



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Organizacion CSA Ltda



SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. **07-137554**

54. TITULO "ANTICUERPOS HUMANIZADOS ESPECÍFICOS
PARA NOGO-A Y SUS USOS FARMACÉUTICOS"

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07K 16/18

71. SOLICITANTE GLAXO GROUP LIMITED

DOMICILIO MIDDLESEX, INGLATERRA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

22. BOGOTA, D.C. 28 213 5287

(FORMA P 10)

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-137554- -00000-0000

Fecha: 2007-12-28 18:14:19 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 180

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

05 Feb. 2008

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **GLAXO GROUP LIMITED**

Dirección: Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Inglaterra

Nacionalidad o Domicilio: Middlesex, Inglaterra
Lugar de Constitución: Inglaterra y Gales
Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá- Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701
E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

4

INVENTOR(ES)
(72)

Nombre: ELLIS, Jonathan Henry; HAMBLIN, Paul Andrew; HUSSAIN, Farhana; LEWIS, Alan Peter; MCADAM, Ruth; PRINJHA, Rabinder y WILSON, Paul.

Dirección: GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY y GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19 5AW.

Nacionalidad o Domicilio: Inglaterra.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/006535

Fecha: 03/07/06

Publicación Internacional No. WO 2007/003421 A3

Fecha: 11/01/07

6

Título (54): ANTICUERPOS HUMANIZADOS ESPECIFICOS PARA NOGO-A Y SUS USOS FARMACEUTICOS

7

Clasificación Internacional (51) C07K 16/18

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

GB

05.07.05

0513766.6

GB

14.12.05

0525448.7

9

Comprobante de Pago No. 07-100,741

Fecha: 11 de Diciembre de 2007

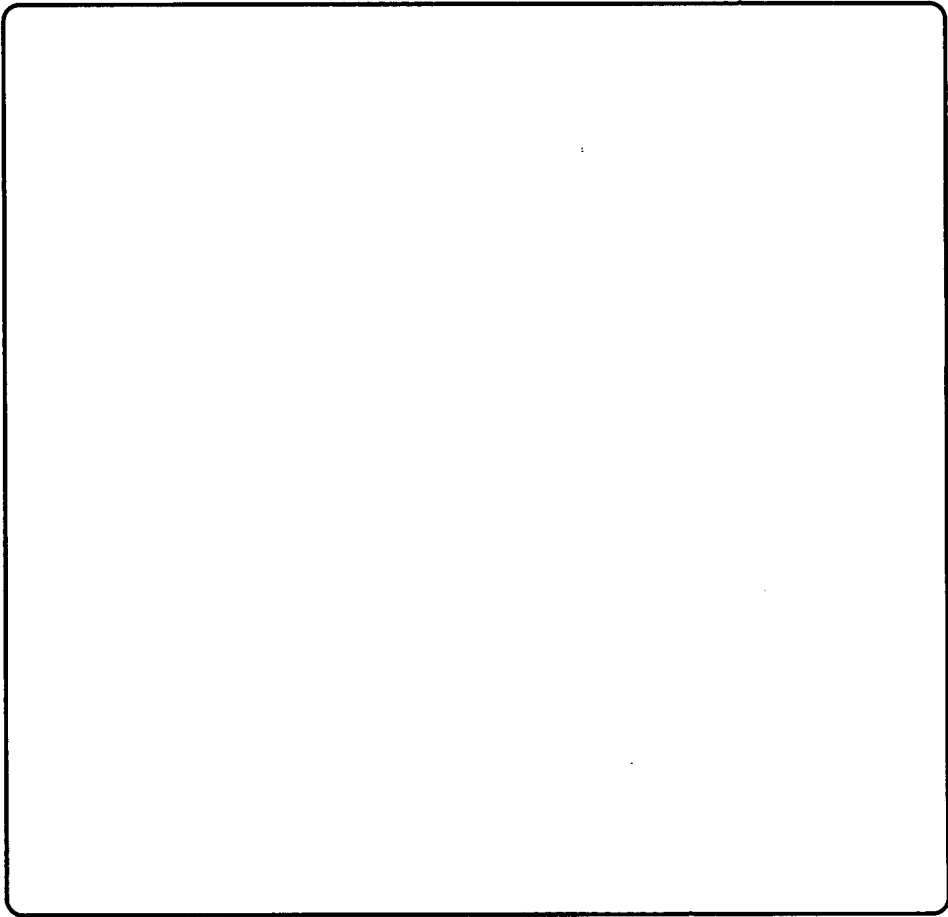
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos y listado de secuencias)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Opinión escrita de la autoridad de búsqueda internacional con su traducción.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-137554-00000-0000

Fecha: 2007-12-28 18:14:19 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 180

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 100,741
FECHA : DICIEMBRE 11 DE 2007

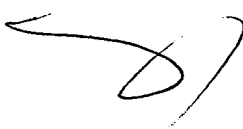
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLORED A Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	72074916	11/12/2007	5,225,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-09-02-440
DE LAS PARTES PERTINENTES DE UN DOCUMENTO
PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder de Representación Legal, Documento escrito en inglés y en español.

Notarización del documento es español.

Hay un sello rojo sobre una cinta verde.

APOSTILLA

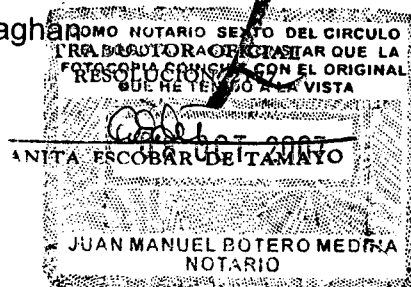
(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento público
2. ha sido firmado por Martin E Buchner
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

CERTIFICADO

5. en Londres
6. el 26 de agosto de 2004
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. Número G499865
9. Sello/Estampilla
10. Firma: (ilegible)
- Sello de la Oficina de Asuntos
- M. Monaghan



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258650

2004 SET - 3 P 12:12

Anta Escobar

COYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

mes

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

COMO NOTARIO DENTRO DEL CIRCULO
DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA

08 OCT 2007

JUAN MANUEL BOTER MEDINA
NOTARIO

Exteriores y del Commonwealth

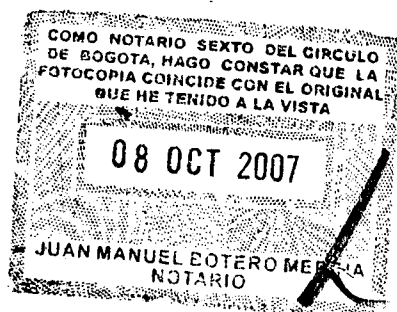
Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse en la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es autentica. No significa que los contenidos del documento sean correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Traducido a mi mejor saber y entender, este día 2 de septiembre de 2004, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTOR OFICIAL
RESOLUCION 2177

Anita Escobar de Tamayo
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO



Yo, el infrascrito, **Martin Emil BUCHNER**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

C E R T I F I C O:

QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **Peter John GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada "**GLAXO GROUP LIMITED**", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Inglaterra, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades bajo el número **305979**, con domicilio social en Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 ONN, Inglaterra;

QUE el citado Señor Don **Peter John GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 30 de enero de 2003, una copia del cual he tenido a la vista;

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy veintiseis de agosto del año dos mil cuatro.


Martin Emil BUCHNER 08 OCT 2007
Notario Público de Londres, Inglaterra
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO



APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Martin E Buchner**
a été signé par

3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **26 August 2004**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No

G499865

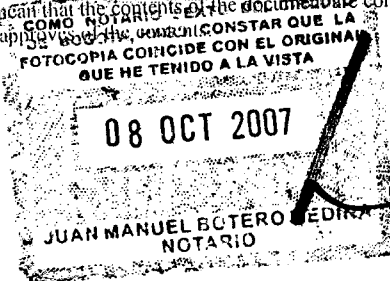
9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **M. Monaghan**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



Los abajo firmados, **GLAXO GROUP LIMITED**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Inglaterra y Gales..

con domicilio en **Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Inglaterra**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ**, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, **GLAXO GROUP LIMITED**, a corporation organized and existing under the laws of England and Wales.

domiciled at **Glaxo Wellcome House
Berkeley Avenue
Greenford Middlesex UB6 0NN
Great Britain**

hereby appoint, **ALICIA LLOREDA** and/or **GUSTAVO TAMAYO** and/or **IGNACIO SANTAMARIA** and/or **ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors **ALICIA LLOREDA** and/or **GUSTAVO TAMAYO** and/or **IGNACIO SANTAMARIA** and/or **ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

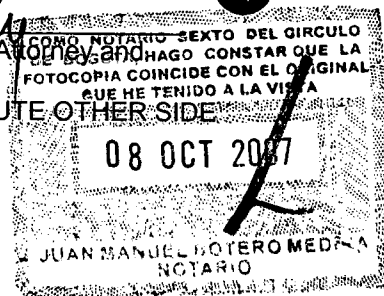
We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA** and/or **GUSTAVO TAMAYO** and/or **IGNACIO SANTAMARIA** and/or **ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this

23 AUG 2004

Peter John GIDDINGS as Attorney and
Authorised Official

NOTARY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE



 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07K16/18	
22) Fecha de solicitud: 28-12-07		(71) Solicitante(s) GLAXO GROUP LIMITED	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País
	0513766.6	05-07-05	GB
	0525448.7	14.12.05	GB
		(72) Inventor(es) ELLIS, Jonathan Henry; HAMBLIN, Paul Andrew; HUSSAIN, Farhana; LEWIS, Alan Peter; MCADAM, Ruth; PRINJHA, Rabinder y WILSON, Paul.	
		(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 05-02-08		
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		
	Fecha de presentación de la solicitud: 03-07-06		
	No. de solicitud PCT/EP2006/006535		
(87)	Publicación internacional		
	Fecha: 11-01-07		
	N° publicación: WO2007/003421 A3		
(54) Titulo: ANTICUERPOS HUMANIZADOS ESPECIFICOS PARA NOGO-A Y SUS USOS FARMACEUTICOS			

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1.-

Un anticuerpo monoclonal que se une a NOGO humana, que comprende una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácido de la SEC ID NO: 77 que comprende adicionalmente un número n de sustituciones en una o más de las posiciones 12, 20, 38, 40, 48, 67, 68, 70, 72, 74, 76, 79 y 91; en donde cada residuo de aminoácido sustituido se reemplaza con el residuo de aminoácido en la posición equivalente en la SEC ID NO 7 y n es un número entre 1 y 13.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ☐ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 28-12-07

(51) Clasificación Internacional: C07K16/18

(71) Solicitante(s) **GLAXO GROUP LIMITED**

(72) Inventor(es) **ELLIS, Jonathan Henry; HAMBLIN, Paul Andrew; HUSSAIN, Farhana; LEWIS, Alan Peter; MCADAM, Ruth; PRINJHA, Rabinder y WILSON, Paul.**

(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	0513766.6	05-07-05	GB
	0525448.7	14-12-05	GB

(85) Fecha inicio fase nacional: 05-02-08

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: **11-01-07**

Fecha de presentación de la solicitud: **03-07-06**

N° publicación: **WO2007/003421 A3**

No. de solicitud **PCT/EP2006/006535**

(54) Título: **ANTICUERPOS HUMANIZADOS ESPECIFICOS PARA NOGO-A Y SUS USOS FARMACEUTICOS**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION ____ **PCT** X **MODELO DE UTILIDAD** ____ **DISEÑO INDUSTRIAL** ____

(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud: 28-12-07	
(51) Clasificación Internacional : C07K 16/18			
(71) Solicitante(s) GLAXO GROUP LIMITED			
(72) Inventor(es) ELLIS, Jonathan Henry; HAMBLIN, Paul Andrew; HUSSAIN, Farhana; LEWIS, Alan Peter; MCADAM, Ruth; PRINJHA, Rabinder y WILSON, Paul.			
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	0513766.6	05-07-05	GB
	0525448.7	14-12-05	GB
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 05-02-08		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT		Fecha: 11-01-07	
Fecha de presentación de la solicitud: 03-07-06		No. Publicación: WO2007/003421 A3	
No. de solicitud PCT/EP2006/006535			

FIGURA CARACTERISTICA
6 x 6 cm

(54) Título: **ANTICUERPOS HUMANIZADOS ESPECIFICOS PARA NOGO-A Y SUS USOS FARMACEUTICOS**

(57) Resumen:

Reivindicación número 1.-

Un anticuerpo monoclonal que se une a NOGO humana, que comprende una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácido de la SEC ID NO: 77 que comprende adicionalmente un número n de sustituciones en una o más de las posiciones 12, 20, 38, 40, 48, 67, 68, 70, 72, 74, 76, 79 y 91; en donde cada residuo de aminoácido sustituido se reemplaza con el residuo de aminoácido en la posición equivalente en la SEC ID NO 7 y n es un número entre 1 y 13.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente RLE/VB61452	PARA FUTURAS ACCIONES ver Forma PCT/ISA/220 así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/EP2006/006535	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 03/07/2006	Fecha de Prioridad (Primera) (día/mes/año) 05/07/2005

Solicitante
GLAXO GROUP LIMITED

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 6 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. Bases del reporte

a. Respecto al **lenguaje**, la búsqueda internacional se llevó a cabo según:

☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó,

☐ la traducción de la solicitud internacional en _____, el cual es el lenguaje de la traducción proporcionada para el propósito de la búsqueda internacional (Reglas 12.3 (a) y 23.1(b)).

b. ☒ Respecto a una secuencia de **ácido nucleótido y/o amino revelado** en la solicitud internacional, ver casilla I.

2. ☒ **Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse** (Ver Recuadro II).

3. ☐ **Falta unidad de invención** (ver Recuadro III).

4. Respecto al **título**,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

ANTICUERPOS HUMANIZADOS ESPECIFICOS PARA NOGO-A Y SUS USOS FARMACEUTICOS

5. Respecto al **resumen**,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro IV. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los **dibujos**,

a. la figura de los **dibujos** que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ como lo sugirió la Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ como lo sugirió la autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención-

b. ☒ Ninguna de las figuras se publicara en el resumen.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.

PCT/EP2006/006535

Casilla No. I Nucleótido y/o secuencia(s) aminoácida(s) (continuación del ítem 1.b de la primera hoja)

1. Respecto a cualquier **nucleótido y/o secuencia aminoácida** revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, la búsqueda internacional se ha establecido según:

a. tipo de material:

- ☒ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

b. formato de material:

- ☐ en formato escrito
☒ en formato legible por computador

c. tiempo de presentación/suministro:

- ☒ contenido en la solicitud internacional según se registró.
☒ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..

2. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.

3. Comentarios adicionales:

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/EP2006/006535

A. CLASIFICACION DE MATERIA		
INV. C07K16/18 C07K16/22 C12N15/63 A61K39/395 A61P25/28 A61P19/10		
Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI		
B. CAMPOS BUSCADOS		
Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) C07K A61K		
Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados		
Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)		
EPO-Interno, Dato WPI, BIOSIS, SECUENCIA DE BUSQUEDA		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 2005/028508 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; UNIV ZURICH [CH]; BARSKE) 31 de marzo 2005 (2005-03-31) citado en la solicitud documento completo	1-30
X	----- WO 2004/052932 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; UNIV ZUERICH [CH]; BARSKE) 24 de junio de 2004 (2004-06-24) citado en la solicitud documento completo ----	1-30
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos. ☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.		
° Categorías especiales de documentos citados:		
'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia		
'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional		
'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)		
'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios		
'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		
'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención		
'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo		
'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica		
'&' documento miembro de la misma familia de patentes		
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 23 de febrero de 2007		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 06/03/2007
Nombre y dirección de correo de ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax:(+31-70) 340-3016		Funcionario autorizado Ulbrecht, Matthias

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
 PCT/EP2006/006535

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría °	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	PAPADOPOULOS C M Y COL. "RECUPERACIÓN FUNCIONAL Y PLASTICIDAD NEUROANATOMICA SEGUIDA DE LA OCLUSIÓN DE LA ARTERIA CEREBRAL MEDIA Y EL TRATAMIENTO CON ANTICUERPO IN-1 EN LA RATA ADULTA" ANNALS OF NEUROLOGY, BOSTON, US, vol. 51, no. 4, abril 2002 (2002-04), páginas 433-441, XP008034394 ISSN: 0364-5134 documento completo	18
X	BAREYRE F M Y COL. "Cambios a largo plazo en el brote y la expresión de genes inducidos por el anticuerpo monoclonar IN-1 en la medula espinal de adulto" JOURNAL OF NEUROSCIENCE, NEW YORK, NY, US, vol. 22, no. 16, 15 de agosto de 2002 (2002-08-15), páginas 7097-7110, XP002330320 ISSN: 0270-6474 documento completo	18
X	WIESSNER C Y COL. "COMPORTAMIENTO DE SALIDA MEJORADO Y PLASTICIDAD CORTICOMEDULAR POR LA INFUSIÓN DEL ANTICUERPO ANTI-NOGO-A 24 HORAS DESPUÉS DE ATAQUE EXPERIMENTAL EN RATAS NORMOTENSIVAS Y EXPONTÁNEAMENTE HIPERTENSAS" JOURNAL OF CEREBRAL BLOOD FLOW AND METABOLISM, RAVEN PRESS, LTD., NEW YORK, NY, US, vol. 23, no. 2, febrero 2003 (2003-02), páginas 154-165, XP008047583 ISSN: 0271-678X documento completo	18
X	BROESAMLE C Y COL: "Regeneración de fibras lesionadas del tracto corticomedular en la rata adulta inducida por un fragmento recombinante del anticuerpo IN-1 humanizado" JOURNAL OF NEUROSCIENCE, NEW YOR, NY, US, vol. 20, no. 21, 1 de Noviembre de 2000 (2000-11-01), páginas 8061-8068, XP002238449 ISSN: 0270-6474 documento completo	18
P,X	WO 2005/061544 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; ELLIS JONATHAN HENRY [GB]; EON-DUVAL ALEXANDRE []) 7 de julio de 2005 (2005-07-07) citado en la soliciud documento completo	1-30
P,X	WO 2005/061545 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; HUSSAIN ISHRUT [GB]; PRINJHA RABINDER KUMAR [GB]) 7 de julio de 2005 (2005-07-07) documento completo	1-30

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional No.
PCT/EP2006/006535

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque la reivindicación 19, 21 y 23-26 está dirigida a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:

porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla No. III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta ☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

información sobre miembros familias de patentes

Solicitud Internacional No.

PCT/EP2006/006535

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2005028508 A	31-03-2005	AU 2004274164 A1 BR PI0414174 A CA 2538725 A1 CN 1878792 A EP 1668033 A2 IS 8404 A KR 20060119982 A	31-03-2005 31-10-2006 31-03-2005 13-12-2006 14-06-2006 10-04-2006 24-11-2006
WO 2004052932 A	24-06-2004	AU 2003289998 A1 BR 0317161 A CA 2509068 A1 CN 1747971 A EP 1572745 A2 JP 2006523087 T KR 20050095768 A MX PA05006265 A	30-06-2004 01-11-2005 24-06-2004 15-03-2006 14-09-2005 12-10-2006 30-09-2005 05-12-2005
WO 2005061544 A	07-07-2005	AR 048912 A1 AU 2004303585 A1 CA 2549956 A1 EP 1711530 A2 EP 1706426 A2 WO 2005061545 A2 KR 20060129290 A MX PA06007190 A US 2006029603 A1	14-06-2006 07-07-2005 07-07-2005 18-10-2006 04-10-2006 07-07-2005 15-12-2006 23-08-2006 09-02-2006
WO 2005061545 A	07-07-2005	AR 048912 A1 AU 2004303585 A1 CA 2549956 A1 EP 1711530 A2 EP 1706426 A2 WO 2005061544 A2 KR 20060129290 A MX PA06007190 A US 2006029603 A1	14-06-2006 07-07-2005 07-07-2005 18-10-2006 04-10-2006 07-07-2005 15-12-2006 23-08-2006 09-02-2006

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference RLE/VB61452	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/EP2006/006535	International filing date (day/month/year) 03/07/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 05/07/2005
Applicant GLAXO GROUP LIMITED		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 6 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☒ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☒ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

HUMANISED ANTIBODIES SPECIFIC FOR NOGO-A AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2006/006535

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.b of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:
 - a. type of material
 - ☒ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material
 - ☐ on paper
 - ☒ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing
 - ☒ contained in the international application as filed
 - ☒ filed together with the international application in electronic form
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purpose of search
2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/006535

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07K16/18 C07K16/22 C12N15/63 A61K39/395 A61P25/28
A61P19/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07K A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, Sequence Search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	① WO 2005/028508 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; UNIV ZURICH [CH]; BARSKE) 31 March 2005 (2005-03-31) cited in the application the whole document	1-30
X	② WO 2004/052932 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; UNIV ZUERICH [CH]; BARSKE) 24 June 2004 (2004-06-24) cited in the application the whole document	1-30



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 February 2007

Date of mailing of the international search report

06/03/2007

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ulbrecht, Matthias

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/006535

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	③ PAPADOPOULOS C M ET AL: "FUNCTIONAL RECOVERY ANF NEUROANATOMICAL PLASTICITY FOLLOWING MIDDLE CEREBRAL ARTERY OCCLUSION AND IN-1 ANTIBODY TREATMENT IN THE ADULT RAT" ANNALS OF NEUROLOGY, BOSTON, US, vol. 51, no. 4, April 2002 (2002-04), pages 433-441, XP008034394 ISSN: 0364-5134 the whole document	18
X	④ BAREYRE F M ET AL: "Long-lasting sprouting and gene expression changes induced by the monoclonal antibody IN-1 in the adult spinal cord" JOURNAL OF NEUROSCIENCE, NEW YORK, NY, US, vol. 22, no. 16, 15 August 2002 (2002-08-15), pages 7097-7110, XP002330320 ISSN: 0270-6474 the whole document	18
X	⑤ WIESSNER C ET AL: "ANTI-NOGO-A ANTIBODY INFUSION 24 HOURS AFTER EXPERIMENTAL STROKE IMPROVED BEHAVIORAL OUTCOME AND CORTICOSPINAL PLASTICITY IN NORMOTENSIVE AND SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS" JOURNAL OF CEREBRAL BLOOD FLOW AND METABOLISM, RAVEN PRESS, LTD., NEW YORK, NY, US, vol. 23, no. 2, February 2003 (2003-02), pages 154-165, XP008047583 ISSN: 0271-678X the whole document	18
X	⑥ BROESAMLE C ET AL: "Regeneration of lesioned corticospinal tract fibers in the adult rat induced by a recombinant, humanized IN-1 antibody fragment" JOURNAL OF NEUROSCIENCE, NEW YORK, NY, US, vol. 20, no. 21, 1 November 2000 (2000-11-01), pages 8061-8068, XP002238449 ISSN: 0270-6474 the whole document	18
P,X	⑦ WO 2005/061544 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; ELLIS JONATHAN HENRY [GB]; EON-DUVAL ALEXANDRE []) 7 July 2005 (2005-07-07) cited in the application the whole document	1-30
P,X	⑧ WO 2005/061545 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; HUSSAIN ISHRUT [GB]; PRINJHA RABINDER KUMAR [GB]) 7 July 2005 (2005-07-07) the whole document	1-30

2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2006/006535

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 19, 21 and 23-26 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/006535

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005028508 A	31-03-2005	AU 2004274164 A1 BR PI0414174 A CA 2538725 A1 CN 1878792 A EP 1668033 A2 IS 8404 A KR 20060119982 A	31-03-2005 31-10-2006 31-03-2005 13-12-2006 14-06-2006 10-04-2006 24-11-2006
WO 2004052932 A	24-06-2004	AU 2003289998 A1 BR 0317161 A CA 2509068 A1 CN 1747971 A EP 1572745 A2 JP 2006523087 T KR 20050095768 A MX PA05006265 A	30-06-2004 01-11-2005 24-06-2004 15-03-2006 14-09-2005 12-10-2006 30-09-2005 05-12-2005
WO 2005061544 A	07-07-2005	AR 048912 A1 AU 2004303585 A1 CA 2549956 A1 EP 1711530 A2 EP 1706426 A2 WO 2005061545 A2 KR 20060129290 A MX PA06007190 A US 2006029603 A1	14-06-2006 07-07-2005 07-07-2005 18-10-2006 04-10-2006 07-07-2005 15-12-2006 23-08-2006 09-02-2006
WO 2005061545 A	07-07-2005	AR 048912 A1 AU 2004303585 A1 CA 2549956 A1 EP 1711530 A2 EP 1706426 A2 WO 2005061544 A2 KR 20060129290 A MX PA06007190 A US 2006029603 A1	14-06-2006 07-07-2005 07-07-2005 18-10-2006 04-10-2006 07-07-2005 15-12-2006 23-08-2006 09-02-2006

SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional

11 de Enero de 2007 (11.01.2007) PCT

(10) Número de Publicación Internacional

WO 2007/003421 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:

C07K16/18 (2006.01) A61K39/395 (2006.01)
C07K16/22 (2006.01) A61P25/28 (2006.01)
C12N15/63 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/EP2006/006535

(22) Fecha de Registro Internacional: 3 Julio de 2006 (03.07.2006)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

0513766.6 5 de Julio de 2005 (05.07.05) GB
0525448.7 14 de Diciembre de 2005 (14.12.05) GB

(74) Agentes: EASEMAN, Richard Lewis y col; GlaxoSmithKline, Corporate Intellectual Property (cn925.21), 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera para toda clase de protección nacional requerida): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera para toda clase de protección regional requerida): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante: GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB]; Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN (GB).

(75) Inventores: ELLIS, Jonathan Henry; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). HAMBLIN, Paul Andrew; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). HUSSAIN, Farhana; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). LEWIS, Alan Peter; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). MCADAM, Ruth; GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB). PRINJHA, Rabinder; GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM195AW (GB). WILSON, Paul, GlaxoSmithKline, Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB).

Publicado:

-- con reporte de Búsqueda Internacional

-- antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones.

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(88) Fecha de la publicación del Reporte de Búsqueda Internacional

12 de Abril 2007

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: ANTICUERPOS HUMANIZADOS ESPECIFICOS PARA NOGO-A Y SUS USOS FARMACEUTICOS

(57) Resumen: La presente invención se refiere a anticuerpos para NOGO, a las formulaciones farmacéuticas que los contienen y al uso de tales anticuerpos en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades/trastornos neurológicos.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
11 January 2007 (11.01.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/003421 A3

(51) International Patent Classification:
C07K 16/18 (2006.01) *A61K 39/395* (2006.01)
C07K 16/22 (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)
C12N 15/63 (2006.01) *A61P 19/10* (2006.01)

(74) Agents: EASEMAN, Richard Lewis et al.; Glaxo-SmithKline, Corporate Intellectual Property (cn925.1), 980 Great West Road, Brentford Middlesex TW8 9GS (GB).

(21) International Application Number:
PCT/EP2006/006535

(22) International Filing Date: 3 July 2006 (03.07.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
0513766.6 5 July 2005 (05.07.2005) GB
0525448.7 14 December 2005 (14.12.2005) GB

(71) Applicant: GLAXO GROUP LIMITED [GB/GB];
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, Greenford
Middlesex UB6 0NN (GB).

(72) Inventors: ELLIS, Jonathan Henry; GlaxoSmithKline,
Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY
(GB). HAMBLIN, Paul Andrew; GlaxoSmithKline,
Gunnels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY
(GB). HUSSAIN, Farhana; GlaxoSmithKline, Gun-
nels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY
(GB). LEWIS, Alan Peter; GlaxoSmithKline, Gun-
nels Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY
(GB). MCADAM, Ruth; GlaxoSmithKline, Gunnels
Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB).
PRINJHA, Rabinder; GlaxoSmithKline, New Frontiers
Science Park South, Third Avenue, Harlow Essex CM19
5AW (GB). WILSON, Paul; GlaxoSmithKline, Gunnels
Wood Road, Stevenage Hertfordshire SG1 2NY (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

(88) Date of publication of the international search report:
12 April 2007

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: HUMANISED ANTIBODIES SPECIFIC FOR NOGO-A AND PHARMACEUTICAL USES THEREOF

(57) Abstract: The present invention relates to antibodies to NOGO, pharmaceutical formulations containing them and to the use
of such antibodies in the treatment and/or prophylaxis of neurological diseases/disorders.

