACGGCATGCACTGGGTTC GCCAAGCGCCAGGTAAGGGACTGGAATGGGTGGCTG TCATCTCCTACTACGGATCTAATAAATATTATGCCGAT AGCGTCAAAGGCCGGTTCACGATCTCAAGAGACAAC CTAAGAACACGCTCTACTTGCAGATGAACAGTCTCCG CGCAGAAGATACGGCCGTGTATCACTGTGCGAGAGGG ATTACTATGGACGTCTGGGGCAAAGGGACCACGGTCA CCGTCTCCTCAGCTAGCACTAAAGGGCCTTCTGTATTT CCCTTGGCCCCGTCCAGCAAATCGACCTCGGGAGGGA CAGCCGCCCTGGGTTGCCTTGTGAAAGATTATTTCCCT GAGCCAGTTACCGTAAGTTGGAACAGTGGGGCGCTGA CAAGTGGTGTGCACACGTTTCCTGCCGTCTGCAATC ATCGGGCTTGTATAGCCTCAGCTCTGTGGTCACTGTCC CAAGTTCATCGCTGGGCACTCAGACGTATATTTGCAA TGTGAACCACAAACCTTCAAATACAAAAGTGGATAAA CGCGTAGAACCGAAATCGTGTGATAAACTCACACAT GCCCCCATGCCCCGACCTGAACGTCTTGGTGGTCC CAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCGAAGCCTAAAGATACT CTAATGATCAGCCGTACGCCAGAGGTGACATGTGTCTG TGGTTGACGTGTCCACGAAGATCCCGAAGTTAAGTT CAATTGGTATGTTGATGGTGTAGAGGTACACAATGCT AAGACTAAACCTCGCGAGGAGCAGTACGCCTCGACCT ATCGTGTCTGTGAGCGTTCTGACCGTCCTTCACCAAGAT TGGCTTAACGGCAAAGAATATAAGTGCAAGGTAAGC AATAAAGCACTTCCGGCCCCAATCGAGAAAACCATTT CCAAGGCCAAAGGTCAACCAAGAGAACCCAGGTGT ATACTCTTCCGCCTTCTCGTGAGGAAATGACTAAAAA TCAAGTATCCCTTACGTGTCTGGTTAAAGGTTTTTATC CTAGCGATATTGCTGTTGAATGGGAATCGAACGGTCA GCCGGAGAATAATTATAAAACAACGCCACCCGTCCTG GATAGCGACGGCTCATTTTTTCTGTATAGCAAACCTGA CTGTAGATAAATCAGGTGGCAGCAGGGCAATGTATT CAGTTGCTCCGTTATGCATGAAGCGTTACATAATCACT ACACGCAGAAATCTCTTAGTCTTTCACCCGGT
327	ATX-P-433	HC variable + hIgG1- Agly-FC constante (nucleótido)	GAAGTGACAGCTGGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTAC AGCCTGGCAGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGCCTC TGGATTACCTTTGATGATTTTGCCATGCACTGGGTCC

			GGCAAGGTCCAGGGAAGGGCCTGGAGTGGGTCTCAG GTATTGGTTGGAATAGTGGTAGCATCGGCTATGCGGA CTCTGTGAAGGGCCGATTACCATCTCCAGAGACAAC GCCAAGAACTCCCTGTATCTGCAAATGAACAGTCTGA GAGCTGAGGACACGGCCTTATATTACTGTGCAAAAGC CCCTGACTACGGTGACTACTACTTTGACTACTGGGGC CAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACTA AAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAAA TCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTTG TGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTTG GAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTTT CCTGCCGTCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCAG CTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGTGGGCACTC AGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAAA TACAAAAGTGGATAAACGCGTAGAACCGAAATCGTGT GATAAACTCACACATGCCCGCCATGCCCGGCACCTG AACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCTGTTCCCGCCG AAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCCAG AGGTGACATGTGTCTGGTTGACGTGTCCACGAAGA TCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGGTGT GAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGAG CAGTACGCCTCGACCTATCGTGTCTGAGCGTTCTGA CCGTCCTTACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAATA TAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCCA ATCGAGAAAACCATTTCGAAGGCCAAAGGTCAACCAA GAGAACCCCAAGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTCGTGA GGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCTG GTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAATG GGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAAC AACGCCACCCGTCTGGATAGCGACGGCTCATTTTTTC TGTATAGCAAACTGACTGTAGATAAATCACGGTGGCA GCAGGGCAATGTATTCAGTTGCTCCGTTATGCATGAA GCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCTTAGTC TTTCACCCGGT
328	ATX-P-444	Variable LC + Constante Kappa	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGNTYLN WFQQRPGQSPRRLIYKVSNRDSGVPDRFSGSGSGTDFTL KISKVEAEDVGIIYCMQGTHTWPWTFGQGTQVDIKRTVA APSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKV DNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKH KVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
329	ATX-P-445	Variable LC + Constante Kappa	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGNTYLN WFQQRPGQSPRRLIHEVSNRDSGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGVIYCMQGTHTWPWTFGQGTQVDIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
330	ATX-P-446	Variable LC + Constante Kappa	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGNTYLN WFQQRPGQSPRRLIYKVSNRDSGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGVIYCMQGTHTWPWTFGQGTQVDIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
331	ATX-P-447	Variable LC + Constante Kappa	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSQSLVYSDGNTYLN WFQQRPGQSPRRLIHEVSNRDSGVPDRFSGSGSGTDFTL KISRVEAEDVGVIYCMQGTHTWPWTFGQGTQVDIKRTV AAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWK VDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEK HKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
332	ATX-P-427	Variable LC + Constante Kappa	AIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQGIKNDLGWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSFGSGSGTDFTLTISLQ

			EDFATYYCLQDYNYPYTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNREGC
333	ATX-P-440	Variable LC + Constante Kappa	DIQMTQSPSTLSASVGDRVITITCRASQSISSWLAWYQQK PGKAPKLLIYATSSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQ EDFATYYCQQSYSTPITFGQGTREIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVT HQLSSPVTKSFNREGC
334	ATX-P-424	Variable LC + Constante Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGIRNDLGWYQQK PGKAPKRLIYAASSLPSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQ EDFAIYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNREGC
335	ATX-P-425	Variable LC + Constante Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGIRIDLGWFQQK GKAPKRLIYAASSLPSGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQ DFATYYCLQHNSYPWTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNREGC
336	ATX-P-430	Variable LC + Constante Kappa	EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQK PGQAPRLLIYGASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCQQYGSSPPTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNREGC
337	ATX-P-439	Variable LC + Constante Kappa	DIQMTQSPSSVSASVGDRVITITCRASQGISSWLAWYQQK PGKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQ EDFATYYCQQANSFPWTFGQGTKVDIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNREGC
338	ATX-P-423	Variable LC + Constante Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQGIRNDLGWYQQK PGKAPKRLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTEFALTISLQ EDFATYYCLQHNSYPLTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNREGC
339	ATX-P-438	Variable LC + Constante Kappa	EIVLTQSPGTLTLSPGERATLSCRASQSVRSYLAWYQQ KPGQAPRLLIIGASTRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCQQGQVIPPTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNREGC
340	ATX-P-448	Variable LC + Constante Kappa	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQK GQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPE DFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNREGC
341	ATX-P-449	Variable LC + Constante Kappa	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQK GQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLEPE DFAVYYCQQRSNWPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPP SDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSG NSQESVTEQDSKDSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFNREGC
342	ATX-P-433	Variable LC + Constante Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITITCRASQSISYLNWYQQK GTAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQ

			DFAAYYCQSYTTPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVCLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDYSLSTLTLKADYEKHKVYACEVT HQGLSSPVTKSFNRGEC
343	ATX-P-444	Variable LC + Constante Kappa (nucleótido)	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCGT CACCCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCT AGTCAAAGCCTCGTATACAGTGATGGAAACACCTACT TGAATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAG GCGCCTAATTTATAAGGTTTCTAACCGGGACTCTGGG GTCCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGGGTCAGGCACTG ATTTACACTGAAAATCAGCAAGGTGGAGGCTGAGGA TGTGTTGGGATTTATTACTGCATGCAAGGTACACACTGG CCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGATATCA AACGTACGGTAGCTGCCCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCG CCGTCTGACGAGCAGTTAAAATCCGGGACCGCTTCTG TAGTTTGCCTGCTGAATAATTTTTATCCGCGTGAGGCT AAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGG GAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAA AGATTCCACATATTCAGTCTCAGCTCCACCCTTACACTGA GCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCATG TGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACA AAATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT
344	ATX-P-445	Variable LC + Constante Kappa (nucleótido)	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCGT CACCCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCT AGTCAAAGCCTCGTATACAGTGATGGAAACACCTACT TGAATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAG GCGCCTAATTCATGAGGTTTCTAACCGGGACTCTGGG GTCCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGGGTCAGGCACTG ATTTACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGA TGTGTTGGGTTTATTACTGCATGCAAGGTACACACTGG CCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGATATCA AACGTACGGTAGCTGCCCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCG CCGTCTGACGAGCAGTTAAAATCCGGGACCGCTTCTG TAGTTTGCCTGCTGAATAATTTTTATCCGCGTGAGGCT AAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGG GAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAA AGATTCCACATATTCAGTCTCAGCTCCACCCTTACACTGA GCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCATG TGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACA AAATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT
345	ATX-P-446	Variable LC + Constante Kappa (nucleótido)	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCGT CACCCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCT AGTCAAAGCCTCGTATTCAGTGATGGAAACACCTACT TGAATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAG GCGCCTAATTTATAAGGTTTCTAACCGGGACTCTGGG GTCCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGGGTCAGGCACTG ATTTACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGA TGTGTTGGGTTTATTACTGCATGCAAGGTACACACTGG CCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGATATCA AACGTACGGTAGCTGCCCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCG CCGTCTGACGAGCAGTTAAAATCCGGGACCGCTTCTG TAGTTTGCCTGCTGAATAATTTTTATCCGCGTGAGGCT AAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGG GAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAA AGATTCCACATATTCAGTCTCAGCTCCACCCTTACACTGA GCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCATG TGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACA AAATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT

346	ATX-P-447	Variable LC + Constante Kappa (nucleótido)	GATGTTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCGT CACCCTTGGACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCT AGTCAAAGCCTCGTATACAGTGATGGAAACACCTACT TGAATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCAAG GCGCCTAATTCATGAGGTTTCTAACCAGGACTCTGGG GTCCCAGACAGATTCAGCGGCAGTGGGTGAGGCACTG ATTCACACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGAGGA TGTTGGGGTTTATTACTGCATGCAAGGTACACACTGG CCGTGGACGTTTCGGCCAAGGGACCAAAGTGGATATCA AACGTACGGTAGCTGCCCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCG CCGTCTGACGAGCAGTTAAAATCCGGGACCGCTTCTG TAGTTTGCCTGCTGAATAATTTTTATCCGCGTGAGGCT AAAGTACAATGGAAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGG GAAATTCACAGGAAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAA AGATTCCACATATTCAGTCCAGCTCCACCCTTACACTGA GCAAAGCCGACTATGAAAAACATAAAGTTTACGCATG TGAGGTGACGCACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACA AAATCGTTTAACCGCGGTGAGTGT
347	ATX-P-427	Variable LC + Constante Kappa (nucleótido)	GCCATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCA AGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGC TGCATCCAGTTTACAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTT AGCGGCAGTGGATCTGGCACAGATTTCACTCTCACCA TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTA CTGTCTACAAGATTACAATTACCCGTACACTTTTGCC AGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGTACGGTAGCTG CCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCGCTCTGACGAGCAG TTAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGAA TAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAA GTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAA GTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTC ACTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTAT GAAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCACC AAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCG CGGTGAGTGT
348	ATX-P-440	Variable LC + Constante Kappa (nucleótido)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCTTCCACCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCC AGTCAGAGTATTAGTAGCTGGTTGGCCTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGC TACATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTT AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA TCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAACTTACTA CTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCGATCACCTTCGGC CAAGGGACACGACTGGAGATTAAACGTACGGTAGCT GCCCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCGCTCTGACGAGCA GTAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGA ATAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAA AGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAA AGTGTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATT CACTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTA TGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCAC CAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACC GCGGTGAGTGT
349	ATX-P-424	Variable LC + Constante Kappa (nucleótido)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCCA AGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGC TGCATCCAGTTTGCCAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTT AGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCAGTCTCACAA

			TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGAATTTATTAC TGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTCCGGCC AAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTAGCTG CCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAG TTAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGAA TAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAA GTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAA GTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTC ACTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTAT GAAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCACC AAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAAACCG CGGTGAGTGT
350	ATX-P-425	Variable LC + Constante Kappa (nucleótido)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCCGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA AGTCAGGGCATTAGAATTGATTTAGGCTGGTTTCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCGCCTCATCTATGC TGCATCCAGTTTGCCAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTC AGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCACCTCTCACAA TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGAACCTTATTA CTGTCTACAGCATAATAGTTACCCGTGGACGTTCCGGC CAAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTAGCT GCCCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGA ATAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAA AGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAA AGTGTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATT CACTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTA TGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCAC CAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAAACC GCGGTGAGTGT
351	ATX-P-430	Variable LC + Constante Kappa (nucleótido)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGGCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC AGTCAGAGTGTTAGCAGCAGCTACTTAGCCTGGTACC AGCAGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTA TGGTGCATCCAGCAGGGCCACTGGCATCCCAGACAGG TTCAGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCA CCATCAGCAGACTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTGTA TTACTGTGAGCAGTATGGTAGCTCACCTCCCACTTTTCG GCGGAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTAG CTGCCCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAG CAGTTAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCT GAATAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGG AAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGG AAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATA TTCATCAGCTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGAC TATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGC ACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAA CCGCGGTGAGTGT
352	ATX-P-439	Variable LC + Constante Kappa (nucleótido)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCTTCCGTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGTCGGGCG AGTCAGGGTATTAGCAGCTGGTTAGCCTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCCTAAGCTCCTGATCTATGC TGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTTC AGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTACCA TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGAACCTTACTA TTGTCAACAGGCTAACAGTTTCCCGTGGACGTTCCGGC CAAGGGACCAAGTGGATATCAAACGTACGGTAGCT GCCCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGA ATAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAA

			AGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAA AGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATT CACTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTA TGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCAC CAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACC GCGGTGAGTGT
353	ATX-P-423	Variable LC + Constante Kappa (nucleótido)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA AGTCAGGGCATTAGAAATGATTTAGGCTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCGCCTGATCTATGC TGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTT AGCGGCAGTGGATCTGGGACAGAATTCGCTCTCACAA TCAGCAGCCTGCAGCCTGAAGATTTTGCAACTTATTA CTGTCTACAGCATAATAGTTACCCTCTCACTTTCCGGC GAGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGTACGGTAGCTG CCCCCTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAG TTAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGTGAA TAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAA GTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAA GTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTC ACTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTAT GAAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCACC AAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCG CGGTGAGTGT
354	ATX-P-438	Variable LC + Constante Kappa (nucleótido)	GAAATTGTGCTGACTCAGTCTCCCGGCACACTGTCTCT TAGCCCTGGCGAAAGAGCCACACTGAGCTGTAGAGCC AGCCAGAGCGTGTCCAGAAGCTACCTGGCTTGGTATC AGCAGAAGCCCGGACAGGCTCCAGACTGCTGATCAT CGGAGCCTCTACAAGAGCCACCGGCATTCCCGATAGA TTCAGCGGCTCTGGCAGCGGCACCGATTTACCCCTGA CAATCAGCAGACTGGAACCCGAGGACTTCGCCGTGTA CTACTGTGACAGGGCCAAGTGATCCCTCCTACCTTTG GCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTAG CTGCCCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAG CAGTTAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCT GAATAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGG AAAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGG AAAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATA TTCCTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGAC TATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGC ACCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAA CCGCGGTGAGTGT
355	ATX-P-448	Variable LC + Constante Kappa (nucleótido)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC AGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAAC AGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATGA TGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCAGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCA TCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGAGTATTATTA CTGTCAGCAGCGTAGCAACTGGCCTCTCACTTTCCGGC GGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTAGCT GCCCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGA ATAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAA AGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAA AGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATT CACTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTA TGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCAC CAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACC GCGGTGAGTGT

356	ATX-P-449	Variable LC + Constante Kappa (nucleótido)	GAAATTGTGTTGACGCAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCCTGCAGGGCC AGTCAGAGTGTTAGCAGCTACTTAGCCTGGTACCAAC AGAAACCTGGCCAGGCTCCCAGGCTCCTCATCTATGA TGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCCAGCCAGGTTT AGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCA TCAGCAGCCTAGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTA CTGTCAGCAGCGTAGCAACTGGCCTCTCACTTTTCGGC GGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTAGCT GCCCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTAAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGA ATAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAA AGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAA AGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATT CACTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTA TGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCAC CAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACC GCGGTGAGTGT
357	ATX-P-433	Variable LC + Constante Kappa (nucleótido)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA AGTCAGAGCATTAGCATCTATTTAAATTGGTATCAGC AGAAACCAGGGACAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGC TGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTT AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA TCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCAGCTTACTA CTGTCAACAGAGTTACACTACCCCGCTCACTTTTCGGC GGAGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTAGCT GCCCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTAAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGA ATAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAA AGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAA AGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATT CACTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTA TGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCAC CAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACC GCGGTGAGTGT
358	ATX-P-435	HC variable + hIgG1- Agly-FC constante	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSSYWGWIR QPPGKGLEWIGSIYYSGSTYSNPSLKSRTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARQYISGTEYFQYWGQGLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
359	ATX-P-436	HC variable + hIgG1- Agly-FC constante	QLQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGGSISSSSSYWGWIR QPPGKGLEWIGSIYYSGSTYSNPSLKSRTISVDTSKNQF SLKLSSVTAADTAVYYCARQYISGTEYFQYWGQGLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPV TVSWNSGALTSKVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSL GTQTYIC NVNHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPG

360	ATX-P-434	HC variable + hIgG1-Agly-FC constante	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSVSSGSYYWSWI RQPPGKGLEIGYIYYSGSTSYNPSLKSRSISVDTSKNQ FSLKLSSVTAADTAVFYCARAKWEGDYFDYWGQGLTV TVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEP VTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSS LGTQTYICNV NHKPSNTKVDKRVEPKSCD KTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYAS TYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDK SRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPG
361	ATX-P-435	HC variable + hIgG1-Agly-FC constante (nucleótido)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGA AGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCT GGTGGTTCCATCAGCAGTAGTAGTTCCTACTGGGGCT GGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGA TTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTCCAA CCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGAC ACGTCCAAGAATCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTG TGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAG ACAGTATATAAGTGGAAGTGAATACTTCCAGTACTGG GGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCA CTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGC AAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTGCC TTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGT TGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGT TTCCTGCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTC AGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCA CTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTC AAATACAAAAGTGGATAAACGCGTAGAACCGAAATC GTGTGATAAAACTCACACATGCCCGCCATGCCCGGCA CCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCCCTGTTCCC GCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACG CCAGAGGTGACATGTGTCTGTTGACGTGTCCACG AAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGG TGTAAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAG GAGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTCTGTGAGCGTTC TGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGA ATATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCC CCAATCGAGAAAACCATTTCCAAGGCCAAAGGTCAAC CAAGAGAACCCAGGTGTATACTCTTCCGCTTCTCGT GAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTC TGGTTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAA TGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAA ACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCATTTT TTCTGTATAGCAAAGTACTGTAGATAAATCACGGTG GCAGCAGGGCAATGTATTAGTTGCTCCGTTATGCAT GAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCTTA GTCTTTCACCCGGT
362	ATX-P-436	HC variable + hIgG1-Agly-FC constante (nucleótido)	CAGCTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTGA AGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTCT GGTGGTTCCATCAGCAGTAGTAGTTCCTACTGGGGCT GGATCCGCCAGCCCCCAGGGAAGGGACTGGAGTGGA TTGGGAGTATCTATTATAGTGGGAGCACCTACTCCAA CCCGTCCCTCAAGAGTCGAGTCACCATATCCGTAGAC ACGTCCAAGAATCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCTG TGACCGCCGCAGACACGGCTGTGTATTACTGTGCGAG ACAGTATATAAGTGGAAGTGAATACTTCCAGTACTGG GGCCAGGGCACCCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCA CTAAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGC

			AAATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTGTC TTGTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGT TGGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGT TTCCTGCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTC AGCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCA CTCAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTC AAATACAAAAGTGGATAAACGCGTAGAACCGAAATC GTGTGATAAAACTCACACATGCCCGCCATGCCCGGCA CCTGAACTGCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCTGTTCCTC GCCGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACG CCAGAGGTGACATGTGTCTGTGGTTGACGTGTCCACG AAGATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGG TGTAAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAG GAGCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTCTGTGAGCGTTC TGACCGTCCTTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGA ATATAAGTGAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCC CCAATCGAGAAAACCATTTTCCAAGGCCAAAGGTCAAC CAAGAGAACCCCGAGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTCGT GAGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTC TGGTTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAA TGGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAA ACAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCATTTT TTCTGTATAGCAAAGTACTGTAGATAAATCACGGTG GCAGCAGGGCAATGTATTAGTTGCTCCGTTATGCAT GAAGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCTTA GTCTTTCACCCGGT
363	ATX-P-434	HC variable + hIgG1- Agly-FC constante (nucleótido)	CAGGTGCAGCTGCAGGAGTCGGGCCCAGGACTGGTG AAGCCTTCGGAGACCCTGTCCCTCACCTGCACTGTCTC TGGTGGCTCCGTCAGCAGTGGTAGTTACTACTGGAGC TGGATCCGGCAGCCCCAGGGAAGGACTGGAGTGG ATTGGGTATATCTATTACAGTGGGAGCACAGCTACA ACCCCTCCCTCAAGAGTCGAGTCTCCATATCAGTAGA CACGTCCAAGAACCAGTTCTCCCTGAAGCTGAGCTCT GTGACCGCTGCGGACACGGCCGTGTTTTACTGTGCGA GAGCTAAGTGGGAAGGGGACTACTTTGACTACTGGGG CCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCCTCAGCTAGCACT AAAGGGCCTTCTGTATTTCCCTTGGCCCCGTCCAGCAA ATCGACCTCGGGAGGGACAGCCGCCCTGGGTTGCCTT GTGAAAGATTATTTCCCTGAGCCAGTTACCGTAAGTT GGAACAGTGGGGCGCTGACAAGTGGTGTGCACACGTT TCTGCCGTCCTGCAATCATCGGGCTTGTATAGCCTCA GCTCTGTGGTCACTGTCCCAAGTTCATCGCTGGGCACT CAGACGTATATTTGCAATGTGAACCACAAACCTTCAA ATACAAAAGTGGATAAACGCGTAGAACCGAAATCGT GTGATAAAACTCACACATGCCCGCCATGCCCGGCACC TGAAGTCTTGGTGGTCCCAGCGTGTTCTGTTCCTCGC CGAAGCCTAAAGATACTCTAATGATCAGCCGTACGCC AGAGGTGACATGTGTCTGTGGTTGACGTGTCCACGAA GATCCCGAAGTTAAGTTCAATTGGTATGTTGATGGTG TAGAGGTACACAATGCTAAGACTAAACCTCGCGAGGA GCAGTACGCCTCGACCTATCGTGTCTGTGAGCGTTCTG ACCGTCCTTCACCAAGATTGGCTTAACGGCAAAGAAT ATAAGTGCAAGGTAAGCAATAAAGCACTTCCGGCCCC AATCGAGAAAACCATTTTCCAAGGCCAAAGGTCAACCA AGAGAACCCCGAGGTGTATACTCTTCCGCCTTCTCGTG AGGAAATGACTAAAAATCAAGTATCCCTTACGTGTCT GGTTAAAGGTTTTTATCCTAGCGATATTGCTGTTGAAT GGGAATCGAACGGTCAGCCGGAGAATAATTATAAAA CAACGCCACCCGTCCTGGATAGCGACGGCTCATTTTTT CTGTATAGCAAAGTACTGTAGATAAATCACGGTGGC