WO 2007/003421 A3

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para: ver forma PCT/ISA/220		PCT OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL (PCT Regla 43bis.1)																									
		Fecha de correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)																									
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220		PARA FUTURAS ACCIONES Ver párrafo 2 a continuación																									
Solicitud Internacional No. PCT/EP2006/006535	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 03.07.2006	Fecha de prioridad (día/mes/año) 05.07.2005																									
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC INV. C07K16/18 C07K16/22 C12N15/63 A61K39/395 A61P25/28 A61P19/10																											
Solicitante GLAXO GROUP LIMITED																											
1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table><tr><td>☒</td><td>Casilla No. I</td><td>Bases de la opinión</td></tr><tr><td>☒</td><td>Casilla No. II</td><td>Prioridad</td></tr><tr><td>☒</td><td>Casilla No. III</td><td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. IV</td><td>Falta de unidad de invención</td></tr><tr><td>☒</td><td>Casilla No. V</td><td>Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td></tr><tr><td>☒</td><td>Casilla No. VI</td><td>Ciertos documentos citados</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. VII</td><td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td></tr><tr><td>☐</td><td>Casilla No. VIII</td><td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td></tr></table> 2. ACCIONES FUTURAS Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1bis(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional. Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde. Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220. 3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.				☒	Casilla No. I	Bases de la opinión	☒	Casilla No. II	Prioridad	☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒	Casilla No. I	Bases de la opinión																									
☒	Casilla No. II	Prioridad																									
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial																									
☐	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																									
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43bis.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación																									
☒	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																									
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																									
☐	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																									
Nombre y dirección de correo de la ISA European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399-0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399-4465		Fecha de finalización de esta opinión ver forma PCT/ISA/210	Funcionario Autorizado Ulbrecht, Matthias Teléfono No. +49 89 2399-7710																								

Casilla No. I Bases de la opinión

1. Respecto al **idioma**, esta opinión se ha establecido con base en:
☒ La solicitud internacional en el idioma en el cual se presentó
☐ Una traducción de la solicitud internacional al, que es el lenguaje de una traducción entregada para propósitos de la búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1(b)).
2. Respecto a cualquier **nucleótido y/o secuencia aminoácida** revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:
 - a. tipo de material:
☒ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia
 - b. formato de material:
☐ en formato escrito
☒ en formato legible por computador
 - c. tiempo de presentación/suministro:
☒ contenido en la solicitud internacional según se registró.
☒ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..
3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.
4. Comentarios adicionales:

Casilla No. II Prioridad

1. ☒ La validez de la prioridad reivindicada no se ha considerado porque la Autoridad de la Búsqueda Internacional no tiene en su poder una copia de la solicitud anterior cuya prioridad ha sido reivindicada o, donde se requerida, una traducción de la solicitud anterior. Esta opinión sin embargo se ha establecido sobre el supuesto de que la fecha relevante (Reglas 43bis.1 y 64.1) es la fecha de la prioridad reivindicada.
2. ☐ Se ha establecido esta opinión como si no se hubiese reivindicado ninguna prioridad debido al hecho de que se ha encontrado que la reivindicación de prioridad es inválida (Reglas 43bis.1 y 64.1). Por consiguiente, para los fines de esta opinión, se considera que la fecha de registro internacional indicada anteriormente es la fecha relevante.
3. Observaciones adicionales, si es necesario:

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un paso inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

- ☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 19, 21, 23-26 (con respecto a la aplicabilidad industrial)

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 19, 21, 23-26 (con respecto a la aplicabilidad industrial) se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique*):

ver hoja separada

- ☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especifique*):
- ☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa (*especificar*).
- ☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para la solicitud completa o para dichas reivindicaciones Nos.
- ☐ no fue posible formarse una opinión significativa sin la lista de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no:
- ☐ presentó una lista de secuencias en papel cumpliendo con el estándar presentado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicha lista no estaba disponible a la Autoridad de Búsqueda Internacional en un formato y manera aceptable a ella.
 - ☐ presentó una lista de secuencias en formato electrónico cumpliendo con el estándar presentado en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicha lista no estaba disponible a la Autoridad de Búsqueda Internacional en un formato y manera aceptable a ella.
 - ☐ pagó los derechos de presentación tardía requeridos para la presentación de una lista de secuencias en respuesta a una invitación bajo las Reglas 13ter.1(a) o (b).
- ☐ no fue posible formarse una opinión significativa sin las tablas relacionadas con la lista de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no presentó dichas tablas en formato electrónico cumpliendo con los requerimientos técnicos presentados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas, y dichas tablas no estaban disponibles a la Autoridad de Búsqueda Internacional en un formato y manera aceptable a ella.
- ☐ las tablas relacionadas con la lista de secuencias nucleótidas y/o amino ácidas, si están en formato electrónico únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos presentados en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.
- ☐ Ver la Casilla Suplementaria para más detalles

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDA DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/EP2006/006535

Casilla No. V Afirmación razonada bajo la Regla 43bis.1(a)(i) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Si: Reivindicaciones	1-17, 19-30
	No: Reivindicaciones	18
Nivel inventivo (IS)	Si: Reivindicaciones	
	No: Reivindicaciones	1-30
Aplicabilidad industrial (IA)	Si: Reivindicaciones	1-18, 20, 22, 27-30
	No: Reivindicaciones	

2. Citaciones y explicaciones
ver hoja separada

Casilla No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 43bis.1 y 70.10)
 y/o
2. Revelaciones no escritas (Regla 43bis.1. y 70.9)
- ver forma 210

18

Re Item III.

Las reivindicaciones 19, 21 y 23-26 se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(i) PCT).

Re Item V.

1. Documentos citados:

- D1: WO 2005/028508 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; UNIV ZURICH [CH]; BARSKE) 31 de marzo de 2005 (2005-03-31) citado en la solicitud
- D2: WO 2004/052932 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; UNIV ZUERICH [CH]; BARSKE) 24 de junio de 2004 (2004-06-24) citado en la solicitud
- D3: PAPADOPOULOS C M ET AL: "PLASTICIDAD NEUROANATOMICA ANF DE LA RECUPERACION FUNCIONAL DESPUÉS DE OCLUSION ARTERIAL CEREBRAL MEDIA Y TRATAMIENTO DE ANTICUERPOS IN-1 EN LA RATA ADULTA" ANNALS OF NEUROLOGY, BOSTON, US, vol. 51, no.4, abril de 2002 (2002-04), páginas 433-441, XP008034394 ISSN: 0364-5134
- D4: BAREYRE F M ET AL: "Retoños de larga duración y cambios de expresión de genes inducidos por anticuerpos monoclonales IN-1 en la médula espinal de adultos" JOURNAL OF NEUROSCIENCE, NUEVA YORK, NY, US, vol. 22, no. 16, 15 de agosto de 2002 (2002-08-15), páginas 7097-7110, XP002330320 ISSN: 0270-6474
- D5: WIESSNER C ET AL: "INFUSIÓN DE ANTICUERPOS ANTI-NOGO-A 24 HORAS DESPUÉS DEL RESULTADO DEL COMPORTAMIENTO MEJORADO DEL DERRAME CEREBRAL Y PLASTICIDAD CORTICOSPINAL EN RATAS NORMOTENSIVAS Y ESPONTÁNEAMENTE HIPERTENSIVAS" JOURNAL OF CEREBRAL BLOOD FLOW AND METABOLISM, RAVEN PRESS, LTD., NUEVA YORK, NY, US, vol. 23, no. 2, febrero de 2003 (2003-02), páginas 154-165, XP008047583 ISSN: 0271-678X
- D6: BROESAMLE C ET AL: "Regeneración de fibras del tracto corticospinal

lesionadas en la rata adulta inducida por un recombinante, fragmento del anticuerpo IN-1 humanizado" JOURNAL OF NEUROSCIENCE, NUEVA YORK, NY, US, vol. 20, no. 21, 1 de noviembre de 2000 (2000-11-01), páginas 8061-8068, XP002238449 ISSN: 0270-6474

D7: WO 2005/061545 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; HUSSAIN ISHRUT [GB]; PRINJHA RABINDER KUMAR [GB] 7 de julio de 2005 (2005-07-07)

D8: WO 2005/061545 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; ELLIS JONATHAN HENRY [GB]; EON-DUVAL ALEXANDRE) 7 de julio de 2005 (2005-07-07) citado en la solicitud

2. Novedad (Artículo 33(2) PCT):

2.1 D1 (reivindicación 17) y D2 (reivindicación 17) enseñan composiciones farmacéuticas que comprenden un anticuerpo anti-NOGO y un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. D3-D6 (resúmenes) enseñan aplicaciones terapéuticas de anticuerpos anti-NOGO que implican la administración de composiciones farmacéuticas que comprenden dichos anticuerpos y diluyentes o portadores farmacéuticamente aceptables. Por lo tanto, a la reivindicación 18 le falta novedad sobre D1-D6.

2.2 Los anticuerpos a que se hace referencia en las reivindicaciones 1-17 y 19-30 no se revelan en la técnica. Por lo tanto, estas reivindicaciones son novedosas.

3. Nivel Inventivo (Artículo 33(3) PCT):

3.1 La materia objeto de la reivindicación 1 se distingue de D1 (cf. todo el documento), que representa la técnica anterior más cercana, en que se sugiere una secuencia de anticuerpos anti-NOGO. Puesto que el anticuerpo de D1 es altamente afín y apropiado para las aplicaciones terapéuticas sugeridas por cualquiera de las reivindicaciones 19-27 que también se enseñan en D1, el problema reside en suministrar una alternativa de dicho anticuerpo. Los anticuerpos propuestos, sin embargo, representan una selección arbitraria de ellos obtenible por experimentación de rutina y no producen ningún efecto técnico no predecible. Estos anticuerpos no establecen un nivel invento de la reivindicación 1.

3.2 Las mismas consideraciones aplican a la reivindicación 16 y a las reivindicaciones

dependientes 2-15 y 17 así como a la aplicación terapéutica de dichos anticuerpos y métodos de producirlos como sugieren las reivindicaciones 19-23, 26 y 28-30 que se conocen de D1.

3.3 Las características adicionales sugeridas por cualquiera de las reivindicaciones 24, 25 y 27 también se revelan en D1 y por lo tanto no establecen un nivel inventivo.

3.4 La misma argumentación que bajo V.3.1 – V.3.2 resultaría si se iniciara de D2.

4. Aplicabilidad Industrial (Artículo 33(4) PCT):

4.1 Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 19, 21 y 23-26 sobre la pregunta de si son aplicables industrialmente, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones en cuanto al uso de un compuesto en el tratamiento médico, pero puede permitir, sin embargo, reivindicaciones a un compuesto conocido para primer uso en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

4.2 Se reconoce la aplicabilidad industrial de la materia objeto de las reivindicaciones 1-18, 20, 22 y 27-30.

5. Claridad (Artículo 6 PCT):

5.1 Las reivindicaciones 19-23 se refieren a “otras enfermedades/trastornos neurológicos”. No es determinable que enfermedades/trastornos sean en verdad cubiertos por dicho término, haciendo así que el alcance de dichas reivindicaciones no sea claro. Esta expresión fue interpretada como que se refiere a las enfermedades/trastornos mencionados en la reivindicación 25.

5.2 La reivindicación 29 se refieren a un método para producir un anticuerpo anti-NOGO que inhibe competitivamente el enlace del anticuerpo de alguna de las reivindicaciones 1-17. Los pasos del método, sin embargo, son distinguibles de aquellos del método de la reivindicación 28 e inevitablemente llevan a la producción de un anticuerpo de conformidad con alguna de las reivindicaciones 1-17 y no a un anticuerpo

competitivamente inhibitorio del mismo. Esta inconsistencia ocasiona problemas para interpretar el alcance de dicha reivindicación.

Re Item VI.

Si la prioridad de la presente solicitud no es valida, D7 y D8 serían relevantes respecto a la novedad y nivel inventivo (Art. 33(2) y (3) PCT). Además, si la presente solicitud es registrada en la fase regional, el documento anterior podría ser relevante para la pregunta de novedad.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/EP2006/006535

International filing date (day/month/year)
03.07.2006

Priority date (day/month/year)
05.07.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07K16/18 C07K16/22 C12N15/63 A61K39/395 A61P25/28 A61P19/10

Applicant
GLAXO GROUP LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☒ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☒ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Ulbrecht, Matthias

Telephone No. +49 89 2399-7710



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/EP2006/006535

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
 - ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material:
 - ☒ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material:
 - ☐ on paper
 - ☒ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing:
 - ☒ contained in the international application as filed.
 - ☒ filed together with the international application in electronic form.
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.
3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

- ☐ the entire international application
- ☒ claims Nos. 19, 21, 23-26 (with respect to IA)

because:

- ☒ the said international application, or the said claims Nos. 19, 21, 23-26 (with respect to IA) relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):
- ☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:
- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b).
- ☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.
- ☐ See Supplemental Box for further details

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-17,19-30
	No: Claims	18
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-30
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-18,20,22,27-30
	No: Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rules 43bis.1 and 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rules 43bis.1 and 70.9)

see form 210

Re item III.

Claims 19, 21 and 23-26 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of R. 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Art. 34(4)(a)(i) PCT).

Re item V.

1. *Cited documents:*

- D1: WO 2005/028508 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; UNIV ZURICH [CH]; BARSKE) 31 March 2005 (2005-03-31) cited in the application
- D2: WO 2004/052932 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; UNIV ZUERICH [CH]; BARSKE) 24 June 2004 (2004-06-24) cited in the application
- D3: PAPADOPOULOS C M ET AL: "FUNCTIONAL RECOVERY AND NEUROANATOMICAL PLASTICITY FOLLOWING MIDDLE CEREBRAL ARTERY OCCLUSION AND IN-1 ANTIBODY TREATMENT IN THE ADULT RAT" ANNALS OF NEUROLOGY, BOSTON, US, vol. 51, no. 4, April 2002 (2002-04), pages 433-441, XP008034394 ISSN: 0364-5134
- D4: BAREYRE F M ET AL: "Long-lasting sprouting and gene expression changes induced by the monoclonal antibody IN-1 in the adult spinal cord" JOURNAL OF NEUROSCIENCE, NEW YORK, NY, US, vol. 22, no. 16, 15 August 2002 (2002-08-15), pages 7097-7110, XP002330320 ISSN: 0270-6474
- D5: WIESSNER C ET AL: "ANTI-NOGO-A ANTIBODY INFUSION 24 HOURS AFTER EXPERIMENTAL STROKE IMPROVED BEHAVIORAL OUTCOME AND CORTICOSPINAL PLASTICITY IN NORMOTENSIVE AND SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS" JOURNAL OF CEREBRAL BLOOD FLOW AND METABOLISM, RAVEN PRESS, LTD., NEW YORK, NY, US, vol. 23, no. 2, February 2003 (2003-02), pages 154-165, XP008047583 ISSN: 0271-678X
- D6: BROESAMLE C ET AL: "Regeneration of lesioned corticospinal tract fibers in

the adult rat induced by a recombinant, humanized IN-1 antibody fragment"
JOURNAL OF NEUROSCIENCE, NEW YORK, NY, US, vol. 20, no. 21, 1
November 2000 (2000-11-01), pages 8061-8068, XP002238449 ISSN: 0270-
6474

D7: WO 2005/061545 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; HUSSAIN ISHRUT [GB];
PRINJHA RABINDER KUMAR [GB]) 7 July 2005 (2005-07-07)

D8: WO 2005/061544 A (GLAXO GROUP LTD [GB]; ELLIS JONATHAN HENRY
[GB]; EON-DUVAL ALEXANDRE []) 7 July 2005 (2005-07-07) cited in the
application

2. *Novelty (Art. 33(2) PCT):*

2.1 D1 (claim 17) and D2 (claim 17) teach pharmaceutical compositions comprising an anti-NOGO antibody and a pharmaceutically acceptable diluent or carrier. D3-D6 (abstracts) teach therapeutical applications of anti-NOGO antibodies implying the administration of pharmaceutical compositions comprising said antibodies and pharmaceutically acceptable diluents or carriers. Hence, claim 18 lacks novelty over any of D1-D6.

2.2 The antibodies referred to in claims 1-17 and 19-30 are not disclosed in the art. Thus, these claims are novel.

3. *Inventive step (Art. 33(3) PCT):*

3.1 The subject-matter of claim 1 is distinguished from D1 (cf. whole document), representing the closest prior art, in that a different anti-NOGO antibody sequence is suggested. As the antibody of D1 is high affine and suitable for the therapeutic applications suggested by any of claims 19-27 which are also taught by D1, the problem resides in providing an alternative of such antibody. The proposed antibodies however, represent an arbitrary selection thereof obtainable by routine experimentation and do not produce any unforeseeable technical effect. These antibodies do not establish an inventive step of claim 1.

3.2 The same considerations apply to claim 16 and the dependent claims 2-15 and 17 as

well as to the therapeutic application of such antibodies and methods of producing them as suggested by claims 19-23, 26 and 28-30 which are known from D1.

3.3 The additional features suggested by any of claims 24, 25 and 27 are also disclosed in D1 and thus do not establish an inventive step.

3.4 The same argumentation as under V.3.1 - V.3.2 would result if it were started from D2.

4. *Industrial applicability (Art. 33(4) PCT):*

4.1 For the assessment of the present claims 19, 21 and 23-26 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

4.2 Industrial applicability of the subject-matter of claims 1-18, 20, 22 and 27-30 is acknowledged.

5. *Clarity (Art. 6 PCT):*

5.1 Claims 19-23 refer to "other neurological diseases/disorders". It is not determinable which diseases/disorders are actually covered by said term, thereby rendering the scope of said claims unclear. This expression was interpreted as referring to the diseases/disorders mentioned in claim 25.

5.2 Claim 29 refers to a method of producing an anti-NOGO antibody that competitively inhibits the binding of the antibody of any of claims 1-17. The method steps, however, are indistinguishable from those of the method of claim 28 and inevitably lead to the production of an antibody according to any of claims 1-17 and not to a competitively inhibitory antibody thereof. This inconsistency causes problems in construing the

scope of said claim.

Re item VI.

Should the priority of the present application not be valid, the above D7 and D8 would be relevant with respect to novelty and inventive step (Art. 33(2) and (3) PCT).

Furthermore, should the present application be entered into the regional phase, the above document could be relevant to the question of novelty.

ANTICUERPOS HUMANIZADOS ESPECIFICOS PARA NOGO-A Y
SUS USOS FARMACEUTICOS

5 **RESUMEN, OBJETO Y FINAIDAD DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a anticuerpos para NOGO,
a las formulaciones farmacéuticas que los contienen y al uso de
tales anticuerpos en el tratamiento y/o profilaxis de
10 enfermedades/trastornos neurológicos.

15

20

25

ANTICUERPOS HUMANIZADOS ESPECIFICOS PARA NOGO-A Y SUS USOS FARMACEUTICOS

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a las inmunoglobulinas, particularmente a los anticuerpos que se unen a NOGO y que neutralizan su actividad, a polinucleótidos que codifican tales anticuerpos, a formulaciones farmacéuticas que contienen los anticuerpos y al uso de tales anticuerpos en el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades neurológicas.

Antecedentes de la Invención

El infarto cerebral es una causa importante de muerte y discapacidad en el mundo occidental. No existe una terapia aprobada para el tratamiento del infarto cerebral distinto del tejido plasminógeno (t-PA) que se tiene que administrar en las primeras 3 horas del inicio después de una exploración tomográfica por computadora (CT, por sus siglas en inglés) para excluir la existencia de hemorragia. Hasta la fecha la mayoría de los agentes terapéuticos dirigidos hacia el tratamiento del infarto cerebral agudo (es decir neuroprotección), han implicado predominantemente la detección de los receptores de glutamato y sus trayectorias de señalización descendentes conocidas por estar implicadas en la muerte celular aguda. No obstante hasta la fecha estas estrategias han probado no tener éxito en los

ensayos clínicos y se asocian frecuentemente a efectos secundarios limitados por la dosis (Hill & Hachinski, The Lancet, 352: (suppl III) 10-14 (1998)). Por lo tanto hay una necesidad de nuevos métodos dirigidos hacia el mejoramiento de la muerte celular después del detenimiento de flujo sanguíneo. La neuroprotección es la capacidad de un tratamiento para prevenir o mejorar la pérdida de células neuronales en respuesta a un proceso dañino o de enfermedad. Ésta se puede lograr detectando las neuronas directa o indirectamente al prevenir la pérdida de células gliales (incluyendo oligodendrocitos).

Después del inicio del infarto cerebral, un cierto grado de recuperación funcional espontánea se observa en muchos pacientes, sugiriendo que el cerebro tiene la capacidad (aunque limitada) de repararse y/o restaurarse después de la lesión. Los agentes que tienen el potencial de mejorar esta recuperación por lo tanto pueden permitir que la intervención sea hecha mucho más adelante (potencialmente días) después del inicio de la isquemia cerebral. Los agentes que pueden ofrecer la neuroprotección aguda y mejorar la recuperación funcional pueden proporcionar ventajas importantes sobre las estrategias de neuroprotección potenciales actuales.

Actualmente son bien conocidos los mecanismos que causan la recuperación funcional. El brote de axones dañados o no dañados se ha propuesto como un mecanismo posible. Sin embargo, aunque los estudios *in vivo* han mostrado que el

tratamiento de la lesión a la médula espinal o infarto cerebral con factores neurotróficos da lugar a la recuperación funcional mejorada y a un grado de brote axonal, éstos no prueban un enlace directo entre el grado de brote axonal y el grado de recuperación funcional (Jakeman, y col. 1998, Exp. Neurol. 154: 170-184, Kawamata y col. 1997, Proc Acad Natl. Sci. E.E.U.U., 94:8179-8184, Ribotta, y col. 2000, J Neurosci. 20: 5144-5152). Además, el brote axonal requiere una neurona viable. En enfermedades tal como infarto cerebral que se asocia a la muerte celular extensa, el mejoramiento de la recuperación funcional ofrecido por un agente post-infarto dado puede por lo tanto ser a través de mecanismos distintos del brote axonal tal como la diferenciación de las células madre endógenas, la activación de las trayectorias redundantes, los cambios de la distribución del receptor o la excitabilidad de la neuronas o glías (Fawcett & Asher, 1999, Brain Res. Bulletin, 49: 377-391, Homer & Galga, 2000, Nature 407 963-970).

La capacidad limitada del sistema nervioso central (CNS, por sus siglas en inglés) de repararse después de la lesión se puede deber a las moléculas dentro del ambiente del CNS que tienen un efecto inhibitor sobre el brote axonal (excrecencia del exsón) tal como la proteína NOGO de mielina (Sato S. y col. (1989) Biochem. Biophys. Res. Comm. 163, 1473-1480; McKerracher L y col. (1994) Neuron 13, 805-811; Mukhopadhyay G y col. (1994) Neuron 13, 757-767; Torigoe K y Lundborg G

(1997) Exp. Neurology 150, 254-262; Schafer y col. (1996) Neuron 16, 1107-1113; WO9522344; WO9701352; Prinjha R y col. (2000) Nature 403, 383-384; Chen MS y col. (2000) Nature 403, 434-439; GrandPre T y col. (2000) Nature 403, 439-444; US005250414A; 5 WO200005364A1; WO0031235).

Se han identificado tres formas de NOGO humana: residuos 1192 de aminoácido que tienen NOGO-A (Acceso GenBank No. AJ251383); NOGO-B, una variante de unión que carece de los residuos 186 a 1004 en el dominio extracelular putativo (Acceso 10 GenBank No. AJ251384) y una variante más corta de unión, NOGO-C, que también carece de los residuos 186 a 1004 y también tiene un dominio terminal amino alternativo más pequeño (Acceso GenBank No. AJ251385) (Prinjha y col. (2000) supra).

La inhibición de las proteínas inhibidoras del CNS tal como 15 NOGO puede proporcionar medios terapéuticos para mejorar el daño neuronal y promover la reparación y crecimiento neuronal, de tal modo ayudan potencialmente a la recuperación de la lesión neuronal tal como la mantenida en el infarto cerebral. Los ejemplos de tales inhibidores de NOGO pueden incluir moléculas 20 pequeñas, péptidos y anticuerpos.

Los anticuerpos comprenden comúnmente dos cadenas pesadas ligadas juntas por los enlaces disulfuro y dos cadenas ligeras. Cada de cadena ligero es ligada a una cadena pesada respectiva por enlaces disulfuro. Cada cadena pesada tiene en 25 un extremo un dominio variable seguido por un número de

dominios constantes. Cada cadena ligera tiene un dominio variable en un extremo y un dominio constante en su otro extremo. El dominio variable de cadena ligera se alinea con el dominio variable de la cadena pesada. El dominio constante de cadena ligera se alinea con el primer dominio constante de la cadena pesada. Los dominios constantes en las cadenas ligeras y pesadas no están implicados directamente en la unión del anticuerpo al antígeno.

Los dominios variables de cada par de cadenas ligeras y pesadas forman el sitio de unión de antígeno. Los dominios variables en las cadenas ligeras y pesadas tienen la misma estructura general y cada dominio comprende cuatro regiones de la estructura, cuyas secuencias se conservan relativamente, conectadas por tres regiones de determinación de complementariedad (CDRs, por sus siglas en ingles) designadas frecuentemente como regiones hipervariables. Las cuatro regiones de la estructura adoptan en gran parte un orden de lámina beta y las CDRs forman bucles conectados, y en algunos casos forman parte de la estructura de lámina beta. Las CDRs son mantenidas en proximidad cercana por las regiones de la estructura y, con las CDRs del otro dominio, contribuyen a la formación del sitio de unión de antígeno. Las CDRs y las regiones de estructura de los anticuerpos se pueden determinar por referencia a Kabat y col. ("Sequences of proteins of immunological interest" US Dept. of Health and Human Services,

US Government Printing Office, 1987).

Se ha reportado que un anticuerpo monoclonal de murino, IN-1, que fue producido contra NI-220/250, una proteína de mielina que es un inhibidor potente del crecimiento de exsón (y mostrada posteriormente como un fragmento de NOGO-A), promueve la regeneración axonal (Caroni, P y Schwab, ME (1988) Neuron 1 85-96; Schnell, L y Schwab, ME (1990) Nature 343 269-272; Bregman, BS y col. (1995) Nature 378 498-501 y Thallmair, M y col. (1998) Nature Neuroscience 1 124-131). También se ha reportado que NOGO-A es el objetivo de IN-1 (Chen y col. (2000) Nature 403 434-439). La administración del fragmento IN-1 Fab o IN-1 humanizado a las ratas que han experimentado el corte transversal de la médula espinal, mejoró la recuperación (Fiedler, M y col. (2002) Protein Eng 15 931-941; Brosamle, C y col. (2000) J. Neuroscience 20 8061-8068).

Los anticuerpos monoclonales que se unen a NOGO se describen en los documentos WO 04/052932 y WO2005028508. El documento WO 04/052932 describe un anticuerpo de murino 11 C7 que se une a ciertas formas de NOGO humana con alta afinidad.

Es deseable aislar y desarrollar los anticuerpos monoclonales terapéuticamente útiles adicionales que se unen a, e inhiben la actividad de, NOGO humana. El proceso de la neurodegeneración es la base de muchas enfermedades/trastornos neurológicos incluyendo, pero sin

limitarse a, enfermedades agudas tal como infarto cerebral (isquémico o hemorrágico), lesión cerebral traumática y lesión de la médula espinal así como enfermedades crónicas que incluyen la enfermedad de Alzheimer, demencias frontotemporales (tauopatías), neuropatía periférica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD, por sus siglas en inglés), esquizofrenia, esclerosis lateral amiotrófica (ALS, por sus siglas en inglés), esclerosis múltiple, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple y miosotís de inclusión corporal. Por lo tanto un anticuerpo monoclonal anti-NOGO puede ser útil en el tratamiento de estas enfermedades/trastornos. Tales anticuerpos para el tratamiento de la enfermedad/trastorno anterior son proporcionados por la presente invención y se describen con más detalle posteriormente.

El documento WO 2005/061544 describe los anticuerpos monoclonales de alta afinidad, incluyendo un anticuerpo monoclonal de murino 2A10, y una variante humanizada del mismo H1 L11.

Breve Descripción de la Invención

La presente invención proporciona un número de anticuerpos monoclonales que se unen a una NOGO humana. La presente solicitud hace referencia a muchas SEC ID NOS, que se presentan brevemente en la tabla 12, con las secuencias después de la tabla al final de este documento.