			AGCAGGGCAATGTATTTCAGTTGCTCCGTTATGCATGA AGCGTTACATAATCACTACACGCAGAAATCTCTTAGT CTTTCACCCGGT
364	ATX-P-435	Variable LC + Constante Kappa	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSNYLAWYQQK PGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELP EDFAVYYCQQRSNWPSFGQGTRLEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVT HQLSSPVTKSFNREGC
365	ATX-P-436	Variable LC + Constante Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQKP GKAPKLLIYAASSLQSGVPSRFSFGSGSGTDFTLTISSELP DFATYYCQQSYSTPLTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFPPS DEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN SQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEVT HQLSSPVTKSFNREGC
366	ATX-P-434	Variable LC + Constante Kappa	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSISSYLNWYQQK PGKAPNHLIYAASSLQSGVPSRFSFGSGSGTDFTLTISSELP EDFAVYYCQQSYSTPPYTFGGGTKEIKRTVAAPSVFIFP PSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN NSQESVTEQDSKDYSLSSLTLSKADYEKHKVYACEV THQLSSPVTKSFNREGC
367	ATX-P-435	Variable LC + Constante Kappa (nucleótido)	GAAATTGTGTTGACACAGTCTCCAGCCACCCTGTCTTT GTCTCCAGGGGAAAGAGCCACCCTCTCTGCAGGGCC AGTCAGAGTGTTAGCAACTACTTAGCCTGGTACCAAC AGAAACCTGGCCAGGCTCCAGGCTCCTCATCTATGA TGCATCCAACAGGGCCACTGGCATCCAGCCAGATTC AGTGGCAGTGGGTCTGGGACAGACTTCACTCTCACCA TCAGCAGCCTGGAGCCTGAAGATTTTGCAGTTTATTA CTGTCAGCAGCGTAGCAACTGGCCCTCCTTCGGCCAA GGGACACGACTGGAGATTAAACGTACGGTAGCTGCCC CTTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCAGTTA AAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGAATA ATTTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAAAGT CGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAAAGT GTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATTAC TCAGCTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTATGA AAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCACCAA GGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACCGCG GTGAGTGT
368	ATX-P-436	Variable LC + Constante Kappa (nucleótido)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA AGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTATCAGC AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGC TGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTT AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA TCAGCAGTCTGCAACCTGAAGATTTTGCACCTTACTA CTGTCAACAGAGTTACAGTACCCCGCTCACTTTCCGGC GGAGGGACCAAGGTGGAATCAAACGTACGGTAGCT GCCCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGCA GTAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTGA ATAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGGAA AGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGGAA AGTGTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATATT CACTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACTA TGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCAC CAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAACC GCGGTGAGTGT
369	ATX-P-434	Variable LC + Constante Kappa (nucleótido)	GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGC ATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCACTTGCCGGGCA AGTCAGAGCATTACAGCTATTTAAATTGGTATCAGC

			AGAAACCAGGGAAAGCCCCTAATCACCTGATCTATGC TGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCAAGGTTT AGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCA TCAGCAGTCTGCACCCTGAAGATTTTGAACCTTACTAC TGTCAACAGAGTTACAGTACCCCTCCGTACACTTTTGG CCAGGGGACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTAGC TGCCCCCTTCAGTTTTTATCTTTCCGCCGTCTGACGAGC AGTTAAAATCCGGGACCGCTTCTGTAGTTTGCCTGCTG AATAATTTTTATCCGCGTGAGGCTAAAGTACAATGGA AAGTCGACAATGCTTTGCAGTCGGGAAATTCACAGGA AAGTGTTACGGAGCAGGATTCTAAAGATTCCACATAT TCACTCAGCTCCACCCTTACACTGAGCAAAGCCGACT ATGAAAAACATAAAGTTTACGCATGTGAGGTGACGCA CCAAGGATTATCCAGTCCGGTCACAAAATCGTTTAAC CGCGGTGAGTGT
--	--	--	--