El anticuerpo de murino 2A10 se une a NOGO humana con

alta afinidad, y se une a la forma de NOGO que es expresada por las líneas celulares humanas con alta afinidad. 2A10 se ha humanizado con éxito en el pasado (H1 L11 que comprende la región variable de cadena pesada H1 (SEC ID NO. 77) y la región variable de cadena ligera L11 (SEC ID NO. 78)). La presente invención proporciona los anticuerpos monoclonales humanizados adicionales que conservan una porción grande de la afinidad de, o tienen afinidad equivalente a, el anticuerpo de donador (2A10) a NOGO humana. En particular los anticuerpos de la presente invención tienen un alto grado de unión a NOGO humana en forma recombinante según lo expresado en las células bacterianas (tal como E. Coli), y también en la forma que es expresada por una línea celular humana del neuroblastoma (por ejemplo la línea celular humana del neuroblastoma IMR32).

Para los propósitos de proporcionar las variantes humanizadas 2A10, los presentes inventores han identificado un número de residuos de aminoácidos esenciales en la secuencia de la estructura de las regiones variables 2A10 que se creen que son importantes en la retención óptima de la afinidad de unión a la NOGO humana. La región variable de cadena pesada 2A10 (VH, por sus siglas en inglés) se proporciona en la SEC ID NO. 7; la región variable de cadena ligera 2A10 (VL, por sus siglas en inglés) se proporciona en la SEC ID NO. 8. Las cadenas pesadas y ligeras quiméricas que comprenden las regiones variables de murino y las regiones constantes humanas se proporcionan en las

SEC ID NOS 9 y 10 respectivamente (la combinación de las dos cadenas quiméricas es llamada HcLc). El lector experto entenderá que las SEC ID NOS 9 y 10 representan las cadenas pesadas o las cadenas ligeras antes de cualquier procesamiento (por ejemplo el procesamiento mediado por la célula hospedera) para la eliminación de una secuencia señal. Comúnmente las formas procesadas de las cadenas de anticuerpo comenzarán en la posición 20 (después de la eliminación de la secuencia señal) para la SEC ID NO. 9; y comenzará en la posición 21 para la SEC ID NO. 10. Dentro del contexto de la presente invención todas las secuencias de cadena pesada y ligera de longitud totales serán proporcionadas con la secuencia señal incluida (que para el resto de las secuencias de longitud totales, que no son SEC ID NOS 9 y 10, corresponde a la SEC ID NO.75). Será evidente al experto que el anticuerpo producido por una línea celular transfectada con un gene que codificaba cualquiera de estas cadenas pesadas y ligeras de longitud totales, no debe comprender esta secuencia señal.

La tabla 1, las CDRs de la cadena pesada 2A10 son:

CDR	De acuerdo a Kabat
H1	SYWMH (SEC ID NO: 1)
H2	NINPSNGGTNYNEKFKS (SEC ID NO: 2)
H3	GQGY (SEC ID NO: 3)

Tabla 2, CDRs de cadena ligera 2A10:

CDR	De acuerdo a Kabat
L1	RSSKSLLYKDGKTY (SEC ID NO: 4)
L2	LMSTRAS (SEC ID NO: 5)
L3	QQLVEYPLT (SEC ID NO: 6)

Las CDRs fueron identificadas de acuerdo a Kabat (Kabat y col. (1991) "Sequences of preteins of immunological interest"; Fifth Edition; US Departament of Health and Human Services; Publicación NIH No. 91-3242). Las CDRs preferiblemente son según lo definido por Kabat pero siguiendo los principios de la estructura y el pliegue de la proteína según lo definido por Chothia y Lesk, (Chothia y col., (1989) "Conformations of immunoglobulin hypervariable regions"; Nature 342, p877-883) será apreciado que los residuos adicionales también se puedan considerar como parte de la región de unión de antígeno y que así sean comprendidos por la presente invención.

H1 y L11 de los dominios de VH y VL se han descrito previamente en el documentos WO 2005/061544 y son un resultado de las CDRs mencionada en las tablas 1 y 2 que son injertadas en las regiones variables humanas con alta homología al anticuerpo de donador 2A10, cada constructo injertado que comprende adicionalmente las mutaciones anteriores en las posiciones de Kabat 93 y 94 (para H1 VH) o 4, 45 y 46 (para L11 VL).

El anticuerpo 2A10 es capaz de unirse a NOGO humana, y también de unirse a NOGO de mono tití y rata, y se cree que los nuevos anticuerpos humanizados de la presente invención conservarán tal característica. Por ejemplo un anticuerpo monoclonal que comprende las regiones variables H20 y L16 (ver

abajo para detalles) a NOGO de mono tití así como a NOGO de rata, NOGO de Cynomolgus y de mono ardilla. La secuencia del fragmento de NOGO-A de mono tití se da en la SEC ID NO. 113.

Los anticuerpos que comprenden las CDRs en la tabla 1 y 2 son proporcionados por la presente invención. Los anticuerpos que comprenden los análogos de estas CDRs también están comprendidos dentro de la presente invención.

Región Variable de Cadena Pesada (VH)

En un aspecto de la presente invención los anticuerpos comprenden una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácido de la SEC ID NO. 77 (región variable H1) que comprende adicionalmente un número de sustituciones en una o más de las posiciones 12, 20, 38, 40, 48, 67, 68, 70, 72, 74, 76, 79 y 91; en donde cada residuo de aminoácido sustituido se reemplaza con el residuo de aminoácido en la posición equivalente en la SEC ID NO 7 (región variable de cadena pesada del anticuerpo de donador 2A10) y el número de sustituciones está entre 1 y 13. En otras modalidades el número de sustituciones es 1, ó 2, ó 3, ó 4, ó 5, ó 6, ó 7, ó 8, ó 9, ó 10, ó 11, ó 12, ó 13. En otras modalidades el número de sustituciones está entre 2 y 13, ó 3 y 13, ó 4 y 13, ó 5 y 13, ó 6 y 13, ó 7 y 13, ó 8 y 13, ó 9 y 13, ó 10 y 13 ó 11 y 13, ó 12 y 13. En otras modalidades el número de sustituciones es 1 ó 2, o en el intervalo de 1 a 3 sustituciones, o 1 a 4, ó 1 a 5, ó 1 a 6, ó 1 a 7, ó 1 a 8, ó 1 a 9, ó 1 a 10, ó 1 a 11, ó 1 a 12 sustituciones.

En este contexto las sustituciones se describen son equivalentes en concepto a las "mutaciones inversas" donde los residuos de aminoácido de estructura humanos en las posiciones específicas dentro de la secuencia H1 están mutados de manera inversa a los residuos de aminoácido en la posición equivalente dentro de la secuencia del anticuerpo de donador 2A10.

A menos que se indique específicamente lo contrario, cuando una posición numérica de un residuo de aminoácido encontrado dentro de una secuencia específica se menciona en este documento, por ejemplo "posición 12", se desea que el experto asigne al primer aminoácido en la secuencia la posición "1" y cuente a partir de la posición uno e identifique el aminoácido que está en la posición deseada, en este ejemplo el duodécimo residuo de aminoácido en la secuencia. El experto notará que este sistema de numeración no corresponde al sistema de numeración de Kabat que se utiliza frecuentemente para las posiciones de aminoácido dentro de las secuencias del anticuerpo. La siguiente tabla (la tabla 3) ilustra las sustituciones/mutaciones inversas de la presente invención y proporciona sus posiciones numéricas y el número de Kabat para tal posición numérica:

Tabla 3				
	Residuo de estructura humana de H1 (SEC ID NO: 77)	Posición numérica	Número de Kabat de la posición numérica	Residuo correspondiente en murino 2A10 (SEC ID NO: 7)
5	K	12	12	V
	V	20	20	L
	R	38	38	K
	A	40	40	R
10	M	48	48	I
	R	67	66	K
	V	68	67	A
	M	70	69	L
	R	72	71	V
15	T	74	73	K
	T	76	75	S
	V	79	78	A
	T	91	87	S

20 Con referencia a la tabla 3, en una modalidad, los anticuerpos monoclonales de la presente invención comprenden la sustitución/mutación inversa en la posición numérica 79 para formar anticuerpos de la "clase A".

25 Para la afinidad de unión óptima, se ha encontrado que el par de residuos de aminoácido en las posiciones 48 y 68, debe

ser I y A respectivamente (mientras que existan en 2A10) o M y V respectivamente (mientras que existan en H1). Por consiguiente, nuevamente con referencia a la tabla 3, en otra modalidad, "clase B", el anticuerpo monoclonal comprende la sustitución en las
5 posiciones 79, 48 y 68.

En otra modalidad ("clase C") los anticuerpos monoclonales de la "clase A" o "clase B" comprenden adicionalmente una sustitución en las posiciones 40 y/o 67.

En otra modalidad los anticuerpos monoclonales de la "clase
10 C" de la presente invención comprenden adicionalmente una sustitución en las posiciones 38, 72 ó 70 para formar los anticuerpos de la "clase D".

En otra modalidad los anticuerpos monoclonales de la "clase D" comprenden adicionalmente las sustituciones en una o más de
15 las posiciones 12, 20, 74, 76 ó 91 ("clase E").

La siguiente tabla incluye los detalles de 20 diferentes regiones variables de cadena pesadas (VH) que pueden formar parte de los anticuerpos de la presente invención. Cada una de
20 VH descrita se basa en H1 VH (SEC ID NO. 77) que comprende adicionalmente las sustituciones mencionadas en la tabla (tabla 4) donde el residuo H1 en la posición relevante es sustituido con el residuo 2A10 en tal posición (en la tabla, "-" significa medios que no existe sustitución en tal posición, y así el residuo
25 permanece como en la secuencia de H1):



Tabla 4

5	Nueva VH (SEC ID NO: X)	Residuo numérico No.	12	20	38	40	48	67	68	70	72	74	76	79	91
		Kabat No.	12	20	38	40	48	66	67	69	71	73	75	78	87
		2A10	V	L	K	R	I	K	A	L	V	K	S	A	S
		H1	K	K	R	A	M	R	M	M	R	T	T	V	T
10	H5 (11)		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	A	-
	H6 (12)		-	-	-	-	I	-	A	-	-	-	-	A	-
	H7 (13)		-	-	-	-	I	-	A	L	V	K	-	A	-
	H8		-	-	-	-	I	-	A	L	V	-	-	A	-
	H9		-	L	-	-	I	-	A	L	V	K	-	A	-
	H10		-	L	K	-	I	-	A	L	V	K	-	A	-
	H12		-	-	-	-	I	-	A	L	-	K	-	-	-
	H13		-	-	-	-	I	-	A	-	V	-	-	A	-
	H14 (14)		V	L	K	-	I	-	A	L	-	-	-	A	-
	H15 (15)		V	L	K	R	I	K	A	L	V	-	S	A	S
15	H16 (16)		-	-	K	R	I	K	A	L	V	K	-	A	-
	H17 (17)		V	L	K	R	I	K	A	L	V	K	-	A	-
	H18 (18)		V	L	K	R	I	K	A	L	V	K	S	A	S
	H19 (85)		-	-	-	R	I	-	A	-	-	-	-	A	-
	H20 (86)		-	-	-	-	I	K	A	-	-	-	-	A	-
	H21 (87)		-	-	-	R	I	K	A	-	-	-	-	A	-
	H22 (88)		-	-	K	R	I	K	A	-	-	-	-	A	-
	H23 (89)		-	-	K	R	I	K	A	-	V	-	-	A	-
	H24 (90)		-	-	K	R	I	K	A	L	V	-	-	A	-
	H25 (91)		-	-	-	R	-	-	-	-	-	-	-	A	-
20															
25															

Por consiguiente se proporciona un anticuerpo monoclonal

que comprende la región variable de cadena pesada que tiene una secuencia dada en cualquiera de las SEC ID NOS: 11-18 ó 85-91; o variantes de las mismas que comprenden los análogos de las CDRs. En otra modalidad se proporciona un anticuerpo monoclonal que comprende una cadena pesada que tiene una secuencia dada en cualquiera de las SEC ID NOS: 26-33 ó 92-98; o variantes de las mismas que comprenden los análogos de las CDRs.

En una modalidad particular el anticuerpo comprende las regiones de VH proporcionadas en las SEC ID NOS: 11, 12, 16, 18, 85, 86, 87 ó 91 o variantes de las mismas que comprenden los análogos de las CDRs; o cadenas pesadas proporcionadas en las SEC ID NOS: 26, 27, 31, 33, 92, 93, 94 ó 98 o variantes de las mismas que comprenden los análogos de las CDRs.

Región Variable de Cadena Ligera

En un aspecto de la presente invención los anticuerpos comprenden una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácido de la SEC ID NO. 20 (región variable L13) que además opcionalmente comprende un número de sustituciones en una o más de las posiciones 4, 7, 11, 19, 42, 64 y 70; en donde cada residuo de aminoácido sustituido se reemplaza por el residuo de aminoácido en la posición equivalente en la SEC ID NO. 8 (la región variable de cadena ligera del anticuerpo de donador 2A10) y el número de sustituciones está entre 0 y 7. En otras modalidades el número de sustituciones es

1, ó 2, ó 3, ó 4, ó 5, ó 6, ó 7. En otras modalidades el número de sustituciones está entre 2 y 7, ó 3 y 7, ó 4 y 7, ó 5 y 7, ó 6 y 7.

En otras modalidades el número de sustituciones es 1 ó 2, o está en el intervalo de 1 a 3 sustituciones, o 1 a 4, ó 1 a 5, ó 1 a 6. La siguiente tabla (tabla 5) ilustra las sustituciones/mutaciones inversas de la presente invención y proporciona sus posiciones numéricas y el número de Kabat para tal posición numérica:

Tabla 5

Residuo de estructura humana de L3 (SEC ID NO: 20)	Posición numérica	Número de Kabat de la posición numérica	Residuo correspondiente en murino 2A10 (SEC ID NO: 8)
M	4	4	I
S	7	7	D
L	11	11	N
A	19	19	V
Q	42	37	L
P	64	59	S
G	70	65	S

Con referencian a la tabla 5, en otra modalidad, "clase X", los anticuerpos monoclonales de la presente invención

comprenden una región de VL que tiene la sustitución/mutación inversa en las posiciones 11 y 19. En otra modalidad, "clase Y", los anticuerpos monoclonales de la "clase X" comprenden adicionalmente la sustitución en la posición 42. En una
5 modalidad adicional los anticuerpos monoclonales de la "clase X" o "clase Y" comprenden adicionalmente una mutación inversa en las posiciones 7, 64 ó 70 para formar la "clase Z".

Nuevamente con referencia a la tabla 5, en otra modalidad
10 los anticuerpos monoclonales de la presente invención comprenden una región de VL que tiene una sustitución en la posición 4 (que corresponde a L11 (SEC ID NO.78)).

La siguiente tabla (tabla 6) incluye los detalles de siete
15 diferentes regiones variables de cadena ligera (VL) que puedan formar parte de los anticuerpos de la presente invención o son variantes de los mismos que comprenden los análogos de las CDRs. Cada una de VL descritas es, o se basa en, los L13 VL (SEC ID NO. 20) además opcionalmente comprenden las
20 sustituciones mencionadas en la tabla donde el residuo L13 en la posición relevante se sustituye con el residuo 2A10 en tal posición (en la tabla, "-" significa medios que no existe una sustitución en tal posición, y así el residuo permanece como en la secuencia de L13):

Tabla 6

5	Nueva VH (SEC ID NO: X)	Residuo numérico No.	4	7	11	19	42	64	70
		Kabat No.	4	7	11	19	37	59	65
		2A10	I	D	N	V	L	S	S
		L131	M	S	L	A	Q	P	G
10	L11 (78)		I	-	-	-	-	-	-
	L13 (20)		-	-	-	-	-	-	-
	L14 (21)		-	-	-	-	L	-	-
	L15 (22)		-	-	-	-	L	S	-
	L16 (23)		-	-	N	V	L	-	-
	L17 (24)		-	D	-	-	-	S	S
	L18 (25)		-	D	N	-V	L	S	S

Por consiguiente se proporciona un anticuerpo monoclonal
que comprende la región variable de cadena ligera que tiene una
secuencia dada en cualquiera de las SEC ID NOS: 20-25; o
variantes de las mismas que comprenden los análogos de las
CDRs. En otra modalidad se proporciona un anticuerpo
monoclonal que comprende una cadena ligera que tiene una
secuencia dada en cualquiera de las SEC ID NOS: 35-40; o
variantes de las mismas que comprenden los análogos de las
CDRs.

Alternativamente se proporciona un anticuerpo monoclonal
que comprende la región variable de cadena ligera que tiene la
secuencia dada en la SEC ID NO. 19, o una cadena ligera que

tiene la secuencia dada en la SEC ID NO. 34.

En una modalidad particular el anticuerpo comprende las regiones de VL proporcionadas en las SEC ID NOS 20, 23 y 25 o variantes de de las mismas que comprenden los análogos de las CDRs o cadenas ligeras proporcionadas en las SEC ID NOS 35, 38 y 40 o variantes de las mismas que comprenden los análogos de las CDRs.

Combinaciones Específicas de Regiones Variables de Cadena Pesada y Ligera

La presente invención proporciona los anticuerpos o similares, que comprenden todas las combinaciones posibles de las regiones variables de cadena pesada y las regiones variables de cadena ligera que se describieron anteriormente. También están consideradas en esas combinaciones, y en las combinaciones listadas más adelante, las secuencias específicas referidas o variantes de las mismas que comprenden los análogos de las CDRs naturales.

Los anticuerpos de la presente invención comprenden una región variable de cadena pesada y una región variable de cadena ligera.

En una modalidad el anticuerpo comprende:

(a) Una región variable de cadena pesada que tiene la secuencia de aminoácido de la SEC ID NO. 77 (región variable de H1) que comprende adicionalmente un número de sustituciones en una o más de las posiciones 12, 20, 38, 40, 48, 67, 68, 70, 72,

74, 76, 79 y 91; en donde cada residuo de aminoácido sustituido se reemplaza por el residuo de aminoácido en la posición equivalente en la SEC ID NO 7 (la región variable de cadena pesada del anticuerpo de donador 2A10) y el número de sustituciones está entre 1 y 13. En otras modalidades el número de sustituciones es 1, ó 2, ó 3, ó 4, ó 5, ó 6, ó 7, ó 8, ó 9, ó 10, ó 11, ó 12, ó 13; y

(b) una región variable de cadena ligera seleccionada de las SEC ID NOS 20-25 ó 78.

Las modalidades particulares son anticuerpos que comprenden las siguientes combinaciones de regiones variables de cadena pesadas y ligera: H1 L13 (SEC ID NO: 77 + SEC ID NO: 20), H5L13 (SEC ID NO: 11 + SEC ID NO: 20), H6L13 (SEC ID NO: 12 + SEC ID NO: 20), H14L13 (SEC ID NO: 14 + SEC ID NO: 20), H15L13 (SEC ID NO: 15 + SEC ID NO: 20), H16L13 (SEC ID NO: 16 + SEC ID NO: 20), H17L13 (SEC ID NO: 17 + SEC ID NO: 20), H18L13 (SEC ID NO: 18 + SEC ID NO: 20), H19L13 (SEC ID NO: 85 + SEC ID NO: 20), H20L13 (SEC ID NO: 86 + SEC ID NO: 20), H21 L13 (SEC ID NO: 87 + SEC ID NO: 20), H22L13 (SEC ID NO: 88 + SEC ID NO: 20), H23L13 (SEC ID NO: 89 + SEC ID NO: 20), H24L13 (SEC ID NO: 90 + SEC ID NO: 20), H25L13 (SEC ID NO: 91 + SEC ID NO: 20), H700L13 (SEC ID NO: 13 + SEC ID NO: 20), H1 L16 (SEC ID NO: 77 + SEC ID NO: 23), H5L16 (SEC ID NO: 11 + SEC ID NO: 23), H6L16 (SEC ID NO: 12 + SEC ID NO: 23), H14L16 (SEC ID NO: 14 + SEC ID NO: 23),

H15L16 (SEC ID NO: 15 + SEC ID NO: 23), H16L16 (SEC ID NO: 16 + SEC ID NO: 23), H17L16 (SEC ID NO: 17 + SEC ID NO: 23), H18L16 (SEC ID NO: 18 + SEC ID NO: 23), H19L16 (SEC ID NO: 85 + SEC ID NO: 23), H20L16 (SEC ID NO: 86 + SEC ID NO: 23),
 5 H21 L16 (SEC ID NO: 87 + SEC ID NO: 23), H22L16 (SEC ID NO: 88 + SEC ID NO: 23), H23L16 (SEC ID NO: 89 + SEC ID NO: 23), H24L16 (SEC ID NO: 90 + SEC ID NO: 23), H25L16 (SEC ID NO: 91 + SEC ID NO: 23), H700L16 (SEC ID NO: 13 + SEC ID NO: 23), H1L18 (SEC ID NO: 77 + SEC ID NO: 25), H5L18 (SEC ID
 10 NO: 11 + SEC ID NO: 25), H6L18 (SEC ID NO: 12 + SEC ID NO: 25), H14L18 (SEC ID NO: 14 + SEC ID NO: 25), H15L18 (SEC ID NO: 15 + SEC ID NO: 25), H16L18 (SEC ID NO: 16 + SEC ID NO: 25), H17L18 (SEC ID NO: 17 + SEC ID NO: 25), H18L18 (SEC ID NO: 18 + SEC ID NO: 25), H19L18 (SEC ID NO: 85 + SEC ID NO: 25), H20L18 (SEC ID NO: 86 + SEC ID NO: 25), H21 L18 (SEC ID
 15 NO: 87 + SEC ID NO: 25), H22L18 (SEC ID NO: 88 + SEC ID NO: 25), H23L18 (SEC ID NO: 89 + SEC ID NO: 25), H24L18 (SEC ID NO: 90 + SEC ID NO: 25), H25L18 (SEC ID NO: 91 + SEC ID NO: 25), H700L18 (SEC ID NO: 13 + SEC ID NO: 25).

20 Otras modalidades son los anticuerpos que comprenden las siguientes combinaciones de regiones variables de cadena pesada y ligera: H1L14 (SEC ID NO: 77 + SEC ID NO: 21), H5L14 (SEC ID NO: 11 + SEC ID NO: 21), H6L14 (SEC ID NO: 12 + SEC ID NO: 21), H14L14 (SEC ID NO: 14 + SEC ID NO: 21), H15L14
 25 (SEC ID NO: 15 + SEC ID NO: 21), H16L14 (SEC ID NO: 16 +

SEC ID NO: 21), H17L14 (SEC ID NO: 17 + SEC ID NO: 21),
 H18L14 (SEC ID NO: 18 + SEC ID NO: 21), H19L14 (SEC ID NO:
 85 + SEC ID NO: 21), H20L14 (SEC ID NO: 86 + SEC ID NO: 21
), H21 L14 (SEC ID NO: 87 + SEC ID NO: 21), H22L14 (SEC ID
 5 NO: 88 + SEC ID NO: 21), H23L14 (SEC ID NO: 89 + SEC ID NO:
 21), H24L14 (SEC ID NO: 90 + SEC ID NO: 21), H25L14 (SEC ID
 NO: 91 + SEC ID NO: 21), H700L14 (SEC ID NO: 13 + SEC ID
 NO: 21), H1 L15 (SEC ID NO: 77 + SEC ID NO: 22), H5L15 (SEC
 ID NO: 11 + SEC ID NO: 22), H6L15 (SEC ID NO: 12 + SEC ID
 10 NO: 22), H14L15 (SEC ID NO: 14 + SEC ID NO: 22), H15L15 (SEC
 ID NO: 15 + SEC ID NO: 22), H16L15 (SEC ID NO: 16 + SEC ID
 NO: 22), H17L15 (SEC ID NO: 17 + SEC ID NO: 22), H18L15 (SEC
 ID NO: 18 + SEC ID NO: 22), H19L15 (SEC ID NO: 85 + SEC ID
 NO: 22), H20L15 (SEC ID NO: 86 + SEC ID NO: 22), H21 L15
 15 (SEC ID NO: 87 + SEC ID NO: 22), H22L15 (SEC ID NO: 88 +
 SEC ID NO: 22), H23L15 (SEC ID NO: 89 + SEC ID NO: 22),
 H24L15 (SEC ID NO: 90 + SEC ID NO: 22), H25L15 (SEC ID NO:
 91 + SEC ID NO: 22), H700L15 (SEC ID NO: 13 + SEC ID NO:
 22), H1 L17 (SEC ID NO: 77 + SEC ID NO: 24), H5L17 (SEC ID
 20 NO: 11 + SEC ID NO: 24), H6L17 (SEC ID NO: 12 + SEC ID NO:
 24), H14L17 (SEC ID NO: 14 + SEC ID NO: 24), H15L17 (SEC ID
 NO: 15 + SEC ID NO: 24), H16L17 (SEC ID NO: 16 + SEC ID NO:
 24), H17L17 (SEC ID NO: 17 + SEC ID NO: 24), H18L17 (SEC ID
 NO: 18 + SEC ID NO: 24), H19L17 (SEC ID NO: 85 + SEC ID NO:
 25 24), H20L17 (SEC ID NO: 86 + SEC ID NO: 24), H21 L17 (SEC ID

NO: 87 + SEC ID NO: 24), H22L17 (SEC ID NO: 88 + SEC ID NO: 24), H23L17 (SEC ID NO: 89 + SEC ID NO: 24), H24L17 (SEC ID NO: 90 + SEC ID NO: 24), H25L17 (SEC ID NO: 91 + SEC ID NO: 24), H700L17 (SEC ID NO: 13 + SEC ID NO: 24).

5 Otras modalidades son los anticuerpos que comprenden las
siguientes combinaciones de regiones variables de cadena
pesada y ligera: H1 L6 (SEC ID NO: 77 + SEC ID NO: 19), H5L6
(SEC ID NO: 11 + SEC ID NO: 19), H6L6 (SEC ID NO: 12 + SEC
ID NO: 19), H14L6 (SEC ID NO: 14 + SEC ID NO: 19), H15L6
10 (SEC ID NO: 15 + SEC ID NO: 19), H16L6 (SEC ID NO: 16 + SEC
ID NO: 19), H17L6 (SEC ID NO: 17 + SEC ID NO: 19), H18L6
(SEC ID NO: 18 + SEC ID NO: 19), H19L6 (SEC ID NO: 85 + SEC
ID NO: 19), H20L6 (SEC ID NO: 86 + SEC ID NO: 19), H21 L6
(SEC ID NO: 87 + SEC ID NO: 19), H22L6 (SEC ID NO: 88 + SEC
ID NO: 19), H23L6 (SEC ID NO: 89 + SEC ID NO: 19), H24L6
15 (SEC ID NO: 90 + SEC ID NO: 19), H25L6 (SEC ID NO: 91 + SEC
ID NO: 19), H700L6 (SEC ID NO: 13 + SEC ID NO: 19), H5L11
(SEC ID NO: 11 + SEC ID NO: 78), H6L11 (SEC ID NO: 12 + SEC
ID NO: 78), H14L11 (SEC ID NO: 14 + SEC ID NO: 78), H15L11
20 (SEC ID NO: 15 + SEC ID NO: 78), H16L11 (SEC ID NO: 16 +
SEC ID NO: 78), H17L11 (SEC ID NO: 17 + SEC ID NO: 78),
H18L11 (SEC ID NO: 18 + SEC ID NO: 78), H19L11 (SEC ID NO:
85 + SEC ID NO: 78), H20L11 (SEC ID NO: 86 + SEC ID NO: 78),
H21L11 (SEC ID NO: 87 + SEC ID NO: 78), H22L11 (SEC ID NO:
25 88 + SEC ID NO: 78), H23L11 (SEC ID NO: 89 + SEC ID NO: 78),

H24L11 (SEC ID NO: 90 + SEC ID NO: 78), H25L11 (SEC ID NO: 91 + SEC ID NO: 78), H700L11 (SEC ID NO: 13 + SEC ID NO: 78).

En una modalidad el anticuerpo comprende las siguientes regiones variables de cadena pesada y ligera H6L13, H16L16, H20L13 o H20L16 o variantes de las mismas que comprenden análogos de las CDRs naturales. En una modalidad el anticuerpo comprende H20L16 o variantes de la misma que comprende un análogo de las CDRs natural.