[00228] Proteína 7 relacionada con la angiopoyetina humana (número de acceso UniProt O43827):

MLKKPLSAVTWLCIFIVAFVSHPAWLQKLSKHKTPAQPQLKAANCCEEVKELKAQV
ANLSSLLSELNKKQERDWVSVVMQVMELESNSKRMESRLTDAESKYSEMNNQIDIM
QLQAAQTVTQTSADAIYDCSSLYQKNYRISGVYKLPPDDFLGSPELEVFCDMETSGG
GWTIIQRRKSGLVSFYRDWKQYKQGFGSIRGDFWLGNELHRLSRQPTRLRVEMED
WEGNLRYAEYSHFVLGNELNSYRLFLGNYTGNVGNDALQYHNNTAFSTKDKDNDN
CLDKCAQLRKGGYWYNCCTDSNLNGVYYRLGEHNKHLDGITWYGWHGSTYSLKR
VEMKIRPEDFKP (SEQ ID NÚMERO: 370).

[00229] Proteína 7 relacionada con la angiopoyetina variante L59P_L84P (ATX-P-62):

MLKKPLSAVTWLCIFIVAFVSHPAWLQKLSKHKTPAQPQLKAANCCEEVKELKAQV
ANPSSLLSELNKKQERDWVSVVMQVMEPESNSKRMESRLTDAESKYSEMNNQIDIM
QLQAAQTVTQTSADAIYDCSSLYQKNYRISGVYKLPPDDFLGSPELEVFCDMETSGG
GWTIIQRRKSGLVSFYRDWKQYKQGFGSIRGDFWLGNELHRLSRQPTRLRVEMED
WEGNLRYAEYSHFVLGNELNSYRLFLGNYTGNVGNDALQYHNNTAFSTKDKDNDN
CLDKCAQLRKGGYWYNCCTDSNLNGVYYRLGEHNKHLDGITWYGWHGSTYSLKR
VEMKIRPEDFKP (SEQ ID NO: 371).

[00230] Proteína 7 relacionada con la angiopoyetina variante L59 GGPGG (ATX-P-63):

MLKKPLSAVTWLCIFIVAFVSHPAWLQKLSKHKTPAQPQLKAANCCEEVKELKAQV
ANGGPGGSSLLSELNKKQERDWVSVVMQVMELESNSKRMESRLTDAESKYSEMNNQIDIM
QLQAAQTVTQTSADAIYDCSSLYQKNYRISGVYKLPPDDFLGSPELEVFCDMETSGG
GWTIIQRRKSGLVSFYRDWKQYKQGFGSIRGDFWLGNELHRLSRQPTRLRVEMED
WEGNLRYAEYSHFVLGNELNSYRLFLGNYTGNVGNDALQYHNNTAFSTKDKDNDN

KDNDNCLDKCAQLRKGGYWYNCTDSNLNGVYYRLGEHNKHLDGITWYGWHGST
YSLKRVEMKIRPEDFKP (SEQ ID NO: 372).

[00231] Dominio de fibrinógeno de la proteína 7 relacionada con la angiopoyetina humana (ATX-P-60):

YDCSSLYQKNYRISGVYKLPPDDFLGSPELEVFCDMETSGGGWTIIQRRKSGLVSFYR
DWKQYKQGFGSIRGDFWLGNELHRLSRQPTRLRVEMEDWEGNLRYAEYSHFVLG
NELNSYRLFLGNYTGNVGNDALQYHNNTAFSTKDKDNDNCLDKCAQLRKGGYWY
NCCTDSNLNGVYYRLGEHNKHLDGITWYGWHGSTYSLKRVEMKIRPED (SEQ ID
NO: 373).

[00232] Multímero de tipo salvaje de la proteína 7 relacionada con la angiopoyetina humana (PExt-1):

[00233] MLKKPLSAVTWLCIFIVAFVSHPAWLQKLSKHKTPAQQLKAANCCEEV
KELKAQVANLSSLLSELNKKQERDWVSVVMQVMELESNSKRME SRLTDAESKYSE
MNNQIDIMQLQAAQTVTQTSADAIYDCSSLYQKNYRISGVYKLPPDDFLGSPELEV
FCDMETSGGGWTIIQRRKSGLVSFYRDWKQYKQGFGSIRGDFWLGNELHRLSRQPT
RLRVEMEDWEGNLRYAEYSHFVLGNELNSYRLFLGNYTGNVGNDALQYHNNTAFS
TKDKDNDNCLDKCAQLRKGGYWYNCTDSNLNGVYYRLGEHNKHLDGITWYGW
HGSTYSLKRVEMKIRPEDFKP (SEQ ID NO: 374).