Anticuerpos Completos

Además, la invención también proporciona un anticuerpo humanizado que se une a y neutraliza NOGO, preferiblemente NOGO humana, preferiblemente NOGO-A humana. Más específicamente se proporciona un anticuerpo humanizado que comprende una región variable de cadena pesada según lo descrito en la presente y una región variable de cadena ligera según lo descrito en la presente.

Los anticuerpos humanizados de la presente invención se unen a NOGO humana con una afinidad comparable a la del anticuerpo de donador murino de 2A10 o versión quimérica del mismo (HcLc). En una modalidad la unión del anticuerpo de la presente invención a NOGO tiene una afinidad constante (KD, según lo medido por las técnicas BiaCore) dentro de 10 veces la de 2A10, y en otra modalidad la constante de afinidad está dentro de tres o dos veces la de 2A10, en otra modalidad la constante de la afinidad no es diferente a la de 2A10 (o 2A10 HcLc). En otra

modalidad la constante de afinidad está dentro de tres o dos veces la de 2A10 y la constante de disociación (kd) está dentro de 10 veces, o tres veces, o dos veces la de 2A10, en otra modalidad la constante de disociación no es diferente de la de 2A10 (o 2A10 HcLc). El método de medir la constante de afinidad y la constante de disociación del anticuerpo debe estar claro para el experto, no obstante el método BiaCore de análisis cinético dado en el ejemplo 5 de este documento es ilustrativo a este respecto. Por ejemplo, la constante de afinidad y la constante de disociación de 2A10 según lo medido por el análisis cinético BiaCore está comúnmente en la región de 1 nM y 1.84×10^{-3} (kd 1/s) respectivamente; en el mismo análisis los anticuerpos de una modalidad de la presente invención tendrán una constante de afinidad de menos de 8-10 nM y 1.84×10^{-2} . De una manera similar el análisis del anticuerpo quimérico 2A10, HcLc, tendrá una constante de afinidad de aproximadamente 1 a 2 nM y 2×10^{-3} a 4×10^{-3} (kd 1/s) respectivamente.

En las modalidades comunes, los anticuerpos de la invención son de la clase IgG, más comúnmente IgG1 o IgG4 humana, con una cadena ligera humano de tipo κ .

Un aspecto adicional de la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-NOGO de la presente invención o fragmento funcional del mismo junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método de tratamiento o profilaxis del infarto cerebral (particularmente infarto cerebral isquémico) y de otras enfermedades neurológicas, en particular enfermedad de Alzheimer o esclerosis múltiple, en un humano, el cual comprende 5 administrar al humano en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un anticuerpo anti-NOGO de la invención o fragmentos funcionales del mismo.

En otro aspecto, la invención proporciona el uso de un 10 anticuerpo anti-NOGO de la invención o un fragmento funcional del mismo en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis del infarto cerebral (particularmente infarto cerebral isquémico) y de otras enfermedades neurológicas, en particular la enfermedad de Alzheimer o esclerosis múltiple.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para inhibir la neurodegeneración y/o para promover la recuperación funcional en un paciente humano que padece, o está en riesgo de desarrollar, un infarto cerebral (particularmente infarto cerebral isquémico) u otra enfermedad neurológica, en 15 particular la enfermedad de Alzheimer o esclerosis múltiple, el cual comprende administrar al humano en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un anticuerpo anti-NOGO de la invención o un fragmento funcional del mismo. 20

En aún un aspecto adicional, la invención proporciona el uso 25 de un anticuerpo anti-NOGO de la invención o un fragmento

funcional del mismo en la preparación de un medicamento para inhibir la neurodegeneración y/o para promover la recuperación funcional en un paciente humano que padece, o está en riesgo de desarrollar, un infarto cerebral u otra enfermedad neurológica, en particular la enfermedad de Alzheimer o esclerosis múltiple.

En otros aspectos de la presente invención se proporciona el uso de anticuerpos anti-NOGO de la presente invención en un método de tratamiento, o en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de, una lesión traumática nerviosa, tal como lesión de la médula espinal u otra lesión traumática del sistema nervioso.

Otros aspectos y ventajas de la presente invención se describen adicionalmente en la descripción detallada de la invención y en las modalidades preferidas de la misma.

En una modalidad los anticuerpos de longitud totales son los que comprenden las cadenas ligeras de las SEC ID NOS 34-40 y las cadenas pesadas de las SEC ID NOS 92-98; y en particular las cadenas ligeras de las SEC ID NOS 35, 38 ó 40 y las cadenas pesadas de las SEC ID NOS 92, 93, 94 ó 98. Será evidente a los expertos en la técnica que todas las secuencias dadas para las cadenas del anticuerpo de longitud total en la tabla 7 y 12 (y secuencias anexas) representan las cadenas pesadas o cadenas ligeras antes de cualquier procesamiento (por ejemplo procesamiento mediado por la célula hospedera) para la eliminación de una secuencia señal. Comúnmente las formas

procesadas de las cadenas del anticuerpo comenzarán en la posición 20 (después de la eliminación de la secuencia señal (residuos 1-19) que corresponde a la SEC ID NO. 75). La presente invención proporciona los anticuerpos que tienen las secuencias de polipéptido listadas (después de la eliminación de los primeros 19 aminoácidos de la secuencia señal), y también proporciona los anticuerpos en la forma en la cual se producen y purifican a partir de las células hospederas que expresan los polinucleótidos que codifican la cadena pesada y ligera.

Tabla 7, Los Anticuerpos De longitud totales Específicos

Anticuerpo	Cadena Ligera	Cadena Pesada
H5L13 FL	SEC ID NO: 35	SEC ID NO: 26
H6L13 FL	SEC ID NO: 35	SEC ID NO: 27
H19L13 FL	SEC ID NO: 35	SEC ID NO: 92
H20L13 FL	SEC ID NO: 35	SEC ID NO: 93
H21L13 FL	SEC ID NO: 35	SEC ID NO: 94
H25L13 FL	SEC ID NO: 35	SEC ID NO: 98
H16L16 FL	SEC ID NO: 38	SEC ID NO: 31
H19L16 FL	SEC ID NO: 38	SEC ID NO: 92
H20L16 FL	SEC ID NO: 38	SEC ID NO: 93
H21L16 FL	SEC ID NO: 38	SEC ID NO: 94
H25L16 FL	SEC ID NO: 38	SEC ID NO: 98
H16L18 FL	SEC ID NO: 40	SEC ID NO: 31
H18L16 FL	SEC ID NO: 38	SEC ID NO: 33
H19L18 FL	SEC ID NO: 40	SEC ID NO: 92
H20L18 FL	SEC ID NO: 40	SEC ID NO: 93
H21L18 FL	SEC ID NO: 40	SEC ID NO: 94
H25L18 FL	SEC ID NO: 40	SEC ID NO: 98

En una modalidad el anticuerpo es H6L13FL, H16L16 FL, H20L13 FL o H20L16 FL. En una modalidad el anticuerpo es
5 H20L16 FL, o una variante del mismo que comprende un análogo de CDR.

Alternativamente las sustituciones mencionadas anteriormente, son las mutaciones inversas del residuo amino exacto encontraron en la posición equivalente dentro de la
10 secuencia murina de donador 2A10, pueden ser cualquier sustitución a un aminoácido que sea una sustitución conservadora del residuo exacto encontrado en la posición equivalente dentro de la secuencia murina de donador 2A10. El término "sustitución conservadora" está claro para el experto, e incluye por ejemplo
15 una sustitución de un aminoácido con otro residuo de aminoácido que tiene una propiedad física, química o estructural tal como pH, carga, capacidad hidrofóbica, capacidad aromática, etc.

En una modalidad de la presente invención los anticuerpos
20 no son líticos, en que la región constante no son capaces de unirse a un ADCC (anticuerpo dependiente de la toxicidad celular) complementario y/o de mediación. Las regiones constantes de los anticuerpos de longitud totales están por lo tanto basados en los dominios constantes que son naturalmente no líticos, tal como
25 IgG4 humano, o comprenden inactivar las sustituciones en las

posiciones 235 y 237 dentro de una región constante de IgG1 humano (ver el documento EP0307434 para más detalles).

Descripción de las Figuras

Figura 1A y B, datos de ELISA para los sobrenadantes del anticuerpo monoclonal que se unen a NOGO humana recombinante.

Figura 2A y B, datos de ELISA para el anticuerpo monoclonal purificado que se une a NOGO humana recombinante.

Figura 3A y B, datos de ELISA para los sobrenadantes del anticuerpo monoclonal que se une a NOGO humana recombinante.

Figura 4A y B, datos de ELISA para los sobrenadantes del anticuerpo monoclonal que se une a NOGO humana recombinante.

Figura 5A y B, datos de ELISA para los sobrenadantes del anticuerpo monoclonal que se une a NOGO humana recombinante.

Figura 6, A a F, datos de FACS para el anticuerpo purificado que se une a NOGO humana expresada por las células del neuroblastoma humano.

Figura 7, resultados de ELISA de competencia.

Figura 8, datos de ELISA para los anticuerpos monoclonales que se unen a NOGO humana recombinante.

Figura 9, datos de ELISA para los anticuerpos monoclonales que se unen a NOGO humana recombinante.

Figura 10, datos de ELISA para los anticuerpos monoclonales que se unen a NOGO humana recombinante.

Figura 11, datos de ELISA para los anticuerpos

monoclonales que se unen a NOGO humana recombinante.

Figura 12A y B, datos de ELISA para los anticuerpos monoclonales que se unen a NOGO humana recombinante.

Figura 13, datos de FACS para el anticuerpo purificado que se une a NOGO humana expresada por las células de neuroblastoma humano.

Figura 14 A a C, datos de FACS para el anticuerpo purificado que se une a NOGO humana expresada por las células del neuroblastoma humano.

Descripción Detallada de la Invención

Los anticuerpos de la invención tienen de comúnmente la estructura de un anticuerpo natural o fragmento funcional del mismo. El anticuerpo por lo tanto puede comprender un anticuerpo de longitud total, un fragmento (Fab')₂, fragmento Fab, un dímero de cadena ligera o dímero de cadena pesado. El anticuerpo puede ser un IgG1, IgG2, IgG3, o IgG4; o IgM; IgA, IgE o IgD o una variante modificada de los mismos. Por consiguiente se puede seleccionar el dominio constante de la cadena pesada del anticuerpo. El dominio constante de cadena ligera puede ser un dominio constante kappa o lambda. Además, el anticuerpo puede comprender las modificaciones de todas las clases por ejemplo dímeros de IgG, mutantes de Fc que dejan de unirse a los receptores Fc o median la unión de Clq. El anticuerpo también puede ser un anticuerpo quimérico del tipo descrito en el documento WO86/01533, que comprende una región de unión de

antígeno y una región sin inmunoglobulina. La región de unión de antígeno es un dominio variable de cadena ligera o dominio variable de cadena pesada del anticuerpo. Comúnmente la región de unión de antígeno comprende los dominios variables de cadena ligera y pesada. La región sin inmunoglobulina está fusionada en su terminal C a la región de unión de antígeno. La región sin inmunoglobulina es comúnmente una proteína sin inmunoglobulina y puede ser una enzima, toxina o proteína que tiene la especificidad de unión conocida. Las dos regiones de este tipo de anticuerpo quimérico se pueden conectar vía una secuencia de enlace dividida. También se contemplan en la presente invención las inmunoadhesinas que tienen las CDRs según lo describo anteriormente.

La región constante se selecciona de acuerdo a la funcionalidad requerida. Un IgG1 mostrará una capacidad lítica a través de la unión a un ADCC (anticuerpo dependiente de la citotoxicidad celular) complementario y/o de mediación. Un IgG4 será preferido si se requiere un anticuerpo de bloqueo no citotóxico. Sin embargo, los anticuerpos IgG4 pueden demostrar inestabilidad en la producción y por lo tanto puede ser más preferible modificar el IgG1 generalmente más estable. Se describen las modificaciones sugeridas en el documento EP0307434, las modificaciones preferidas se incluyen en las posiciones 235 y 237. La invención por lo tanto proporciona una forma lítica o no lítica de un anticuerpo de acuerdo a la

invención.

En una modalidad el anticuerpo de la invención es un anticuerpo IgG1 no lítico de longitud total (es decir un tetrámero que comprende dos cadenas pesadas y dos ligeras) que tiene las
5 secuencias de VH o VL descritas anteriormente. En otra modalidad proporcionamos un anticuerpo IgG1 no lítico de longitud total que tiene las VHs de las SEC ID NOS 11, 12, 16, 18 ó 85, 86, 87 ó 91; y VLs de las SEC ID NOS 20, 23 ó 25.

En un aspecto adicional, la invención proporciona los
10 polinucleótidos que codifican las cadenas pesadas o ligeras o regiones variables descritas. Por ejemplo la invención proporciona los polinucleótidos que codifican la VH que tiene la secuencia contenida en las SEC ID NOS: 45-52, 99-105 y las regiones de VL que tienen la secuencia contenida en las SEC ID
15 NOS: 53-59.

"NOGO" se refiere a cualquier polipéptido de NOGO, incluyendo las formas variables. Esto incluye, pero no se limita a, NOGO-A que tiene 1192 residuos de aminoácido (Acceso GenBank No. AJ251383); NOGO-B, una variante de unión que
20 carece de los residuos 186 a 1004 en el dominio extracelular putativo (Acceso GenBank No. AJ251384) y una variante de unión más corta, NOGO-C1 que también carece de los residuos 186 a 1004 y también tiene el dominio terminal amino más pequeño alternativo (Acceso GenBank No. AJ251385) (Prinjha y col. (2000)
25 supra). Se entiende que todas las referencias a "NOGO" en la

presente incluyen cualquiera y todas las formas variables de NOGO tal como NOGO-A y las variantes de unión descritas, a menos que se indique una forma específica.

5 "Neutralizar" y variaciones gramaticales de la misma palabra, se refieren a la inhibición, total o parcial, de la función de NOGO incluyendo su unión a las neuronas y la inhibición del crecimiento del exsón.

Los términos Fv, Fc, Fd, Fab, o F(ab)₂ se utilizan con sus significados estándares (ver, por ejemplo, Harlow y col.,
10 Antibodies A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Laboratory, (1988)).

Un "anticuerpo quimérico" se refiere a un tipo de anticuerpo diseñado que contiene una región variable natural (cadena pesada y cadena ligera) derivada de un anticuerpo de donador en
15 la asociación con las regiones constantes de cadena ligera y pesada derivadas de un anticuerpo de aceptor.

Un "anticuerpo humanizado" se refiere a un tipo de anticuerpo diseñado que tiene sus CDRs derivadas de una inmunoglobulina de donador no humana, las partes derivadas de
20 inmunoglobulina restantes de la molécula se derivan de una o más inmunoglobulinas humano. Además, los residuos soportados por la estructura se pueden alterar para conservar la afinidad de unión (ver, por ejemplo, Queen y col., Proc. Natl Acad Sci E.E.U.U., 86:10029-10032 (1989), Hodgson y col.,
25 Bio/Technology, 9:421 (1991)). Un anticuerpo de aceptor humano

conveniente puede ser uno seleccionado de una base de datos convencional, por ejemplo, la base de datos KABAT®, base de datos Los Alamos, y la base de datos Swiss Protein, por homología a las secuencias de nucleótido y aminoácido del anticuerpo de donador. Un anticuerpo humano caracterizado por una homología a las regiones de la estructura del anticuerpo de donador (sobre una base de aminoácido) puede ser adecuado para proporcionar una región constante de cadena pesada y/o una región variable de la estructura de cadena pesada para la inserción de las CDRs de donador. Un anticuerpo de aceptor conveniente capaz de donar las regiones de estructura constantes o variables de cadena ligera, se puede seleccionar de una manera similar. Se debe observar que las cadenas pesadas y ligeras del anticuerpo de aceptor no son requeridas para originar el mismo anticuerpo de aceptor. La técnica anterior describe varias maneras de producir tales anticuerpos humanizados - ver por ejemplo los documentos EP-A-0239400 y EP-A-054951.

El término "anticuerpo de donador" se refiere a un anticuerpo (monoclonal, y/o recombinante) que contribuye con las secuencias de aminoácido de sus regiones variables, CDRs, u otros fragmentos o análogos funcionales de las mismas a un primer asociado de inmunoglobulina, para proporcionar la región de codificación de inmunoglobulina alterada y el anticuerpo alterado expresado resultante con la especificidad antigénica y para neutralizar la actividad característica del anticuerpo de

donador.

El término "anticuerpo de aceptor" se refiere a un anticuerpo (monoclonal y/o recombinante) heterólogo al anticuerpo de donador, que contribuye todas (o cualquier porción, pero preferiblemente todas) las secuencias de aminoácido que codifican sus regiones de cadena pesada y/o ligera de la estructura y/o sus regiones constantes de cadena pesada y/o ligera al primer asociado de inmunoglobulina. Preferiblemente un anticuerpo humano es el anticuerpo de aceptor.

Las "CDRs" se definen como las secuencias de aminoácido de la región de determinación de complementariedad de un anticuerpo, las cuales son las regiones hipervariables de las cadenas pesadas y ligeras de inmunoglobulina. Ver, por ejemplo, Kabat y col., *Sequences of Proteins of Immunological Interest*, 4th Ed., U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health (1987). Hay CDRs de tres cadenas pesadas y de tres cadenas ligeras (o regiones CDR) en la porción variable de una inmunoglobulina. Así, "CDRs" según lo utilizado en la presente se refiere las CDRs de tres cadenas pesadas, o CDRs de tres cadenas ligeras (o CDRs de todas las cadenas pesadas y de todas las cadenas ligeras, si es apropiado). El plegamiento de la estructura y de la proteína del anticuerpo puede significar que otros residuos son considerados parte de la región de unión de antígeno y sería entendido así por un experto. Ver por ejemplo Chothia y col., (1989) *Conformations of immunoglobulin*

hypervariable regions; Nature 342, p877-883.

Las CDRs proporcionan la mayoría de los residuos de contacto para la unión del anticuerpo al antígeno o epítopo. Las CDRs de interés en esta invención se derivan de las secuencias de cadena pesada y ligera variable del anticuerpo de donador, e incluyen los análogos de las CDRs naturales, cuyos análogos también comparten o conservan la misma especificidad de unión de antígeno y/o la capacidad de neutralización que el anticuerpo de donador de él cual se derivan.

Un "fragmento funcional" es una secuencia variable de cadena pesada o ligera parcial (por ejemplo, eliminaciones menores en la terminal amino o carboxi de la región variable de inmunoglobulina) que conserva la misma especificidad de unión de antígeno y la misma o similar capacidad de neutralización que el anticuerpo de él cual el fragmento se deriva.

Un "análogo" es una secuencia de aminoácido modificada por al menos un aminoácido, en donde la modificación puede ser química o una sustitución o un reacomodo de algunos aminoácidos (es decir, no más de 10), cuya modificación permite que la secuencia de aminoácido conserve las características biológicas, por ejemplo, especificidad de antígeno y afinidad alta, de la secuencia sin modificar.

La presente invención también incluye el uso los fragmentos Fab o fragmentos $F(ab')_2$ derivados de mAbs de la presente invención dirigidos contra NOGO. Un fragmento Fab contiene la

porción terminal entera de cadena ligera y amino de la cadena pesada; y un fragmento $F(ab')_2$ es el fragmento formado por dos fragmentos Fab unidos por los enlaces disulfuro. Los fragmentos Fab y los fragmentos $F(ab')_2$ se pueden obtener por medios convencionales, por ejemplo, división de mAb con las enzimas proteolíticas, papaína y/o pepsina apropiadas, o por métodos recombinantes. Los fragmentos Fab y $F(ab')_2$ son útiles por sí mismos como terapéuticos o profilácticos, y como donadores de las secuencias que incluyen las regiones variables y las secuencias de CDR útiles en la formación de anticuerpos recombinantes o humanizados según lo descrito en la presente.

En aspectos adicionales de la invención, proporcionamos los diacuerpos (bivalentes o biespecíficos), thacuerpos, tetracuerpos y otras especies polivalentes de la proteína scFV que tienen una o más CDRs según lo descrito anteriormente, las cuales se unen a y neutralizan la función de NOGO.

En aún otra modalidad, el anticuerpo de la invención pudo haberse unido a un agente adicional. Por ejemplo, el procedimiento de la tecnología de ADN recombinante se puede utilizar para producir un anticuerpo diseñado de la invención en el cual el fragmento Fc o dominio CH_2-CH_3 de una molécula de anticuerpo de longitud total se ha sustituido por una la enzima u otra molécula detectable (es decir, una molécula efectora o reportera de polipéptido).

Los anticuerpos de la presente invención se pueden producir

elaborando un vector de expresión convencional o plásmido recombinante colocando estas secuencias de codificación para el anticuerpo en asociación operativa con las secuencias de control reguladoras convencionales capaces de controlar la multiplicación y expresión en, y/o la secreción de, una célula hospedera. Las secuencias reguladoras incluyen las secuencias de promotor, por ejemplo, promotor CMV, y las secuencias señal, que se pueden derivar de otros anticuerpos conocidos. Similarmente, un segundo vector de expresión se puede producir teniendo una secuencia de ADN que codifique una cadena ligera o pesada del anticuerpo complementario. Preferiblemente este segundo vector de expresión es idéntico al primero excepto por que son afectados las secuencias de codificación y los marcadores seleccionables, a modo de asegurar lo más posible que cada cadena de polipéptido sea expresada funcionalmente. Alternativamente, las secuencias de codificación de cadena pesada y ligera para el anticuerpo alterado pueden residir en un solo vector.

Una célula hospedera seleccionada es co-transfectada por técnicas convencionales con el primer y segundo vectores (o se transfecta simplemente por un solo vector) para crear la célula hospedera transfectada de la invención que comprende las cadenas ligeras y pesadas sintéticas o recombinantes. La célula transfectada entonces se cultiva por técnicas convencionales para producir el anticuerpo diseñado de la invención. El anticuerpo

que incluye la asociación de la cadena pesada y/o cadena ligera recombinante es analizado a partir del cultivo mediante el análisis apropiado, tal como ELISA o RIA. Las técnicas convencionales similares se pueden utilizar para construir otros anticuerpos y moléculas alterados.

Los vectores convenientes para las etapas de clonación y subclonación utilizados en los métodos y construcción de las composiciones de esta invención, se pueden seleccionar por un experto en la técnica. Por ejemplo, se puede utilizar la serie pUC convencional de vectores de clonación. Un vector, pUC19, está disponible comercialmente de proveedores, tal como Amersham (Buckinghamshire, Reino Unido) o Pharmacia (Uppsala, Suecia). Además, cualquier vector que es capaz de replegarse fácilmente, tiene una abundancia de sitios de clonación y de genes seleccionables (por ejemplo, resistencia antibiótica), y que se manipula fácilmente se puede utilizar para la clonación.

Similarmente, los vectores utilizados para la expresión de los anticuerpos pueden ser seleccionados de cualquier vector convencional por experto en la técnica. Los vectores también contienen las secuencias reguladoras seleccionadas (tal como promotores CMV o RSV) que dirigen la multiplicación y expresión de las secuencias de ADN heterólogas en células hospederas seleccionadas. Estos vectores contienen las secuencias de ADN descritas anteriormente que codifican el anticuerpo o la región de codificación de inmunoglobulina alterada. Además, los vectores

pueden incorporar las secuencias de inmunoglobulina seleccionadas que son modificadas por la inserción de los sitios de restricción deseables para la manipulación preparada.

Los vectores de expresión también se pueden caracterizar
5 por los genes convenientes para la expresión de amplificación de las secuencias de ADN heterólogas, por ejemplo, el gene de dihidrofolato reductasa (DHFR, por sus siglas en inglés) mamífero. Otras secuencias del vector preferibles incluyen una secuencia poli A señal, tal como de la hormona de crecimiento
10 bovina (BGH, por sus siglas en inglés) y la secuencia de promotor de betaglobulina (betaglopro). Los vectores de expresión útiles en la presente se pueden sintetizar por técnicas bien conocidas por los expertos en esta técnica.

Los componentes de tales vectores, por ejemplo replicones,
15 genes de selección, mejoradores, promotores, secuencias señal y similares, se pueden obtener de fuentes comerciales o naturales o sintetizarse por procedimientos conocidos para el uso en la dirección de la expresión y/o secreción del producto del ADN recombinante en un hospedador seleccionado. Los otros vectores
20 de expresión apropiados de los cuales numerosos tipos se conocen en la técnica para la expresión mamífera, bacteriana, en insectos, en levaduras, y hongos también se pueden seleccionar para este propósito.

La presente invención también comprende una línea celular
25 transfectada con un plásmido recombinante que contiene las

secuencias de codificación de los anticuerpos o moléculas de inmunoglobulina alteradas de los mismos. También son convencionales las células hospederas útiles para la clonación y otras manipulaciones de estos vectores de clonación. Sin embargo, lo más deseable es que, las células de varias cepas de E. coli se utilicen para la multiplicación de los vectores de clonación y para otras etapas en la construcción de los anticuerpos alterados de esta invención.

Las células hospederas o líneas celulares convenientes para la expresión del anticuerpo de la invención son células preferiblemente mamíferas tal como NSO, Sp2/0, CHO (por ejemplo DG44), COS, una célula del fibroblasto (por ejemplo, 3T3), y células de mieloma, y más preferiblemente una CHO o una célula de mieloma. Las células humanas se pueden utilizar, así se permite que la molécula sea modificada con los patrones de glicosilación humana. Alternativamente, se pueden utilizar otras líneas de células eucarióticas. Se conoce en la técnica la selección de las células hospederas mamíferas convenientes y de los métodos para la transformación, cultivo, amplificación, análisis y producción y purificación del producto. Ver, por ejemplo, Sambrook y col., citado anteriormente.

Las células bacterianas pueden probar ser útiles como células hospederas convenientes para la expresión de Fabs recombinantes de la presente invención (ver, por ejemplo, Plückthun, A., Immunol. Rev., 130:151-188 (1992)). Sin embargo,

debido a la tendencia de las proteínas expresadas en células bacterianas a estar en una forma sin plegar o plegada incorrectamente o en una forma no glicosilada, cualquier Fab recombinante producido en una célula bacteriana tendría que ser
5 analizado para determinar la retención de la capacidad de unión de antígeno. Si la molécula expresada por la célula bacteriana fuera producida de una forma plegada correctamente, la célula bacteriana sería una hospedera deseable. Por ejemplo, varias cepas de *E. coli* usadas para la expresión, son bien conocidas
10 como células hospederas en el campo de la biotecnología. Varias cepas de *B. subtilis*, *Streptomyces*, otros bacilos y similares también se pueden utilizar en este método.

Donde sea deseado, las cepas de células de levadura conocidas por los expertos en la técnica también están
15 disponibles como células hospederas, así como las células de insectos, por ejemplo *Drosophila* y *Lepidoptera* y sistemas de expresión viral. Ver, por ejemplo Miller y col., *Genetic Engineering*, 8:277-298, Plenum Press (1986) y las referencias citadas en los mismos documentos.

20 Los métodos generales por los cuales los vectores se pueden construir, los métodos de transfección requeridos para producir las células hospederas de la invención, y los métodos de cultivo necesarios para producir el anticuerpo de la invención a partir de tal célula hospedera, son todos técnicas convencionales.
25 Comúnmente, el método de cultivo de la presente invención es un

método de cultivo libre de suero, generalmente por células de cultivo libres de suero en suspensión. Asimismo, una vez que se produzcan, los anticuerpos de la invención se pueden purificar de los contenidos de cultivo celular de acuerdo a los procedimientos estándares de la técnica, incluyendo la precipitación de sulfato de amonio, columnas de afinidad, cromatografía en columna, electroforesis en gel y similares. Tales técnicas están dentro de la habilidad de la técnica y no limitan esta invención. Por ejemplo, la preparación de los anticuerpos alterados se describe en los documentos WO 99/58679 y WO 96/16990.

Aún otro método de expresión de los anticuerpos puede utilizar la expresión en un animal transgénico, tal como el descrito en la Patente Norteamericana No. 4,873,316. Esto se relaciona a un sistema de expresión usando al promotor de caseína del animal que cuando se incorpora de manera transgénica en un mamífero, permite que la hembra produzca la proteína recombinante deseada en su leche.

En un aspecto adicional de la invención, se proporciona un método para producir un anticuerpo de la invención, cuyo método comprende la etapa de cultivo de una célula hospedera transformada o transfectada con un vector que codifica la cadena ligera y/o pesada del anticuerpo de la invención y que recupera el anticuerpo producido de tal modo.

De acuerdo a la presente invención se proporciona un método para producir un anticuerpo anti-NOGO de la presente

invención que se une específicamente a y neutraliza la actividad de NOGO-A humana, cuyo método comprende las etapas;

(a) proporcionar un primer vector que codifica una cadena pesada del anticuerpo;

5 (b) proporcionar un segundo vector que codifica una cadena ligera del anticuerpo;

(c) transformar una célula hospedera mamífera (por ejemplo CHO) con el primer y segundo vectores;

10 (d) cultivar la célula hospedera de la etapa (c) bajo condiciones que conduzcan a la secreción del anticuerpo de la célula hospedera en los medios de cultivo;

(e) recuperación del anticuerpo secretado de la etapa (d).

Una vez que se expresó por el método deseado, el anticuerpo entonces se examina para determinar la actividad *in vitro* por medio del uso de un análisis apropiado. Los formatos de análisis de ELISA actualmente convencionales se utilizan para determinar la unión cualitativa y cuantitativa del anticuerpo a NOGO. Además, otros análisis *in vitro* también se pueden utilizar para verificar la eficacia de neutralización antes de los estudios clínicos humanos subsecuentes realizados para evaluar la persistencia del anticuerpo en el cuerpo a pesar de los mecanismos de eliminación comunes.

15
20

Los agentes terapéuticos de esta invención se pueden administrar como un profiláctico o después de ocurrir el infarto cerebral/inicio de los síntomas clínicos, o según lo necesitado de

25

otra manera. La dosis y duración del tratamiento se relaciona a la duración relativa de las moléculas de la presente invención en la circulación humana, y puede ajustarse por un experto en la técnica dependiendo de la condición que es tratada y de la salud general del paciente. Se considera que la dosificación repetida (por ejemplo una vez por semana o una vez cada dos semanas) durante un período prolongado (por ejemplo cuatro a seis meses) pudo requerir alcanzar una eficacia terapéutica máxima.

El modo de administración del agente terapéutico de la invención puede ser cualquier ruta conveniente que suministre el agente al hospedador. Los antagonistas y anticuerpos, y las composiciones farmacéuticas de la invención son particularmente útiles para la administración parenteral, es decir, de manera subcutánea, intratecal, intraperitoneal, intramuscular, intravenosa, o intranasal, de las cuales la intravenosa es la particularmente preferida.

Los agentes terapéuticos de la invención se pueden preparar como composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad efectiva del antagonista o anticuerpo de la invención como un ingrediente activo en un portador farmacéuticamente aceptable. En el agente profiláctico de la invención, se prefiere una suspensión o una solución acuosa que contiene el anticuerpo diseñado, amortiguado preferiblemente en pH fisiológico, en una forma lista para la inyección. La composición para la administración parenteral comprenderá comúnmente una solución

de antagonista o anticuerpo de la invención o una combinación de los mismos disueltos en un portador farmacéuticamente aceptable, preferiblemente un portador acuoso. Una variedad de portadores acuosos se puede utilizar, por ejemplo, 0.9% solución salina, 0.3% glicina, y similares. Estas soluciones son estériles y generalmente libres de materia en partículas. Estas soluciones se pueden esterilizar por técnicas de esterilización convencionales bien conocidas (por ejemplo, filtración). Las composiciones pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables según lo requerido para aproximarse a las condiciones fisiológicas tal como el ajuste del pH y la amortiguación de los agentes, etc. La concentración del antagonista o anticuerpo de la invención en tal formulación farmacéutica puede variar ampliamente, es decir, menos de aproximadamente 0.5%, generalmente a o por lo menos aproximadamente 1% a máximo 15 ó 20% en peso y se seleccionará principalmente en base a volúmenes de fluido, viscosidades, etc., de acuerdo al modo particular de administración seleccionada.

Así, una composición farmacéutica de la invención para la inyección intramuscular se podría preparar para que contenga 1 ml de agua amortiguada de manera estéril, y entre aproximadamente 1 ng a aproximadamente 100 mg, por ejemplo aproximadamente 50 ng a aproximadamente 30 mg o más preferiblemente, aproximadamente 5 mg a aproximadamente 25

mg, de un antagonista o anticuerpo de la invención. Similarmente, una composición farmacéutica de la invención para la infusión intravenosa se podría elaborar para que contenga aproximadamente 250 ml de la solución de Ringer estéril, y
5 aproximadamente 1 mg a aproximadamente 30 mg y preferiblemente 5 mg a aproximadamente 25 mg de un anticuerpo diseñado de la invención. Los métodos acetales para preparar las composiciones administrables de manera parenteral son bien conocidos o serán evidentes para los expertos en la técnica y se
10 describen más detalladamente en, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Science, 15th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania. Para la preparación de las formulaciones de anticuerpo administrables de manera intravenosa de la invención, ver Lasmar U y Parkins D "The formulation of
15 Biopharmaceutical products", Pharma. Sci. Tech. today, páginas 129-137, Vol. 3 (3 de abril de 2000), Wang, W "Instability, stabilisation and formulation of liquid protein pharmaceuticals", Int. J. Pharm 185 (1999) 129-188, Stability of Protein Pharmaceuticals Part A and B ed Ahem T. J., Manning M. C1 New
20 York, NY: Plenum Press (1992), Akers.M.J. "Excipient-Drug interactions in Parenteral Formulations", J. Pharm Sci 91 (2002) 2283-2300, Imamura, K y col. "Effects of types of sugar on stabilization of Protein in the dried state", J Pharm Sci 92 (2003) 266-274, Izutsu, Kkojima, S. "Excipient crystallinity and its protein-
25 structure-stabilizing effect during freeze-drying", J Pharm.

Pharmacol, 54 (2002) 1033-1039, Johnson, R, "Mannitol-sucrose mixtures-versatile formulations for protein lyophilization", J. Pharm. Sci, 91 (2002) 914-922. Ha, E Wang W, Wang Y.j. "Peroxide formation in polysorbate 80 and protein stability", J. Pharm Sci, 91, 2252-2264, (2002), cuyos contenidos completos se es incorporan en la presente por referencia y a los cuales el lector es referido específicamente.

Se prefiere que el agente terapéutico de la invención, cuando está en una preparación farmacéutica, esté presente en formas de dosis unitaria. La dosis apropiada terapéuticamente efectiva se puede determinar fácilmente por los expertos en la técnica. Para trata con efectividad el infarto cerebral y otras enfermedades neurológicas en un humano, una dosis de hasta 700 mg por 70 kg de peso corporal de un antagonista o anticuerpo de esta invención, se debe administrar de manera parenteral, preferiblemente i.v. o i.m. (intramuscular). Tal dosis se puede, en caso de ser necesario, repetir en intervalos de tiempo apropiados seleccionados como apropiados por un médico. Según lo descrito en los ejemplos, los presentes inventores han podido demostrar un efecto positivo sobre la recuperación funcional en el modelo rata, cuando los anticuerpos de la invención fueron administrados de manera intravenosa.

Los anticuerpos descritos en la presente se pueden liofilizar para el almacenamiento y reconstitución en un portador conveniente antes del uso. Se ha mostrado que esta técnica es

efectiva con las inmunoglobulinas convencionales y se pueden utilizar las técnicas de liofilización y reconstitución conocidas en la técnica.

Los anticuerpos de la invención también se pueden utilizar en combinación (es decir simultánea, secuencialmente o por separado) con un factor neurotrófico tal como factor de crecimiento de nervio (NGF, por sus siglas en inglés), por ejemplo factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés), agentes anti-inflamatorios tal como corticoesteroides, y/o tPA. Las combinaciones de un anticuerpo de NOGO de la invención y por ejemplo tPA se pueden determinar en el modelo MCAO establecido en los ejemplos posteriores.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo anti-NOGO de la presente invención o un fragmento funcional del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable para el tratamiento o profilaxis del infarto cerebral y otras enfermedades neurológicas.

En aún un aspecto adicional, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo anti-NOGO de la presente invención o un fragmento funcional del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable para inhibir la neurodegeneración y/o para promover la recuperación funcional en un paciente humano que padece, o está en riesgo de desarrollar, infarto cerebral u otra enfermedad neurológica.

La invención además proporciona el método de tratamiento o

profilaxis del infarto cerebral (particularmente infarto cerebral isquémico) y otras enfermedades/trastornos neurológicos, en particular enfermedad de Alzheimer, en un humano que comprende administrar al humano en necesidad del mismo una
5 cantidad efectiva de un anticuerpo anti-NOGO o un fragmento funcional del mismo. Los anticuerpos de la invención se pueden utilizar en métodos de tratamiento para retardar o detener el progreso y/o inicio de la enfermedad de Alzheimer además de (o como alternativa) trata la enfermedad establecida en un paciente
10 humano.

Además la invención proporciona el uso de un anticuerpo anti-NOGO, o un fragmento funcional del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis del infarto cerebral y otras enfermedades/trastornos neurológicos,
15 en particular la enfermedad de Alzheimer.

La invención también proporciona un método para inhibir la neurodegeneración y/o para promover la recuperación funcional en un paciente humano que padece, o está en riesgo de desarrollar, un infarto cerebral o otro enfermedad/trastorno
20 neurológico, en particular la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar a un humano en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un anticuerpo anti-NOGO o un fragmento funcional del mismo.

Además la invención proporciona el uso de un anticuerpo
25 anti-NOGO o un fragmento funcional del mismo en la preparación

de un medicamento para inhibir la neurodegeneración y/o para promover la recuperación funcional en un paciente humano que padece, o está en riesgo de desarrollar, un infarto cerebral y otra enfermedad/trastorno neurológico, en particular la enfermedad de
5 Alzheimer.

La invención además proporciona un método para tratar o profilaxis del infarto cerebral u otra enfermedad/trastorno neurológico, en particular la enfermedad de Alzheimer, en un humano, que comprende la etapa de la administración parenteral
10 de una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo anti-NOGO. Preferiblemente el anticuerpo anti-NOGO se administra de manera intravenosa.

Las enfermedades o trastornos neurológicos según lo utilizado anteriormente incluyen, pero no se limitan a lesión
15 traumática del cerebro, lesión de la médula espinal, demencias frontotemporales (tauopatías), neuropatía periférica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple y en particular la enfermedad de Alzheimer.

La invención también proporciona un método para promover
20 el brote axonal, el cual comprende la etapa de poner en contacto un axon humano con un anticuerpo anti-NOGO. Este método se puede realizar *in vitro* o *in vivo*, preferiblemente el método se realiza *in vivo*.

En un aspecto adicional, por lo tanto se proporciona el uso
25 de los anticuerpos anti-NOGO de la invención, en una forma

administrable de manera intravenoso, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del infarto cerebral (particularmente infarto cerebral isquémico), lesión del cerebro, lesión de la médula espinal, demencias frontotemporales (tauopatías), neuropatía periférica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple y en particular la enfermedad de Alzheimer en un paciente humano.

En un aspecto más otro por lo tanto se proporciona un método para tratar el infarto cerebral (particularmente infarto cerebral isquémico), lesión del cerebro, lesión de la médula espinal, demencias frontotemporales (tauopatías), neuropatía periférica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple y en particular la enfermedad de Alzheimer en un paciente humano, el método comprende la administración intravenosa de una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo anti-NOGO de la invención.

En un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un método para promover el brote axonal de neuronas dentro del sistema nervioso central de un sujeto humano (por ejemplo paciente), cuyo método comprende administrar (por ejemplo administración intravenosa) una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo anti-NOGO (por ejemplo un anticuerpo anti-NOGO que comprende CDRs según lo establecido en la presente).

En un aspecto adicional de la presente invención se

proporciona el uso de un anticuerpo anti-NOGO (por ejemplo un anticuerpo anti-NOGO que comprende las CDRs establecidas en la presente) en la fabricación de un medicamento administrable de manera intravenosa para el tratamiento del infarto cerebral (particularmente infarto cerebral isquémico), lesión del cerebro, lesión de médula espinal, demencias frontotemporales (tauopatías), neuropatía periférica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple y en particular la enfermedad de Alzheimer en un paciente humano.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona un método para regenerar los procesos axonales en las neuronas del sistema nervioso central en un paciente humano que padece (o es susceptible a) un infarto cerebral (particularmente infarto cerebral isquémico), lesión del cerebro, lesión de médula espinal, demencias frontotemporales (tauopatías), neuropatía periférica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple y en particular la enfermedad de Alzheimer, cuyo método comprende la etapa de administrar (por ejemplo de manera intravenosa) una cantidad terapéuticamente efectiva contra un anticuerpo anti-NOGO de la presente invención.

En un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de un anticuerpo anti-NOGO de la presente invención en la fabricación de una composición farmacéutica administrable de manera intravenosa para los procesos axonales de regeneración en las neuronas del sistema nervioso central en un paciente

humano que padece (o es susceptible a) un infarto cerebral (particularmente infarto cerebral isquémico), lesión del cerebro, lesión de médula espinal, demencias frontotemporales (tauopatías), neuropatía periférica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis múltiple y en particular la enfermedad de Alzheimer.

Según lo utilizado en la presente, el término "recuperación funcional" se refiere un mejoramiento motriz y/o sensorial y/o del comportamiento en un sujeto después de por ejemplo un suceso acontecimiento o una lesión isquémica o un inicio de los síntomas clínicos. La recuperación funcional en humanos se puede evaluar por los instrumentos diseñados para medir las funciones neurológicas elementales tal como fuerza motriz, sensación y coordinación, las funciones cognoscitivas tal como memoria, habla y la capacidad de seguir indicaciones, y las capacidades funcionales tal como actividades básicas de la vida diaria o actividades útiles. La recuperación de la función neurológica elemental se puede medir con los instrumentos tal como NIH Stroke Scale (NIHSS), la recuperación de la función cognoscitiva se puede medir con las pruebas neuropsicológicas tal como Boston Name Test, Trail-making Tests, y California Verbal Learning Test, y las actividades de la vida diaria se pueden medir con los instrumentos tal como la escala ADCS/ADL (Alzheimer's Disease Clinical Studies/Activities of Daily Living) o la Bristol Activities of Daily Living Scale, todas las pruebas y escalas

conocidas en la técnica.

Ejemplo 1, Construcción y Expresión de los Anticuerpos Anti-NOGO Humanizados

Los constructos de V_H y de V_L de murino y humanizados
 5 fueron preparados nuevamente por elaboración de
 oligonucleótidos traslapados que incluyen los sitios de restricción
 para clonarse en los vectores mamíferos de expresión de Rld y
 Rln así como una secuencia señal humana. Los sitios de
 restricción Hind III y Spe I fueron introducidos para estructurar el
 10 dominio de V_H que contiene la secuencia señal de CAMPATH-1H
 para clonarse en Rld que contenía la región constante mutada
 humana γ1. Los sitios de restricción Hind III y BsiWI fueron
 introducidos para estructurar el dominio V_L que contiene la
 secuencia señal de CAMPATH-1H para clonarse en Rln que
 15 contiene la región constante humana kappa.

La secuencia señal de CAMPATH-1H:
 MGWSCIILFLVATATGVHS (SEC ID NO: 82). Similarmente una
 versión quimérica de 11C7 fue generada (ver el documento
 WO04/052932). La secuencia de dominio variable de cadena
 20 pesada (derivado de SEC ID NO: 43 del documento
 WO04/052932) y la secuencia de dominio variable de cadena
 ligera (derivada de SEC ID NO: 44 del documento WO04/052932)
 fueron preparados nuevamente por la elaboración de los
 oligonucleótidos traslapados. Los sitios de restricción Hind III y
 25 SpeI fueron introducidos para estructurar el dominio V_H para

clonarse en RId que contiene la región constante mutada humana $\gamma 1$. Los sitios de restricción Hind III y BsiWI fueron introducidos para estructurar el dominio V_L para clonarse en RIn que contiene la región constante humana kappa.

5 ***Ejemplo 2, Expresión del Anticuerpo en Células CHO***

Los plásmidos RId y RIn que codifican las cadenas pesadas y ligeras respectivamente fueron co-transfectados temporalmente en las células CHO y expresados a escala pequeña o escala grande para producir el anticuerpo. Los mismos plásmidos fueron
10 alternativamente co-transfectados en las células CHO por electroporación y una población policlonal estable de células que expresó el anticuerpo apropiado, fue seleccionada usando un medio libre de nucleósido. En algunos casos el anticuerpo contenido en el sobrenadante fue probado, en otros casos el
15 anticuerpo recombinante fue recuperado y purificado por cromatografía de afinidad en sefarosa de proteína A.

Ejemplo 3, Anticuerpo Anti-NOGO Humanizado Unido a NOGO

GST-NOGO-A56 humana (SEC ID NO: 76) a 1 $\mu\text{g/ml}$ en PBS se recubrió sobre placas Nunc Immunosorp (100 μl por pozo) a
20 4°C durante la noche. Los pozos fueron enjuagados una vez con TBS + 0.05% Tween (TBST) después se incubaron con 2% BSA en TBST para bloquear los sitios de unión no específicos a temperatura ambiente durante 1 hora. Los anticuerpos fueron diluidos en TBST + 2% BSA 10 a 10 g/ml y 1/2 diluciones se
25 hicieron a partir de esto. Los anticuerpos fueron agregados a los

pozos pro duplicado e incubados a temperatura ambiente durante 1 hora. Los pozos fueron lavados tres veces con TBST después fueron incubados con el conjugado de peroxidasa kappa anti-humano (1:2000) durante 1 hora. Los pozos fueron lavados tres veces con TBST y después incubados con 100 µl sustrato de peroxidasa de OPD (Sigma) por pozo durante 10 minutos. La reacción de color fue detenida por la adición de 25 µl H₂SO₄ concentrado. La densidad óptica a 490 nm fue medida usando un lector de placa. Los valores anteriores leídos en los pozos sin anticuerpo fueron restados.

Las figuras 1-5 ilustran la unión dependiente de la dosis de los anticuerpos humanizados en comparación a la quimera (llamada HcLc que es la quimera de 2A10 (que comprende el 2A10 VH de murino (SEC ID NO: 7) y VL (SEC ID NO: 8) y las regiones constantes de IgG humano)) a NOGO-A56 humana (ver el ejemplo 6 para los detalles) en un análisis de ELISA. El eje Y muestra la densidad óptica medida (OD, por sus siglas en inglés) a 490 nm, una medición cuantitativa del anticuerpo capturado en los pozos. El eje X muestra la concentración del anticuerpo usado (mcg/ml) por pozo en cada punto de datos.

El material del anticuerpo usado en las figuras 1, 3, 4 y 5 fue generado de transfecciones temporales a escala pequeña. Los niveles de IgG humano en el sobrenadante son cuantificados por ELISA (ejemplo 4). Para la figura 2, el material usado fue el anticuerpo purificado (ver el ejemplo 2) generado por el sistema

de expresión policlonal o por las transfecciones temporales a gran escala. En estos casos, los niveles de IgG fueron cuantificados por ELISA y densidad óptica.

En otro experimento, el material del anticuerpo (en forma de sobrenadante de cultivo de células CHO) fue generado a partir de las transfecciones temporales a escala pequeña (por triplicado) para los siguientes anticuerpos humanizados: H16L16, H17L16, H18L16, H16L18 y el anticuerpo quimérico HcLc. Los resultados de este experimento son de acuerdo a los datos presentados en las figuras 1-5 a excepción de H17L16 que se realizó menos adecuadamente que lo mostrado en las figuras 1A y la figura 2. Mientras que esta observación no se pueda explicar, se debe observar que las conclusiones son contrarias a otro experimento con el material flotante (ver la figura 1A) y a un experimento que usa el material purificado H17L16 (la figura 2), ambos experimentos indicaron que H17L16 muestra la unión comparable a las otras variantes optimizadas.

Ejemplo 4, Protocolo de Cuantificación del Anticuerpo

Las placas Nunc Immunosorp se recubrieron con el anticuerpo capturado H19 (cadena anti-IgG humano de cabra, Sigma # 13382) a 2 µg/ml en amortiguador de bicarbonato (Sigma # C3041) y se incubaron durante la noche a 4°C. Las placas fueron lavadas dos veces con TBS que contiene 0.05% Tween20 (TBST) y bloqueadas con 200 µl TBST que contiene 2% BSA (amortiguador de bloqueo) durante 1 hora a temperatura

ambiente. Las placas fueron lavadas dos veces con TBST. Los sobrenadantes del cultivo tisular que contienen el anticuerpo fueron titulados a través de la placa en etapas de dilución de 2 veces en amortiguador de bloqueo y se incubaron a temperatura ambiente durante 1 hora. Las placas fueron lavadas tres veces con TBST. El anticuerpo H23 conjugado con HRP (cadena kappa anti-humano de cabra, sigma # A7164) fue diluido 1:2000 en TBST y 100 µl se agregaron a cada pozo. Las placas fueron incubadas a temperatura ambiente durante 1 hora. Las placas fueron lavadas tres veces con TBST y desarrolladas con 100 µl de sustrato Fast-OPD (Sigma # P9187). Se dejó desarrollar el color durante 5-10 mins momento después de tal tiempo se detuvo el ELISA con 25 µl 3M H₂SO₄. La absorbencia a 490 nm fue leída de la placa y la concentración del anticuerpo fue determinada por referencia a una curva estándar.

Ejemplo 5, Protocolo de ELISA de Competencia del Anticuerpo

GST-NOGO-A56 humano (SEC ID NO: 76) a 0.1-1.0 µg/ml en PBS se recubrió sobre las placas Nunc Immunosorp (100 µl por pozo) a 4°C durante la noche o a 37°C durante 1 hora. Los pozos fueron enjuagados tres veces con PBS después se incubaron con 1% de BSA en PBS (amortiguador de bloqueo) para bloquear los sitios de unión no específicos a temperatura ambiente durante 2 horas. Al mismo tiempo, fue hecha una mezcla 50:50 de anticuerpos. El anticuerpo 2A10 de murino fue agregado a una concentración final de 0.5 o 1.0 mcg/ml en amortiguador de

bloqueo. Los anticuerpos quiméricos (regiones variables de ratón clonadas sobre una región constante mutada de IgG1 Fc humano) fueron agregados a una concentración final de 0-25 mcg/ml en amortiguador de bloqueo. El amortiguador de bloqueo fue
5 eliminado de las placas y 100 µl de la mezcla 50:50 de anticuerpos fueron agregados durante 1 hora a temperatura ambiente. Los pozos fueron lavados tres veces con PBS después incubados con 100 µl de conjugado de peroxidasa de inmunoglobulinas de anti-ratón policlonales de conejo (diluidos a
10 1:2000 en amortiguador de bloqueo, DakoCytomation #P0260) durante 1 hora a temperatura ambiente. Los pozos fueron lavados tres veces con PBS y después incubados con 100 µl sustrato de peroxidasa de OPD (Sigma # P9187) o sustrato de TMB (Sigma # T8665) por pozo durante 10-30 minutos. La
15 reacción de color de detuvo por la adición de 25 µl H₂SO₄ concentrado. La densidad óptica a 490 nm (OPD) o 450 nm (TMB) fue medida usando un lector de placa.

En el primer experimento (figura 7A), las placas fueron recubiertas con GST-NOGO-A56 humana a 0.5 µg/ml en PBS
20 durante la noche a 4°C y las placas fueron desarrolladas con sustrato de TMB. En este experimento, el anticuerpo 2A10 de murino fue determinado en combinación con HcLc (la forma quimérica de 2A10), 11C7, un anticuerpo quimérico de control de isotipo y un testigo. En el segundo experimento (figura 7B), las
25 placas fueron recubiertas con GST-NOGO-A56 humana a 0.5

ug/ml en PBS a 37°C durante 1 hora y las placas fueron desarrolladas con sustrato de OPD. En este experimento, el anticuerpo 2A10 de murino fue determinado en combinación con HcLc, 11C7, un control de isotipo y el anticuerpo H16L18 purificado.

Ejemplo 6, Producción del Fragmento NOGO-A (NOGO-A56. SEC ID NO: 76)

Una secuencia de ADNc que codifica los aminoácidos 586-785

(MQESLYPAAQLCPSFEESEATPSPVLPDIVMEAPLNSAVPSAGASVI QPSSSPLEASSVNYESIKHEPENPPPYEEAMSVSLKKVSGIKEEIKEP ENINAALQETEAPYISIACDLIKETKLSAEPAPDFSDYSEMAKVEQPV PDHSELVEDSSPDSEPVDLFSDDSDVPQKQDETVMMLVKESLTETS FESMIEYENKE - SEC ID NO: 76) de NOGO-A humana fue clonada en los sitios de BamHI-XhoI de pGEX-6P1 para generar una proteína de fusión etiquetada con GST designada como NOGO-A56. El plásmido fue expresado en las células BL21 en el medio 2XTY con 100 µg/ml de ampicilina después de la inducción con IPTG a 0.5 mM a 37°C durante 3 horas. Los gránulos celulares fueron lisados por tratamiento sónico y la proteína de fusión se purificó usando glutationa-sefarosa (Amersham Pharmacia) siguiendo las instrucciones de los fabricantes. La proteína purificada fue eluida usando glutationa reducida y se dializó ampliamente contra PBS, se cuantificó con estándares de BSA y un manchado con BioRad coomassie se basó en el análisis de

proteína y después se almacenó en alícuotas a -8°C.

Ejemplo 7, Análisis BiaCore de los Anticuerpos Monoclonales Anti-NOGO Humanizados

La cinética de unión de los anticuerpos monoclonales purificados anti-NOGO (mAb) a NOGO-A humana expresada de manera recombinante (GST-NOGO-A56 humana) fue analizada usando el biosensor Biacore3000. El chip de hNOGO-A fue preparado como sigue:

Método

hNOGO (GST-NOGO-A56 humana) fue inmovilizada en un chip de CM5 por el acoplamiento de amina primaria usando el programa Biacore Wizard diseñado para los niveles de inmovilización detectados. La superficie del sensor CM5 fue activada haciendo pasar una solución de 50 mM N-hidroxi-succinimida (NHS) y 200 mM carbonida de N-etil-N'-dimetilaminopropilo (EDC). Entonces hNOGO en amortiguador de acetato de sodio, pH 5.0 o pH 4.5, se hizo pasar sobre el chip y se inmovilizó. Después de que la inmovilización fuera completada cualquier éster aún activado fue bloqueado por una inyección de 1 M clorhidrato de etanolamina, pH 8.5.

Los mAbs anti-NOGO fueron diluidos en HBS-EP (10 mM HEPES1 pH 7.4, 150 mM NaCl, 3 mM EDTA, y 0.005% tensioactivo P-20) y los estudios de unión fueron realizados a un intervalo de las concentraciones definidas del anticuerpo. Todas la ejecuciones fueron referidos contra una superficie de sensor

vacía (una que había sido activada y bloqueada según lo descrito anteriormente pero no tenía ninguna adición de ligando). El análisis de unión fue realizado usando la versión 4.1 del programa de análisis cinético BIAevaluation. El análisis Biacore de otros anticuerpos de la invención esencialmente siguió el mismo protocolo según lo descrito en la presente.

Resultados – Tabla 8

Promedio (+/- desviación estándar) de los cuatro experimentos separados

10	Anticuerpo	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
	HcLc	2.70e6 (2.7e5)	3.78e-3 (7.0e-4)	1.41 (0.3)
	H6L13	1.82e6 (3.5e5)	1.37e-2 (2.0e-3)	7.68 (1.2)
	H16L16	4.37e6 (4.5e5)	5.54e-3 (1.4e-3)	1.26 (0.2)
	H16L18	4.18e6 (4.1e5)	5.52e-3 (9.0e-4)	1.33 (0.2)
	H17L16	3.38e6 (1.3e5)	6.10e-3 (1.3e-3)	1.82 (0.4)
	H18L16	3.64e6 (3.5e5)	5.86e-3 (9.0e-4)	1.62 (0.3)
15	H1 L11	1.73e6 (1.7e5)	3.14 e-2 (4.2e-3)	18.6 (3.7)

Resultados - Tabla 9

Los resultados mostrados son de un solo experimento a excepción de HcLc y H6Lc donde los valores son el promedio (+/- desviación estándar) de dos experimentos separados.