[00234] Tabla 11: Resumen de SEQ ID NOs para anticuerpos ejemplares individuales de la presente divulgación.

Antibody Name	HCD R 1,2,3 (aa)	LCDR 1,2,3 (aa)	V H (a a)	VH (nucleóti do)	V L (a a)	VL (nucleóti do)	VH + consta nte (aa)	VH + constant e (nucleóti do)	VL + constan te (Autom óvil club británic o)	VL + constant e (nucleóti do)
ATX-P-423	40,56, 71	90,102,1 14	20 8	223	23 8	253	308	323	338	353
ATX-P-424	34,50, 65	88,100,1 12	20 4	219	23 4	249	304	319	333	349
ATX-P-425	35,51, 66	89,101,1 13	20 5	220	23 5	250	305	320	335	350
ATX-P-427	32,48, 63	97,109,1 21	20 2	217	23 2	247	302	317	332	347
ATX-P-428	2,8,13	144,154, 164	17 0	175	18 0	185	270	275	280	285
ATX-P-429	3,9,14	123,129, 135	17 2	177	18 2	187	272	277	282	287
ATX-P-430	36,52, 67	148,158, 168	20 6	221	23 6	251	306	321	336	351
ATX-P-431	5,11,1 6	146,156, 166	17 3	178	18 3	188	273	278	283	188

ATX-P-432	6,12,1 7	147,157, 167	17 4	179	18 4	189	274	279	284	289
ATX-P-433	42,58, 73	94,106,1 18	21 2	227	24 2	257	312	327	342	357
ATX-P-434	75, 79, 83	96,108,1 20	26 0	263	26 6	269	360	363	366	369
ATX-P-435	76, 80, 84	143,153, 163	25 8	261	26 4	267	358	361	364	367
ATX-P-436	77, 81, 85	95,107,1 19	25 9	262	26 5	268	359	362	365	368
ATX-P-437	20,23, 26	92,104,1 16	19 0	192	19 4	196	290	292	294	296
ATX-P-438	41,57, 72	149,159, 169	20 9	224	23 9	254	309	324	339	354
ATX-P-439	37,53, 68	87,99,11 1	20 7	222	23 7	252	307	322	337	352
ATX-P-440	33,49, 64	93,105,1 17	20 3	218	23 3	248	303	318	333	348
ATX-P-442	19,22, 25	91,103,1 15	19 1	193	19 5	197	291	293	295	297
ATX-P-443	4,10,1 5	145,155, 165	17 1	176	18 1	186	271	276	281	286
ATX-P-444	28,44, 59	124,130, 136	19 8	213	22 8	243	298	313	328	343
ATX-P-445	29,45, 60	125,131, 137	19 9	214	22 9	244	299	314	329	344
ATX-P-446	30,46, 61	126,132, 138	20 0	215	23 0	245	300	315	330	345
ATX-P-447	31,47, 62	127,133, 139	20 1	216	23 1	246	301	316	331	346
ATX-P-448	39,55, 70	142,152, 162	21 0	225	24 0	255	310	325	340	355
ATX-P-449	38,54, 69	141,151, 161	21 1	226	24 1	256	311	326	341	356

CLAVE: aa = aminoácido; HCDR 1, 2, 3 = CDR de cadena pesada 1, 2 y 3 (en orden numérico); LCDR 1, 2, 3 = CDR de cadena ligera 1, 2 y 3 (en orden numérico); VH = región variable de cadena pesada; VL = región variable de cadena ligera; VH + constante = secuencia de región variable de cadena pesada con una secuencia de región constante de cadena pesada humana ejemplar (normalmente IgG1); VL + constante = secuencia de región variable de cadena ligera con una secuencia de región constante de cadena ligera humana ejemplar (normalmente kappa). Todos los números excepto en "Nombre del anticuerpo" corresponden a los SEQ ID NO en la lista de secuencias y las Tablas 8, 9 y 10.

[00235] Se describen en la presente modalidades de la presente descripción. Las variaciones de dichas realizaciones pueden resultar evidentes para aquellos con conocimientos ordinarios en la materia tras leer la descripción anterior. Los inventores esperan que los artesanos expertos empleen dichas variaciones según sea apropiado, y los inventores pretenden que las diversas realizaciones de la presente divulgación se practiquen de manera diferente a la descrita específicamente en este documento. En consecuencia, las realizaciones de la presente divulgación incluyen todas las modificaciones y equivalentes del tema recitado en las reivindicaciones adjuntas según lo permita la ley aplicable. Además, cualquier combinación de los elementos descritos anteriormente en todas sus posibles variaciones está abarcada por las

diversas realizaciones de la presente divulgación a menos que se indique lo contrario en el presente documento o se contradiga claramente por el contexto.