20	Anticuerpo (número de ejecuciones independientes)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
	HcLc (2)	3.52e6 (2.8e5)	3.46e-3 (7.9e-4)	0.995 (0.3)
	HcL11	3.78e6	1.34e-2	3.55
25	H6Lc (2)	2.17e6 (3.8e5)	2.84e-3 (1.5e-3)	2.21 (0.3)

5

Anticuerpo (número de ejecuciones independientes)	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
HcL13	4.8e6	9.38e-3	1.98
H6L13	2.95e6	2.33e-2	7.9
H6L6	1.2e6	2.54e-2	21.4
H10L13	1.64e6	2.12e-2	12.95
H700L11	1.19e6	2.33e-2	19.45
H5L6	1.5e6	4.7e-2	30.3
11C7	1.44e6	8.25e-5	0.057

10

Resultados – Tabla 10

Los resultados mostrados son de un solo experimento.

15

Anticuerpo	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
H6L13	1.77e6	1.3e-2	7.3
H16L16	5.47e6	5.69e-3	1.0
H14L16	2.05e6	7.39e-3	3.6
H14L18	2.41e6	8.69e-3	3.6
H1 L11	1.33e6	2.84e-2	21.3
HcLc	2.62e6	4.12e-3	1.6

20

Ejemplo 8. Análisis BiaCore de los Anticuerpos Monoclonales de NOGO Humanizados Usando la Clasificación de la Constante de Asociación

25

El chip de hNOGO fue preparado para el análisis cinético. Los sobrenadantes celulares están donde se tomaron directamente de las transfecciones temporales de las células CHO-K1. Éstos se hicieron pasar directamente sobre la superficie de sensor y fue medida la interacción. Un sobrenadante celular trasnfectado simulado fue utilizad para referirse doblemente a la eliminación de cualquier objeto debido al medio de cultivo tisular. Todos las ejecuciones fueron referidas contra una superficie de sensor vacía (una que había sido activada y bloqueada según lo descrito anteriormente pero que no tuvo ninguna adición de ligando). El análisis de unión fue realizado usando la versión 4.1 del programa de análisis cinético BIAevaluation.

Resultados - Tabla 11

Los resultados mostrados son de un solo experimento a excepción de H6L13, H16L16, H16L18, H1L11, HcLc y H18L16 en donde los valores mostrados son el promedio (+/- desviación estándar) de dos o tres experimentos separados.

Anticuerpo (número de ejecuciones independientes)	Kd (1/s)
H14L13	1.38e-2
H15L13	9.65e-3
H16L13	9.07e-3
H17L13	9.31e-3
H18L13	9.07e-3
H6L13 (x3)	1.73e-2 (4.8e-3)

5

10

15

20

Anticuerpo (número de ejecuciones independientes)	Kd (1/s)
H16L16 (x3)	6.64e-3 (9.2e-4)
H16L18 (x3)	6.09e-3 (7.4e-4)
H1L11 (x3)	4.03e-2 (1.8e-2)
HcLc (x2)	3.76e-3 (7.1e-4)
H15L16	6.04e-3
H14L16	8.9e-3
H18L16 (x2)	6.87e-3 (7.5e-4)
H14L18	8.35e-3
H15L18	5.94e-3
H18L18	5.8e-3
H6L17	1.58e-2
H6L18	1.06e-2
H6L14	4.57e-2
H6L15	2.11e-2
H6L16	1.14e-2

Ejemplo 9, análisis FACS de Anticuerpos Monoclonales Anti-NOGO humanizados

Las células IMR32 del neuroblastoma humanas fueron suspendidas nuevamente en amortiguador de manchado de FACS (PBS + 4% FCS inactivado por calor) a una densidad de 10⁶

25

células por ml. 100 µl de esta suspensión fue transferida a los pozos de una microplaca de fondo redondo de 96 pozos. 100 µl de medio A "Fix & Perm" (Caltag Laboratories, GAS001S-100) fue agregado a cada pozo y la placa fue incubada a temperatura ambiente durante 15 minutos. Las células fueron granuladas, lavadas dos veces en amortiguador de manchado de FACS. Después del lavado, las células fueron suspendidas nuevamente en 50 µl de una solución de anticuerpos purificados anti-NOGO o un isotipo que igualó el anticuerpo de control a una concentración de 2X la concentración final (0-200 µg/ml en amortiguador de manchado de FACS). 50 µl de medio B "Fix & Perm" (Caltag Laboratories GAS002S-100) fue agregado y la placa fue incubada en hielo durante 1 hora. Las células fueron lavadas dos veces en amortiguador de manchado de FACS antes suspenderse nuevamente en 100 µl de una solución de un F(ab')₂ de cabra específico y1 anti-humano conjugado de PE (Sigma P-8047) en una dilución de 1/50 ó 1/100. Las células se incubaron durante 1 hora en hielo. Las células fueron granuladas y lavadas 3 veces en amortiguador de manchado de FACS y las células se suspendieron nuevamente en n 100 µl del el mismo amortiguador. 100 µl de medio B "Fix & Perm" fue agregado para fijar las células para los experimentos mostrados en las figuras 6 y 13. 100 µl de BD CellFIX fue agregado para fijar las células para los experimentos mostrados en la figura 14. El grado de manchado fue determinado por la cartometría de flujo usando un citómetro

de flujo Becton Dickinson FACScan. Los controles de igualación de isotipo fueron utilizados como referencia.

Los resultados se muestran en la figura 6A a F. La totalidad de los datos mostrados ilustran que el anticuerpo HcLc (de 2A10) proporciona una señal fuerte en este análisis de FACS, lo cual indica la unión fuerte a NOGO expresado de células humanas. Los datos también muestran que las versiones humanizadas de esta quimera pueden conservar esta propiedad. El anticuerpo H20L16 supera constantemente a 11C7 en este análisis, mientras que el anticuerpo quimérico 2A10, y otras versiones humanizadas del mismo, superan constantemente 11C7 en este análisis o son comparables al mismo.

Ejemplo 10, Anticuerpos Monoclonales Humanizados Anti-NOGO Adicionales

Siguiendo las técnicas descritas en los ejemplos 1 y 2, fue producido un número de anticuerpos monoclonales adicionales. La actividad de unión de estos anticuerpos fue probada por BIAcore, ELISA y FACS.

10.1 BIAcore

De acuerdo a las metodologías descritas en el ejemplo 7, se muestran los datos de los anticuerpos anti-NOGO adicionales en las siguientes tablas 13, 14, 15 y 17 (material de anticuerpo purificado) y tabla 16 (material flotante).

Resultados - Tabla 13

Los resultados mostrados son de un solo experimento. En

este experimento, el valor obtenido para H16L16 no fue el común de los valores obtenidos en otros experimentos (que exhiben comúnmente KD(nM) de aproximadamente 1 (ver las tablas 8 y 10)).

5	Anticuerpo	ka(1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
	HcLc	2.6e6	4.4e-3	1.7
	H20L 16	4.4e6	7.3e-3	1.7
	H22L16	4.ge6	6.ge-3	1.47
	H23L16	1.ge6	6.4e-3	3.8
10	H24L 16	1.ge6	6.ge-3	3.7
	H6L13	2.2e6	1.4e-2	6.4
	H1L11	1.4e6	3.1e-2	22.3
	H16L16	1.2e6	4.0e-3	3.4

15 **Resultados - Tabla 14**

Los resultados mostrados son de un solo experimento.

	Anticuerpo	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
	H1L11	1.34e6	2.82e-2	21.0
20	H6L13	2.02 e6	1.57e-2	7.76
	HcLc	2.46 e6	3.5e-3	1.42
	H20L16	5.24 e6	8.47 e-3	1.61
	H22L16	5.83 e6	7.67 e-3	1.32
	H23L16	2.95 e6	5.87 e-3	1.99
25	H24L16	2.3 e6	5.72 e-3	2.493

Resultados – Tabla 15

Los resultados mostrados son de un solo experimento.

Anticuerpo	ka (1/Ms)	kd (1/s)	KD (nM)
H1L11	1.19E6	2.19E-2	18.4
H6L13	1.91E6	1.55E-2	8.1
HcLc	2.32E6	3.69E-3	1.59
H22L 16	5.69E6	7.59E-3	1.33
H16L13	4.76E6	1.21 E-2	2.53
H20L13	5.25E6	1.6E-2	3.06

Resultados - Tabla 16

Los resultados mostrados son de un solo experimento. Los datos son la clasificación de la constante de disociación basada en el material de sobrenadante a partir de la transfección temporal a escala pequeña.

Anticuerpo	Constante de disociación: kd (1/s)
H23Lc	3.42E-03
H24Lc	3.83E-03
HcLc	3.92E-03
H22Lc	4.67E-03

5

10

15

20

Anticuerpo	Constante de disociación: kd (1/s)
H20Lc	5.07E-03
H16L18	5.66E-03
H21Lc	5.69E-03
H16L16	5.77E-03
H24L16	5.85E-03
H19Lc	5.95E-03
H23L16	6.06E-03
H20L16	7.18E-03
H22L16	7.78E-03
H19L16	8.73E-03
H23L13	9.56E-03
H24L 13	9.96E-03
H20L13	1.20E-02
H21L13	1.20E-02
H19L13	1.30E-02
H16L13	1.38E-02
H1L11	1.96E-02

Tabla 17

Los resultados son de 12 ejecuciones independientes. Los
datos mostrados son la desviación promedia y estándar de las 12

144

ejecuciones.

5

Anticuerpo	<i>Ka</i>	<i>kd</i>	KD(nM)
H20L16	5.43e6 (1.77e5)	1.02e-2 (1.56e-3)	1.86(0.16)
HcLc	3.92e6(4.7 4e5)	7.54e-3(1.90e-3)	1.90(0.18)

10.2 ELISA

10

Basado en las metodologías descritas en el ejemplo 3, los datos adicionales sobre los anticuerpos de NOGO se muestran en las figuras 8-11. En algunos de estos experimentos, fueron utilizadas diferentes concentraciones de antígeno de recubrimiento (0.1-1.0 mcg/ml)

Resultados - figura 8. Antígeno de NOGO recubierto a 1.0 mcg/ml

15

Resultados - figura 9. Antígeno de NOGO 5+6 recubierto a 0.1 mcg/ml

Resultados - figura 10. Antígeno de NOGO recubierto a 0.5 mcg/ml

20

Resultados - figura 11. Antígeno de NOGO recubierto a 1.0 mcg/ml

Resultados - figura 12A y B, antígeno de GST-human NOGO A56 recubierto a 1.0 mcg/ml. ELISA de unión del material sobrenadante de la transfección temporal a escala pequeña

10.3 FACS Intracelulares

25

Basado en las metodologías descritas en el ejemplo 9, los

datos de FACS adicionales se muestran en la figura 13. Los datos adicionales se muestran en la figura 14 A a C. La figura 14A representa un solo punto de datos para cada muestra. Las figuras 14A y 14B representan el promedio de muestras duplicadas.

Ejemplo 11, Análisis BiaCore de Formato Inverso de los Anticuerpos Monoclonales Anti-NOGO Humanizados

La cinética de unión de los anticuerpos monoclonales anti-NOGO purificados (mAb) a NOGO-A humana expresada de manera recombinante (GST-NOGO-A56 humana) fue analizada usando el BiacoreT100. El chip fue preparado como sigue:

Método

El análisis cinético Biacore™ de los anticuerpos de NOGO humanizados fue realizado usando la captura de la proteína A de los anticuerpos candidatos. Brevemente, la proteína A fue inmovilizada en un chip CM5 por el acoplamiento de amina primaria, usando los procedimientos de acoplamiento estándares, a densidades de aproximadamente 3000-4000 unidades de resonancia (RUs) usando el asistente de inmovilización inherente en el software de las máquinas. El anticuerpo humanizado entonces se hizo pasar sobre la superficie de proteína A y se capturó a niveles de aproximadamente 200-400 RUs, después de un período de estabilización, NOGO humana 5+6 GST se hizo pasar sobre la superficie del anticuerpo capturado a concentraciones definidas y fueron obtenidos los sensogramas de

unión. La regeneración ácida (100 mM H₃PO₄ o 10 mM glicina pH 1.5) dio lugar a eliminación total del anticuerpo capturado de la superficie de proteína A, y no redujo significativamente la capacidad de unión de las superficies. Todas las curvas fueron referidas doblemente contra una inyección de amortiguador en lugar de NOGO humana 5+6 GST y los datos fueron ajustados al modelo de unión 1:1 usando los parámetros de ajuste global en el software de evaluación Biacore T100 v1.1. Todos los experimentos se llevaron acabo en un instrumento T100.

Tabla 18 - Los Resultados mostrados son la desviación promedio y estándar de 5 ó 6 ejecuciones independientes

Anticuerpo	Ka	kd	KD (nM)
H20L16	1.01e6(1.35e5)	3.13e-4(2.7ge-5)	0.31 (0.036)
HcLc	1.38e6(3.70e5)	5.6ge-4(1.54e-4)	0.41 (0.062)
11C7	2.85e5(4.06e4)	1.17e-4(1.22e-5)	0.42(0.065)

Breve Descripción de las Secuencias del Anticuerpo NOGO (Tabla 12)

Descripción	Identificador de secuencia (SEC ID NO)	
	Secuencia de aminoácido	Secuencia de Polinucleótido
2A10, CDR-H1	1	-
2A10, CDR-H2	2	-
2A10, CDR-H3	3	-
2A10, CDR-L 1	4	-

Descripción	Identificador de secuencia (SEC ID NO)	
	Secuencia de aminoácido	Secuencia de Polinucleótido
2A 10, CDR-L2	5	-
2A 10, CDR-L3	6	-
2A10, VH (murino)	7	41
2A10, VL (murino)	8	42
cadena pesada quimérica Hc	9	43
cadena ligera quimérica Lc	10	44
constructo humanizado de 2A10 de VH H5.	11	45
constructo humanizado de 2A10 de VH H6	12	46
constructo humanizado de 2A10 de VH H700	13	47
constructo humanizado de 2A10 de VH H14	14	48
constructo humanizado de 2A10 de VH H15	15	49
constructo humanizado de 2A10 de VH H16	16	50

Descripción	Identificador de secuencia (SEC ID NO)	
	Secuencia de aminoácido	Secuencia de Polinucleótido
5 constructo humanizado de 2A10 de VH H17	17	51
constructo humanizado de 2A10 de VH H18	18	52
10 constructo humanizado de 2A10 de VL L6	19	53
constructo humanizado de 2A10 de VL L13	20	54
constructo humanizado de 2A10 de VL L14	21	55
15 constructo humanizado de 2A10 de VL L15	22	56
constructo humanizado de 2A10 de VL L16	23	57
20 constructo humanizado de 2A10 de VL L17	24	58
constructo humanizado de 2A10 de VL L18	25	59
25 constructo humanizado de cadena pesada de 2A10 H5	26	60

Descripción	Identificador de secuencia (SEC ID NO)	
	Secuencia de aminoácido	Secuencia de Polinucleótido
5 constructo humanizado de cadena pesada de 2A10 H6	27	61
10 constructo humanizado de cadena pesada de 2A10 H700	28	62
15 constructo humanizado de cadena pesada de 2A10 H14	29	63
constructo humanizado de cadena pesada de 2A10 H15	30	64
20 constructo humanizado de cadena pesada de 2A10 H16	31	65
constructo humanizado de cadena pesada de 2A10 H17	32	66

Descripción	Identificador de secuencia (SEC ID NO)	
	Secuencia de aminoácido	Secuencia de Polinucleótido
5 construido humanizado de cadena pesada de 2A10 H18	33	67
10 construido humanizado de cadena ligera de 2A10 L6	34	68
construido humanizado de cadena ligera de 2A10 L13	35	69
15 construido humanizado de cadena ligera de 2A10 L14	36	70
construido humanizado de cadena ligera de 2A10 L15	37	71
20 construido humanizado de cadena ligera de 2A10 L16	38	72
25 construido humanizado de cadena ligera de 2A10 L17	39	73

5

10

15

20

25

Descripción	Identificador de secuencia (SEC ID NO)	
	Secuencia de aminoácido	Secuencia de Polinucleótido
constructo humanizado de cadena ligera de 2A10 L18	40	74
Secuencia principal de Campath	75	-
Aminoácidos 586-785 de NOGO A humana (NOGO-A56)	76	-
constructo humanizado de 2A10 de VH H1	77	81
constructo humanizado de 2A10 de VL L11	78	82
constructo humanizado de cadena pesada de 2A10 H1	79	83
constructo humanizado de cadena ligera de 2A10 L11	80	84
constructo humanizado de 2A10 de VH H19	85	99

Descripción	Identificador de secuencia (SEC ID NO)	
	Secuencia de aminoácido	Secuencia de Polinucleótido
5 constructo humanizado de 2A10 de VH H20	86	100
constructo humanizado de 2A10 de VH H21	87	101
10 constructo humanizado de 2A10 de VH H22	88	102
constructo humanizado de 2A10 de VH H23	89	103
constructo humanizado de 2A10 de VH H24	90	104
15 constructo humanizado de 2A10 de VH H25	91	105
constructo humanizado de cadena pesada de 2A10 H19	92	106
20 constructo humanizado de cadena pesada de 2A10 H20	93	107
25 constructo humanizado de cadena pesada de 2A10 H21	94	108

5

10

15

Descripción	Identificador de secuencia (SEC ID NO)	
	Secuencia de aminoácido	Secuencia de Polinucleótido
constructo humanizado de cadena pesada de 2A10 H22	95	109
constructo humanizado de cadena pesada de 2A10 H23	96	110
constructo humanizado de cadena pesada de 2A10 H24	97	111
constructo humanizado de cadena pesada de 2A10 H25	98	112

REIVINDICACIONES

1. Un anticuerpo monoclonal que se une a NOGO humana, que comprende una región variable de cadena pesada
5 que tiene la secuencia de aminoácido de la SEC ID NO: 77 que comprende adicionalmente un número n de sustituciones en una o más de las posiciones 12, 20, 38, 40, 48, 67, 68, 70, 72, 74, 76, 79 y 91; en donde cada residuo de aminoácido sustituido se reemplaza con el residuo de aminoácido en la posición equivalente
10 en la SEC ID NO 7 y n es un número entre 1 y 13.

2. Un anticuerpo monoclonal de conformidad con la reivindicación 1, en donde el anticuerpo comprende la sustitución en la posición 79.

3. Un anticuerpo monoclonal de conformidad con la
15 reivindicación 2, en donde la secuencia del anticuerpo comprende la sustitución en las posiciones 48 y 68.

4. Un anticuerpo monoclonal de conformidad con la reivindicación 2 o reivindicación 3, que comprende adicionalmente una sustitución en las posiciones 40 y/o 67.

20 5. Un anticuerpo monoclonal de conformidad con la reivindicación 4, que comprende adicionalmente una sustitución en las posiciones 38 y/o 72 y/o 70.

6. Un anticuerpo monoclonal de conformidad con la reivindicación 5, en donde el anticuerpo comprende
25 adicionalmente las sustituciones en una o más de las posiciones

12, 20, 74, 76 ó 91.

7. Un anticuerpo monoclonal de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la región variable de cadena pesada tiene una secuencia proporcionada en las SEC ID NOS: 11-18, 29-33 y 85-91.

8. Un anticuerpo monoclonal de conformidad con la reivindicación 7, en donde el anticuerpo comprende las regiones de VH proporcionadas en las SEC ID NOS 11, 12, 16, 18, 85, 86, 87 ó 91.

9. Un anticuerpo monoclonal que comprende la región variable de cadena pesada de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en combinación con una región variable de cadena ligera que tiene la secuencia de aminoácido de la SEC ID NO: 20, que opcionalmente comprende además un número de sustituciones en una o más de las posiciones 4, 7, 11, 19, 42, 64 y 70; en donde cada residuo de aminoácido sustituido se reemplaza con el residuo de aminoácido en la posición equivalente en SEC ID NO: 8 y el número de sustituciones está entre 0 y 7.

10. Un anticuerpo monoclonal de conformidad con la reivindicación 9, en donde la región variable de cadena ligera tiene una sustitución en las posiciones 11 y 19.

11. Un anticuerpo monoclonal de conformidad con la reivindicación 9, en donde la región variable de cadena ligera tiene una sustitución en la posición 4.

12. Un anticuerpo monoclonal de conformidad con la

reivindicación 10, en donde la región variable de cadena ligera tiene una sustitución en la posición 42.

13. Un anticuerpo monoclonal de conformidad con la reivindicación 10 ó 12, en donde la región variable de cadena ligera tiene las posiciones de sustitución 7, 64 ó 70.

14. Un anticuerpo monoclonal de conformidad con la reivindicación 9, en donde la región variable de cadena ligera es la SEC ID NO: 20.

15. Un anticuerpo monoclonal de conformidad con la reivindicación 9, en donde el anticuerpo comprende las regiones de VL proporcionadas en las SEC ID NOS 23 y 25.

16. Un anticuerpo monoclonal que comprende las regiones de VH y VL seleccionadas de la siguiente lista: H1 L13 (SEC ID NO: 77 + SEC ID NO: 20), H5L13 (SEC ID NO: 11 + SEC ID NO: 20), H6L13 (SEC ID NO: 12 + SEC ID NO: 20), H14L13 (SEC ID NO: 14 + SEC ID NO: 20), H15L13 (SEC ID NO: 15 + SEC ID NO: 20), H16L13 (SEC ID NO: 16 + SEC ID NO: 20), H17L13 (SEC ID NO: 17 + SEC ID NO: 20), H18L13 (SEC ID NO: 18 + SEC ID NO: 20), H19L13 (SEC ID NO: 85 + SEC ID NO: 20), H20L13 (SEC ID NO: 86 + SEC ID NO: 20), H21 L13 (SEC ID NO: 87 + SEC ID NO: 20), H22L13 (SEC ID NO: 88 + SEC ID NO: 20), H23L13 (SEC ID NO: 89 + SEC ID NO: 20), H24L13 (SEC ID NO: 90 + SEC ID NO: 20), H25L13 (SEC ID NO: 91 + SEC ID NO: 20), H700L13 (SEC ID NO: 13 + SEC ID NO: 20), H1 L16 (SEC ID NO: 77 + SEC ID NO: 23), H5L16 (SEC ID NO: 11 + SEC ID NO: 23), H6L16 (SEC ID

NO: 12 + SEC ID NO: 23), H14L16 (SEC ID NO: 14 + SEC ID NO:
 23), H15L16 (SEC ID NO: 15 + SEC ID NO: 23), H16L16 (SEC ID
 NO: 16 + SEC ID NO: 23), H17L16 (SEC ID NO: 17 + SEC ID NO:
 23), H18L16 (SEC ID NO: 18 + SEC ID NO: 23), H19L16 (SEC ID
 5 NO: 85 + SEC ID NO: 23), H20L16 (SEC ID NO: 86 + SEC ID NO:
 23), H21 L16 (SEC ID NO: 87 + SEC ID NO: 23), H22L16 (SEC ID
 NO: 88 + SEC ID NO: 23), H23L16 (SEC ID NO: 89 + SEC ID NO:
 23), H24L16 (SEC ID NO: 90 + SEC ID NO: 23), H25L16 (SEC ID
 NO: 91 + SEC ID NO: 23), H700L16 (SEC ID NO: 13 + SEC ID NO:
 10 23), H1L18 (SEC ID NO: 77 + SEC ID NO: 25), H5L18 (SEC ID
 NO: 11 + SEC ID NO: 25), H6L18 (SEC ID NO: 12 + SEC ID NO:
 25), H14L18 (SEC ID NO: 14 + SEC ID NO: 25), H15L18 (SEC ID
 NO: 15 + SEC ID NO: 25), H16L18 (SEC ID NO: 16 + SEC ID NO:
 25), H17L18 (SEC ID NO: 17 + SEC ID NO: 25), H18L18 (SEC ID
 15 NO: 18 + SEC ID NO: 25), H19L18 (SEC ID NO: 85 + SEC ID NO:
 25), H20L18 (SEC ID NO: 86 + SEC ID NO: 25), H21 L18 (SEC ID
 NO: 87 + SEC ID NO: 25), H22L18 (SEC ID NO: 88 + SEC ID NO:
 25), H23L18 (SEC ID NO: 89 + SEC ID NO: 25), H24L18 (SEC ID
 NO: 90 + SEC ID NO: 25), H25L18 (SEC ID NO: 91 + SEC ID NO:
 20 25), H700L18 (SEC ID NO: 13 + SEC ID NO: 25).

17. Un anticuerpo monoclonal de conformidad con la
 reivindicación 16, obtenido de la expresión de una de las
 siguientes cadenas de anticuerpo de longitud total en una célula
 25 mamífera:

	Anticuerpo	Cadena Ligera	Cadena Pesada
	H5L13 FL	SEC ID NO: 35	SEC ID NO: 26
	H6L13 FL	SEC ID NO: 35	SEC ID NO: 27
5	H19L13 FL	SEC ID NO: 35	SEC ID NO: 92
	H20L13 FL	SEC ID NO: 35	SEC ID NO: 93
	H21L13 FL	SEC ID NO: 35	SEC ID NO: 94
	H25L13 FL	SEC ID NO: 35	SEC ID NO: 98
	H16L16 FL	SEC ID NO: 38	SEC ID NO: 31
10	H19L16 FL	SEC ID NO: 38	SEC ID NO: 92
	H20L16 FL	SEC ID NO: 38	SEC ID NO: 93
	H21L16 FL	SEC ID NO: 38	SEC ID NO: 94
	H25L16 FL	SEC ID NO: 38	SEC ID NO: 98
	H16L18 FL	SEC ID NO: 40	SEC ID NO: 31
15	H18L16 FL	SEC ID NO: 38	SEC ID NO: 33
	H19L18 FL	SEC ID NO: 40	SEC ID NO: 92
	H20L18 FL	SEC ID NO: 40	SEC ID NO: 93
	H21L18 FL	SEC ID NO: 40	SEC ID NO: 94
	H25L18 FL	SEC ID NO: 40	SEC ID NO: 98

20

18. Una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo anti-NOGO o fragmento funcional del mismo de conformidad con cualquier reivindicación anterior junto con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

25

19. Un método de tratamiento o profilaxis del infarto cerebral y otras enfermedades/trastornos neurológicos en un humano, el cual comprende administrar al humano en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un anticuerpo anti-NOGO, de conformidad con las reivindicaciones 1-17, incluyendo los anticuerpos alterados o un fragmento funcional de los mismos.

20. El uso de un anticuerpo anti-NOGO de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, incluyendo los anticuerpos alterados o un fragmento funcional de los mismos en la preparación de un medicamento para el tratamiento o profilaxis del infarto cerebral y otras enfermedades/trastornos neurológicos.

21. Un método para inhibir la neurodegeneración y/o para promover la recuperación funcional en un paciente humano que padece, o está en riesgo de desarrollar, un infarto cerebral u otra enfermedad/trastorno neurológico, el cual comprende administrar al humano en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un anticuerpo anti-NOGO de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, incluyendo los anticuerpos alterados o un fragmento funcional de los mismos.

22. El uso de un anticuerpo anti-NOGO de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-17, incluyendo los anticuerpos alterados o un fragmento funcional de los mismos en la preparación de un medicamento para inhibir la neurodegeneración y/o para promover la recuperación funcional

en un paciente humano que padece, o está en riesgo de desarrollar, un infarto cerebral y otra enfermedad/trastorno neurológico.

23. Un método para el tratamiento o profilaxis del infarto cerebral u otra enfermedad/trastorno neurológico en un humano, que comprende la etapa de administración parenteral de una cantidad terapéuticamente efectiva de un anticuerpo anti-NOGO de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 al humano.

24. El método de la reivindicación 23, en donde el anticuerpo anti-NOGO se administra de manera intravenosa.

25. El método de cualquiera de las reivindicaciones 19 a 23, en donde la otra enfermedad/trastorno neurológico se selecciona del grupo que consiste de; lesión traumática del cerebro, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, demencias frontotemporales (tauopatías), neuropatía periférica, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington y esclerosis múltiple.

26. Un método para promover el brote axonal, que comprende la etapa de poner en contacto un axón humano con un anticuerpo anti-NOGO de las reivindicaciones 1 a 17.

27. El método de la reivindicación 26, en donde el método se realiza *in vitro*.

28. Un método para producir un anticuerpo anti-NOGO de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 que se une

específicamente a y neutraliza la actividad de NOGO-A humana, cuyo método comprende las etapas de;

a) proporcionar un primer vector que codifica una cadena pesada del anticuerpo;

5 b) proporcionar un segundo vector que codifica una cadena ligera del anticuerpo;

c) co-transfectar una célula hospedera mamífera con el primer y segundo vectores;

10 d) cultivar la célula hospedera de la etapa (c) en medios de cultivo (preferiblemente libre de suero) bajo condiciones que conduzcan a la secreción del anticuerpo de la célula hospedera en los medios de cultivo;

e) recuperación del anticuerpo secretado de la etapa (d).

15 29. Un método para producir un anticuerpo anti-NOGO que inhibe de manera competitiva la unión del anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, cuyo método comprende las etapas de;

20 a) proporcionar un primer vector que codifica una cadena pesada del anticuerpo;

b) proporcionar un segundo vector que codifica una cadena ligera del anticuerpo;

c) co-transfectar una célula hospedera mamífera (por ejemplo CHO) con el primer y segundo vectores;

25 d) cultivar la célula hospedera de la etapa (c) en

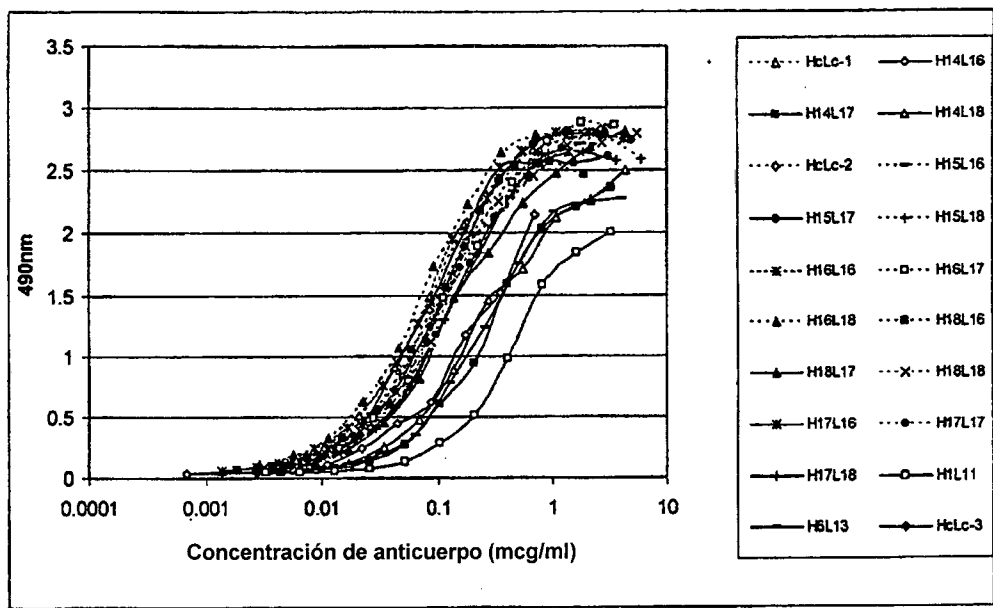
medios de cultivo (preferiblemente libre de suero) bajo condiciones que conduzcan a la secreción del anticuerpo de la célula hospedera en los medios de cultivo;

e) recuperación del anticuerpo secretado de la etapa
5 (d).

30. Un método de acuerdo a las reivindicaciones 28 y 29, en donde la célula hospedera se selecciona del grupo que consiste de NSO Sp2/o, CHO, COS, una célula del fibroblasto tal como 3T3, particularmente CHO.

FIG. 1 – ELISA de unión

A.



B.

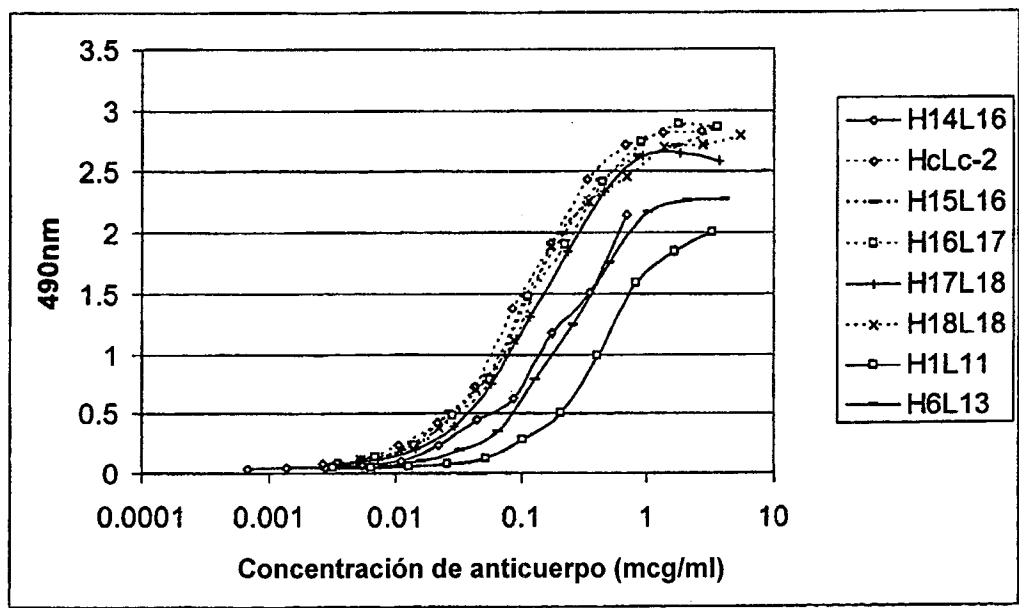
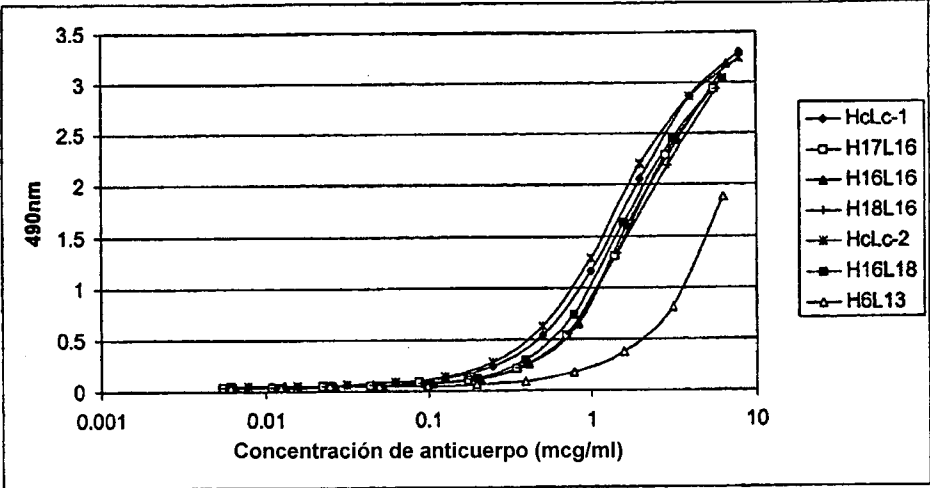


FIG. 2

A



B

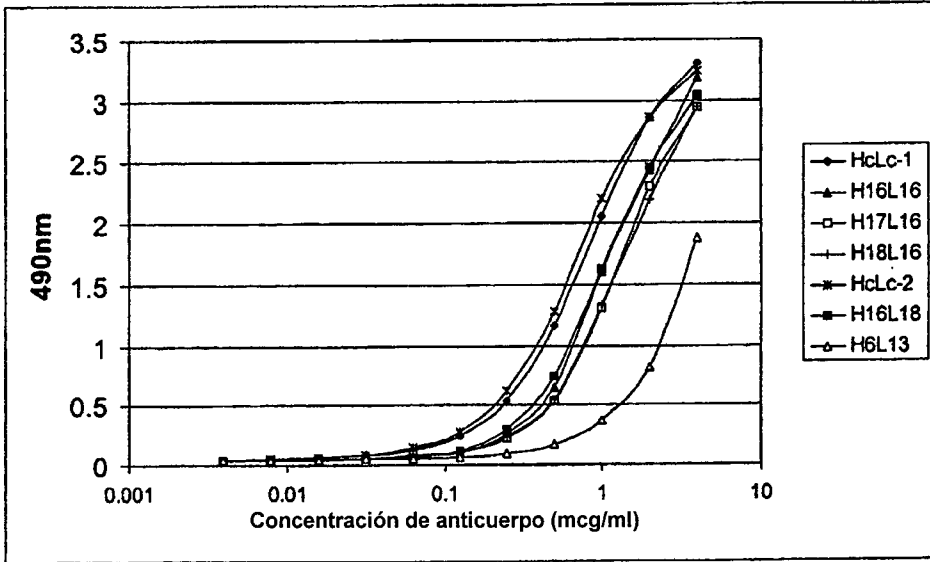
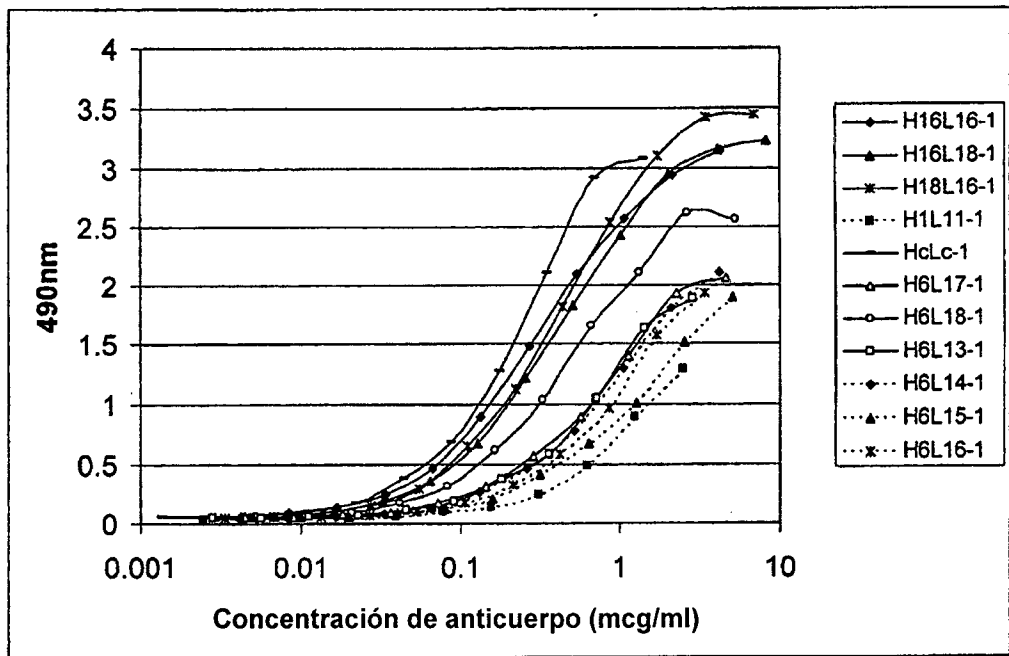


FIG. 3 – Ejemplos de los ELISAs de unión de NOGO (Material sobrenadante)

A. Conjunto de muestras 1



B. Conjunto de muestras 2

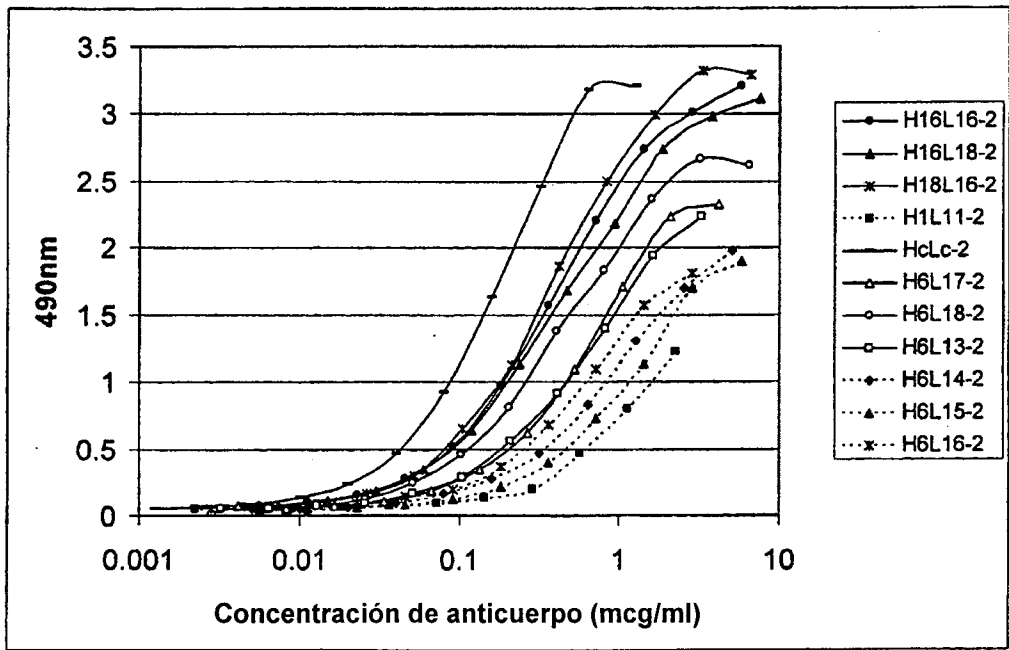
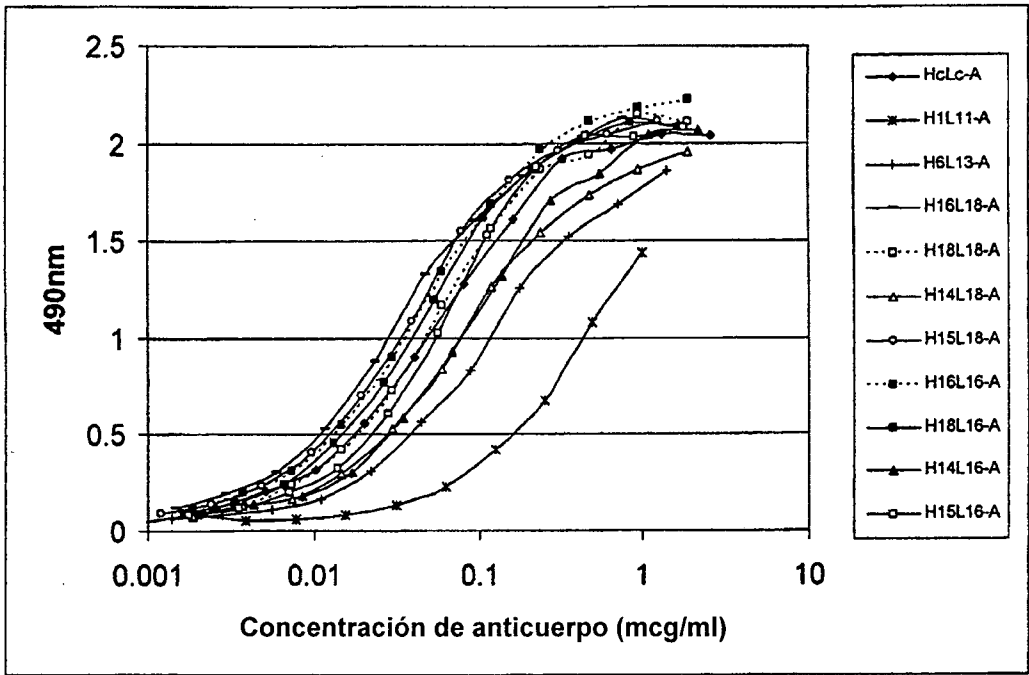


FIG. 4 – Ejemplos de los ELISAs de unión de NOGO. Material sobrenadante

A. Conjunto de muestras 1



B. Conjunto de muestras 2

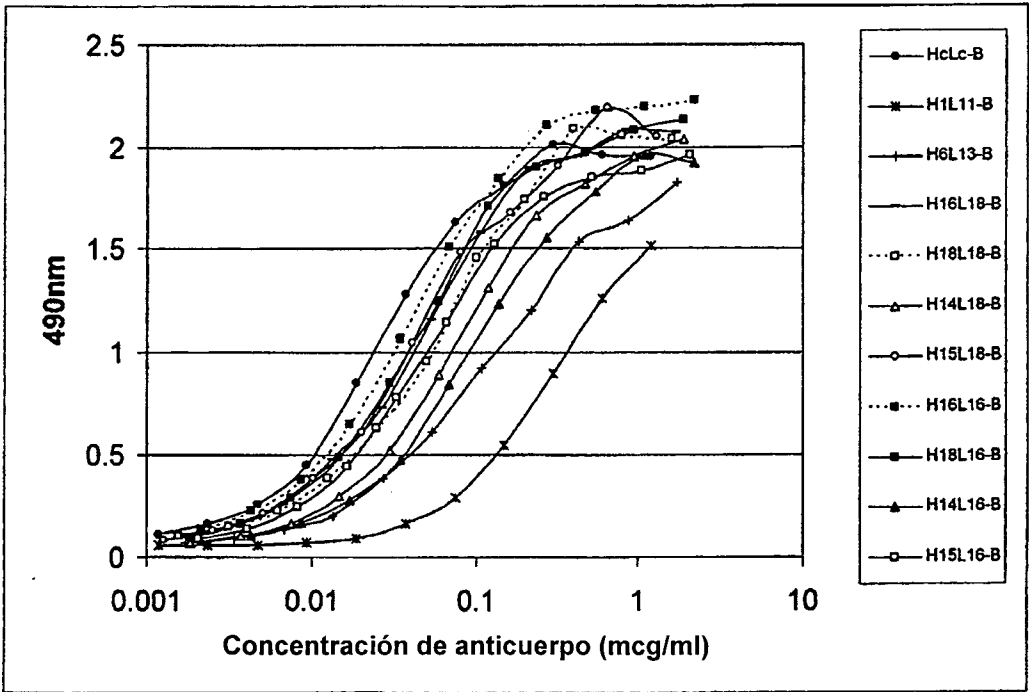
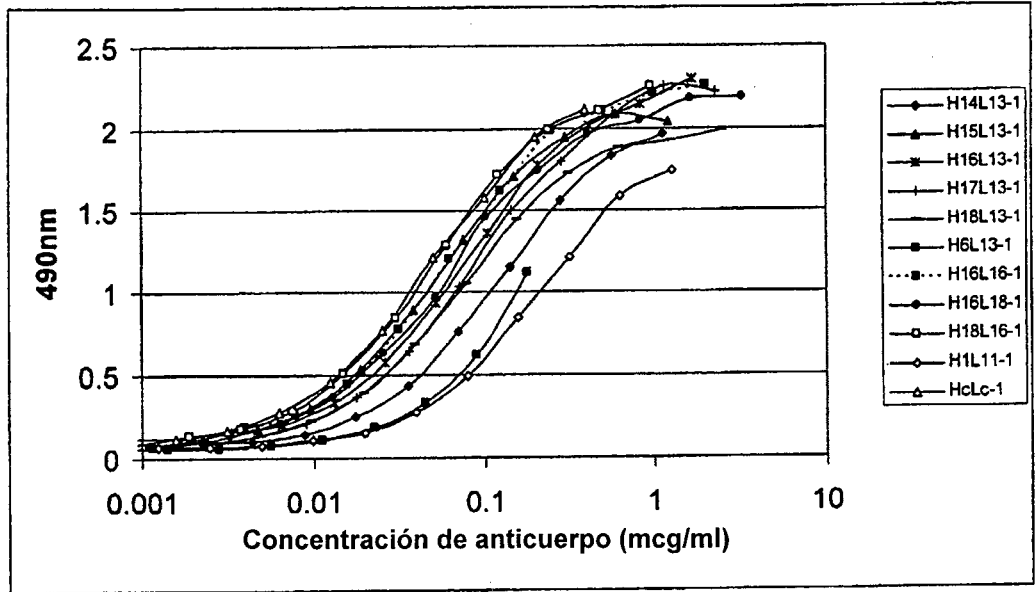


FIG. 5 – Ejemplos de los ELISAs de unión de NOGO. Material sobrenadante

A. Conjunto de muestras 1



B. Conjunto de muestras 2

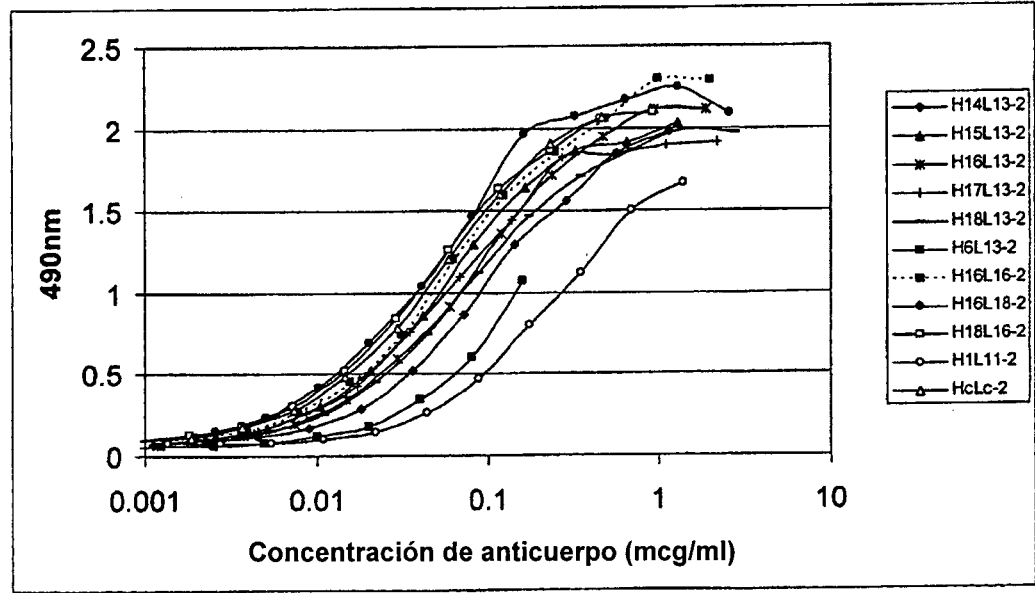
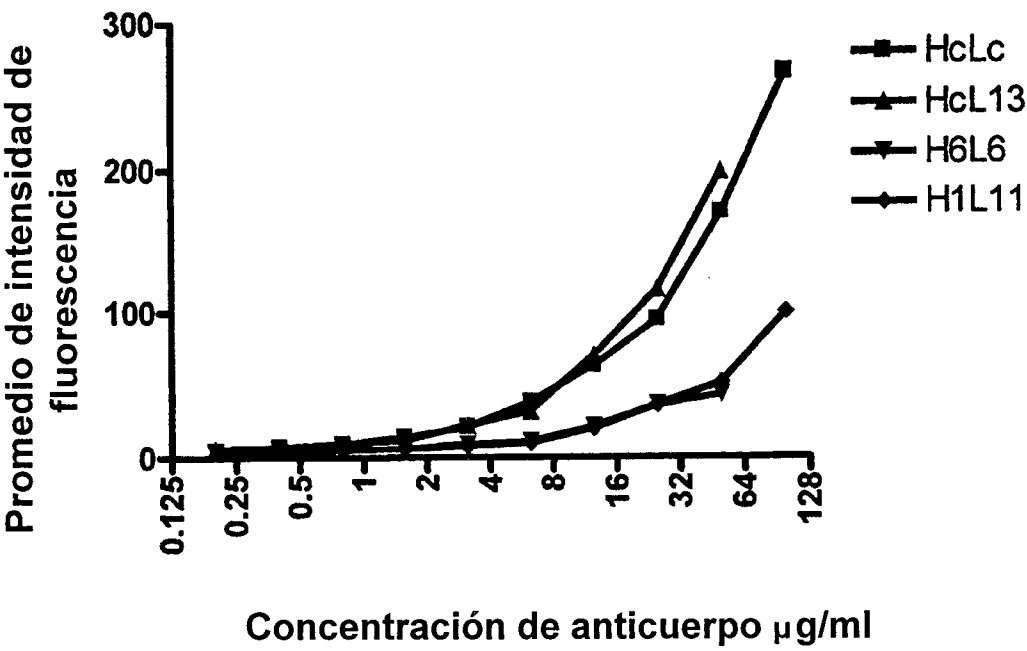


FIG. 6 – Ejemplos de los datos de FACS para los anticuerpos anti-NOGO humanizados

A.



B.

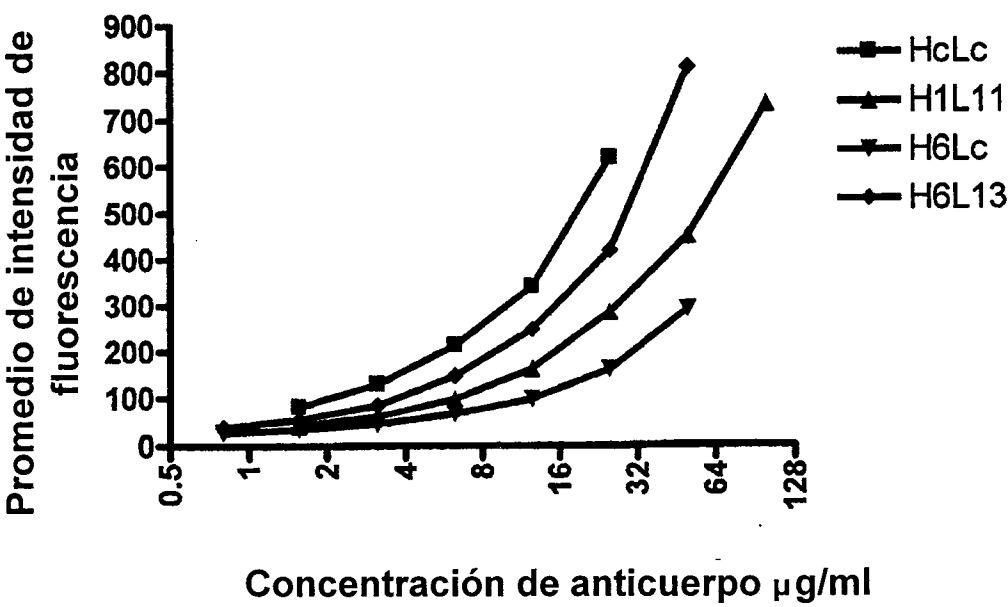


FIG. 6 (continuación)

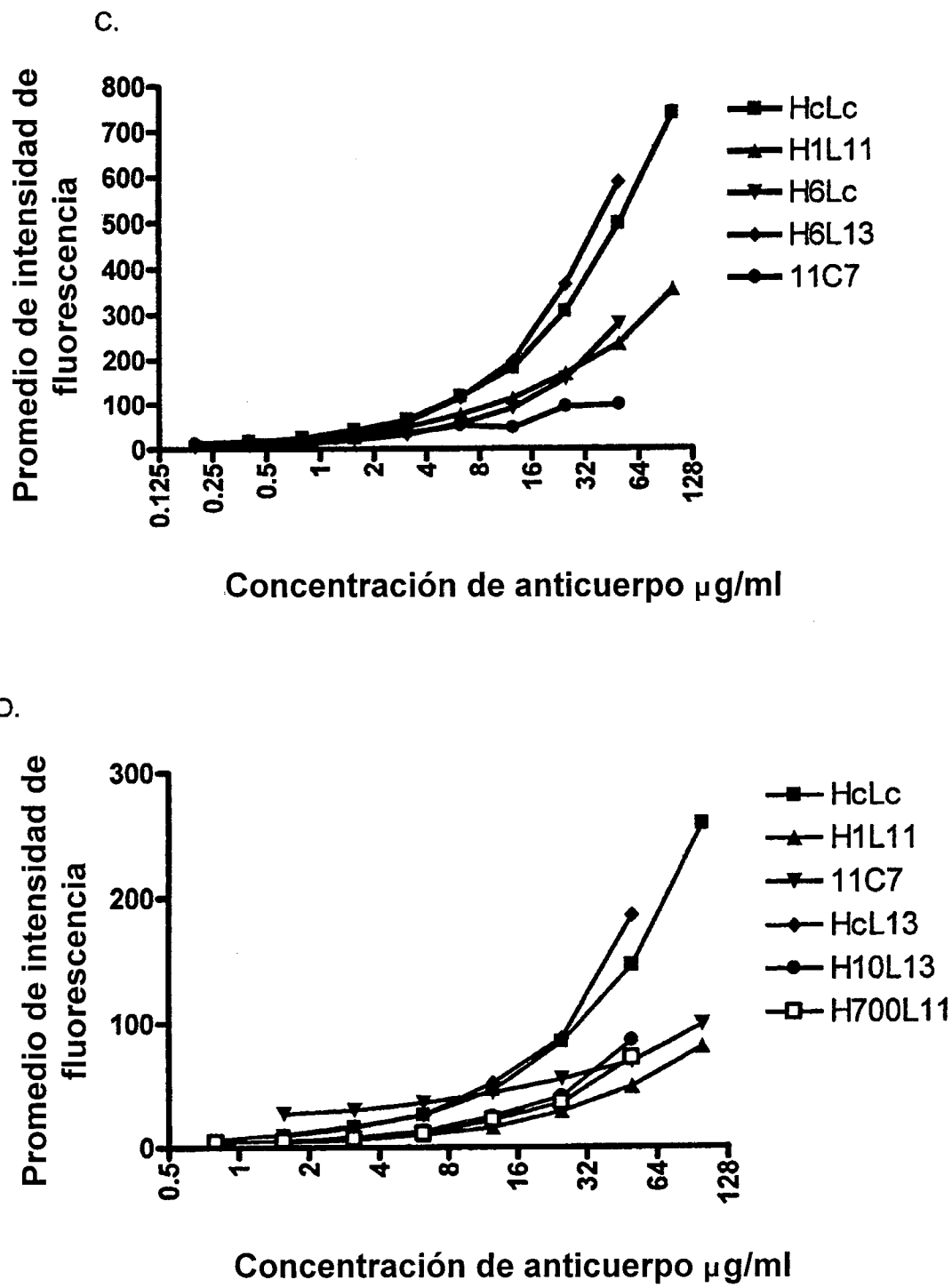


FIG. 6 (continuación)

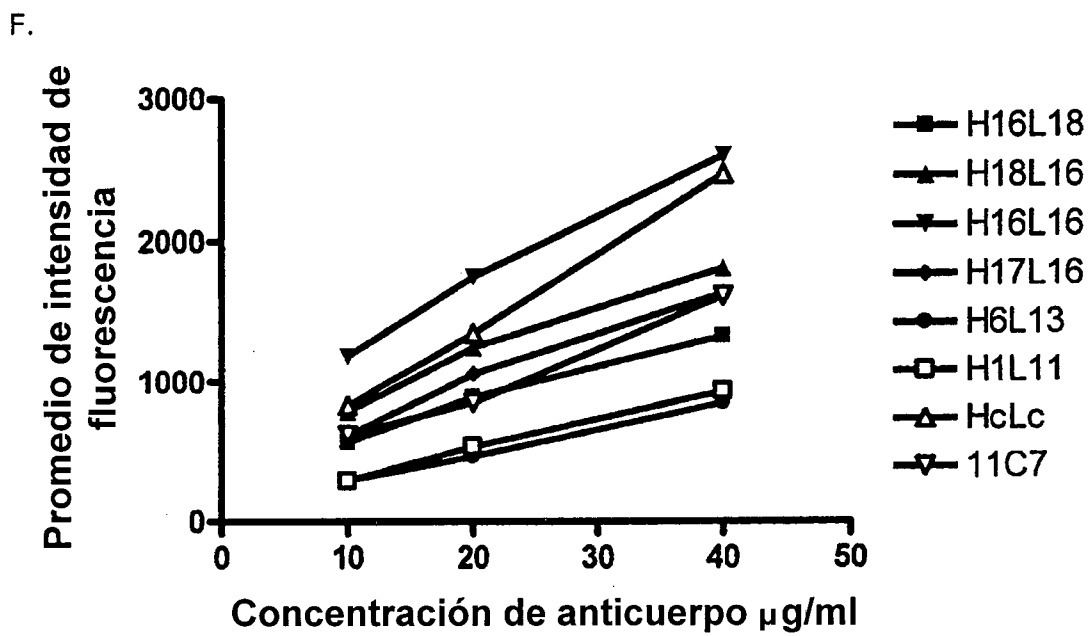
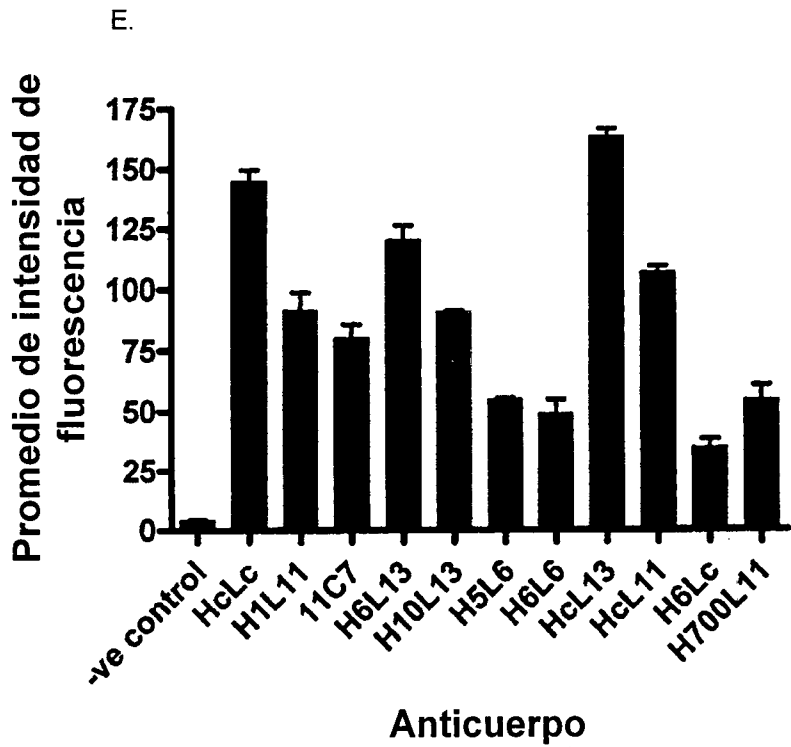
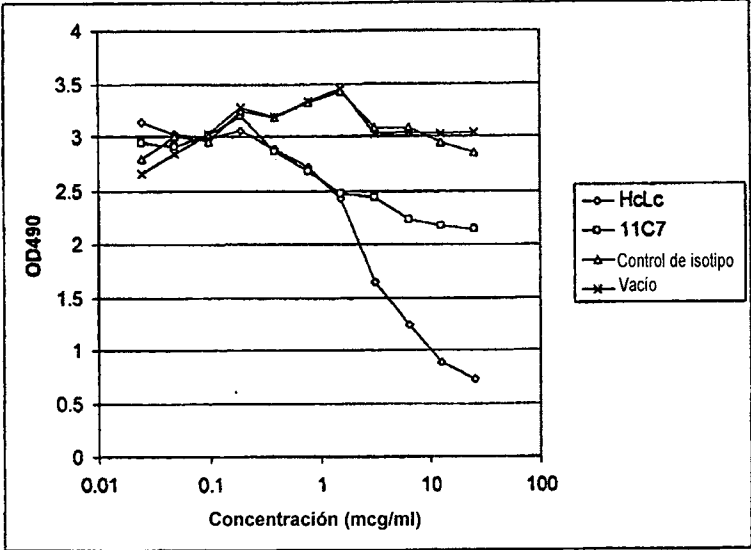


FIG. 7 – ELISA de competencia

A.



B.

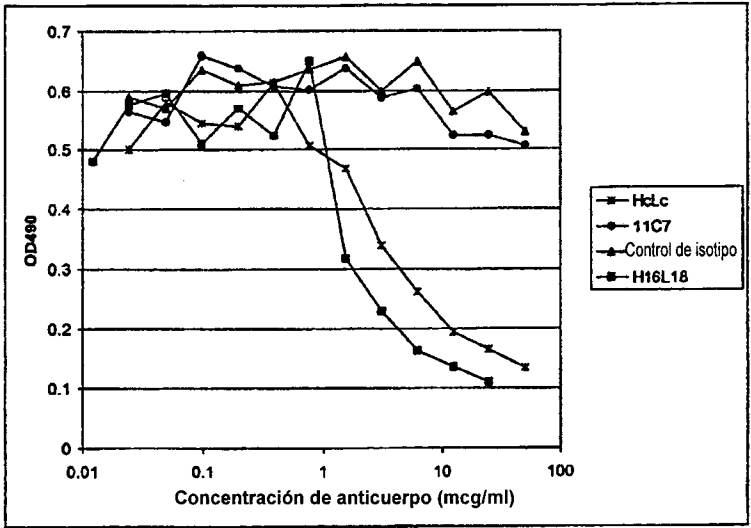


FIG. 8

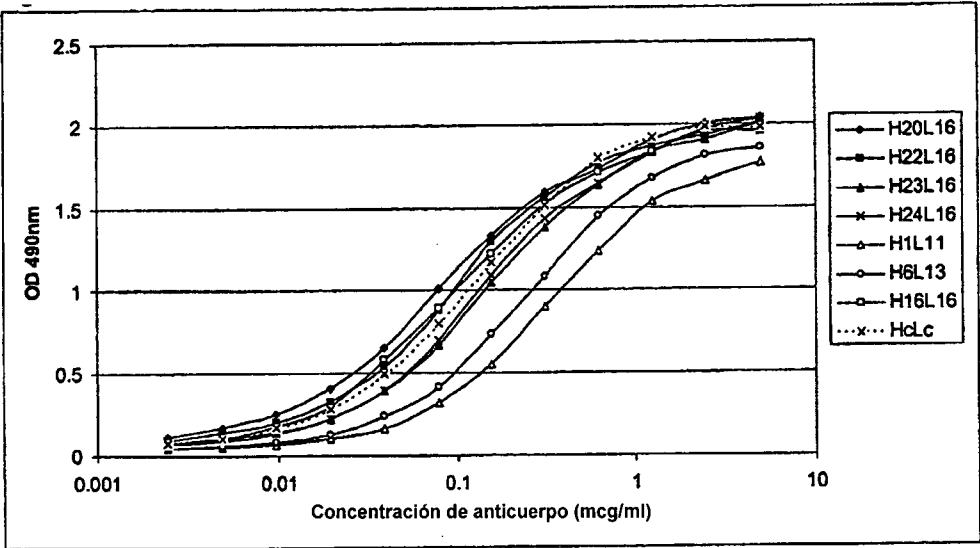


FIG. 9

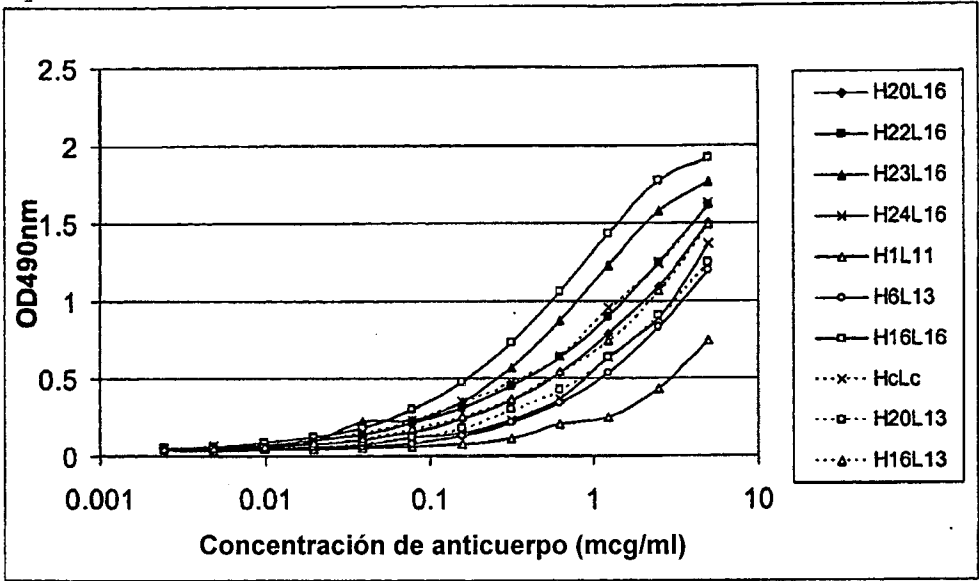


FIG. 10

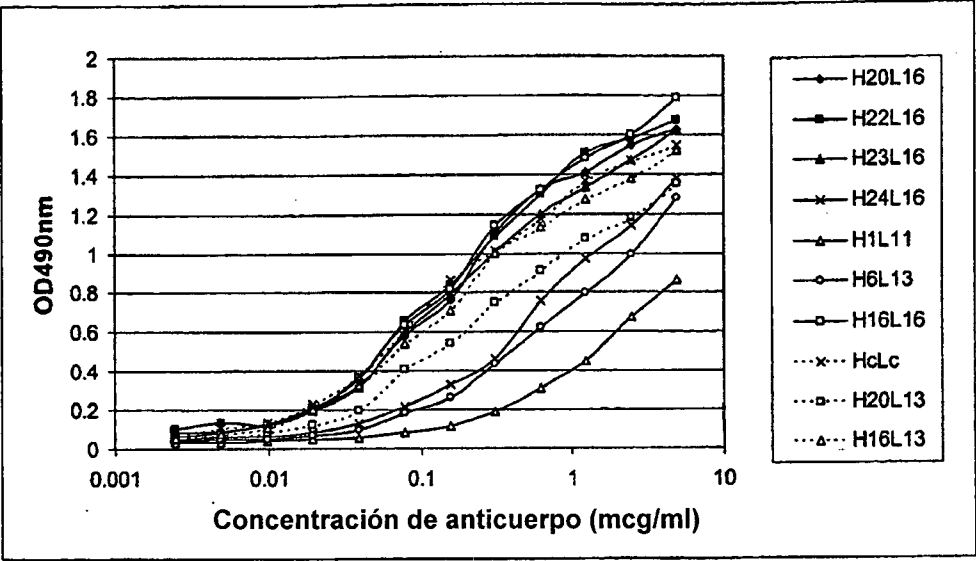


FIG. 11

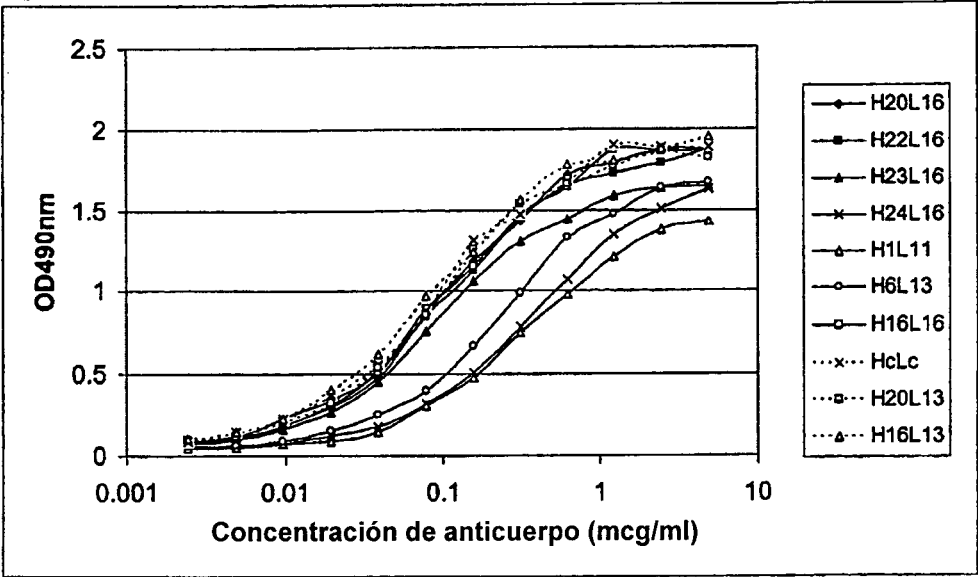
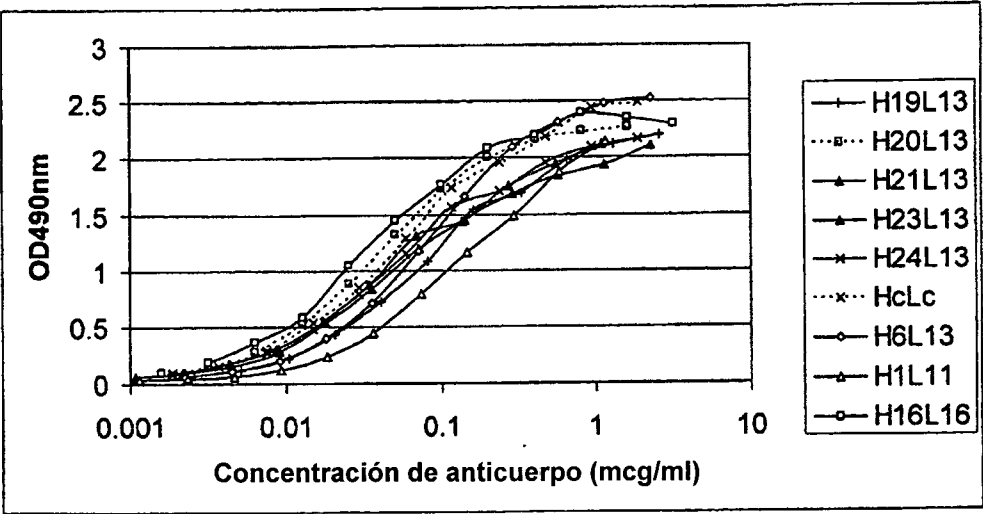


FIG. 12

A



B

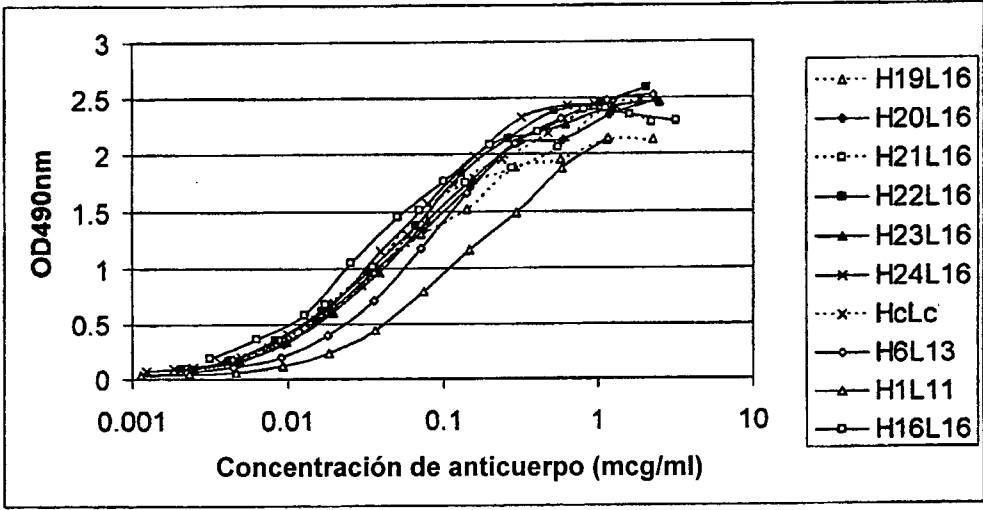


FIG. 13

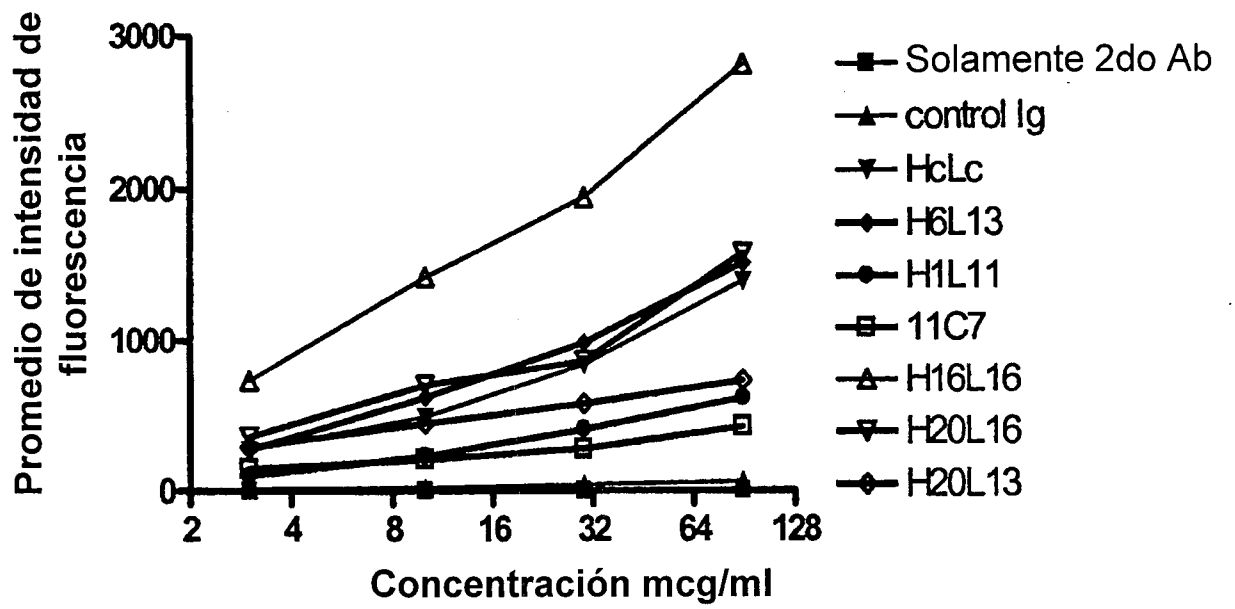
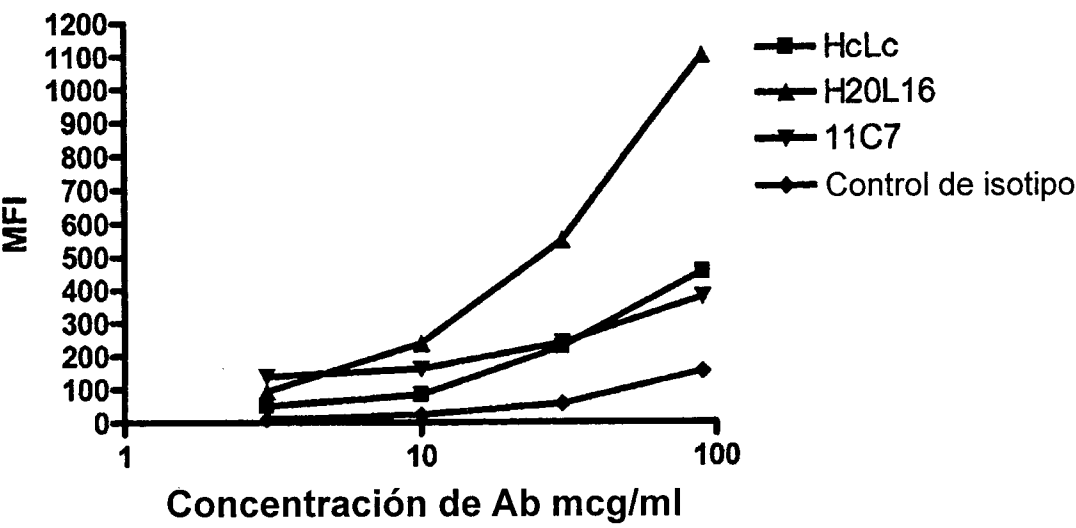


FIG. 14

A



B

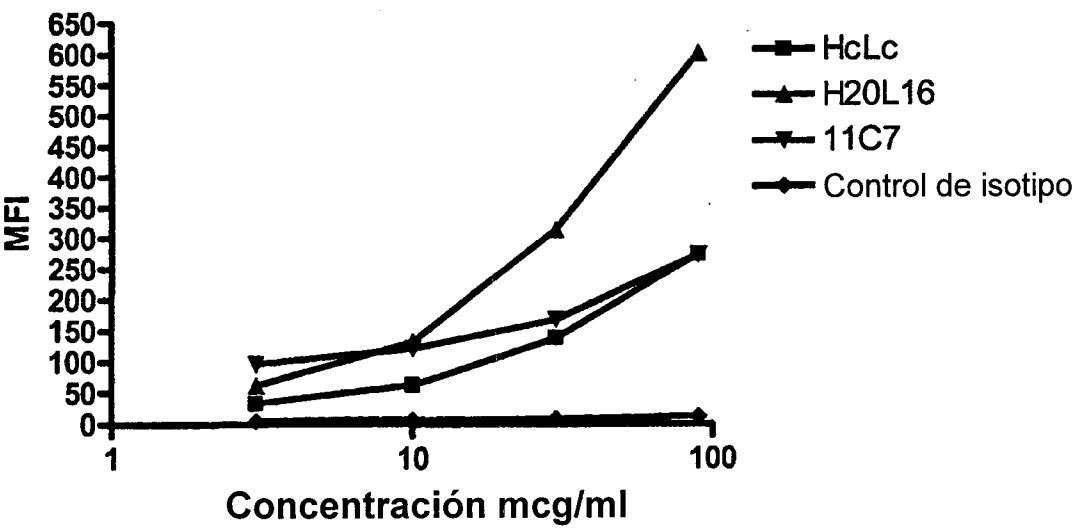
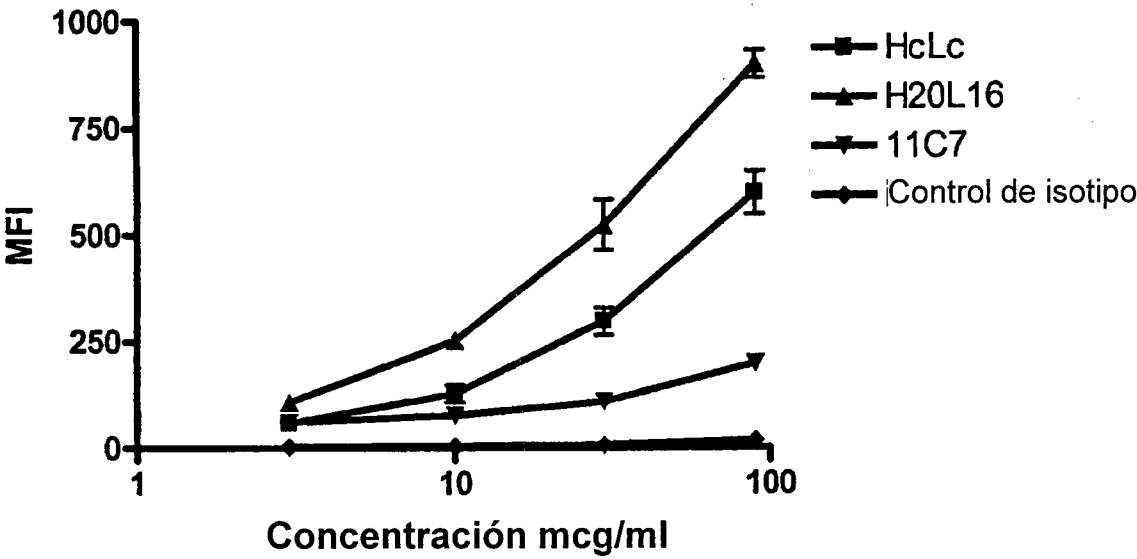


FIG. 14 (continuación)

C



LISTADO DE SECUENCIAS

SEC ID NO: 1 2A10 CDR-H1
SYWMH

5

SEC ID NO: 2 2A10 CDR-H2
NINPSNGGTNYNEKFKS

SEC ID NO: 3 2A10 CDR-H3
GQGY

10

SEC ID NO: 4 2A10 CDR-L1
RSSKSLLYKDGKTYLN

SEC ID NO: 5 2A10 CDR-L2
LMSTRAS

SEC ID NO: 6 2A10 CDR-L3
QQLVEYPLT

15

SEC ID NO: 7 2A10, VH (murino)
QVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGNIN
PSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLTSEDSAVYYCELGQGYWG
QGTTLTVSS

20

SEC ID NO: 8 2A10, VL (murino)
DIVITQDELSNPVTSGESVSISSCRSSKSLLYKDGKTYLNWFLQRPGQSPQLLIYL
MSTRASGVSDRFSGSGSGTDFTLEISRKAEDVGVYYCQQLVEYPLTFGAGTK
LELK

25

SEC ID NO: 9 cadena pesada quimérica Hc
MGWSCIILFLVAAATGVHSQVQLQQPGTELVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWM
HWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMQLSSLT
SEDSAVYYCELGQGYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ

TYICNVNHKPSNTKVDDKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGAPSVFLFPPKPKDT
 LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
 SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
 LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT
 VDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

5 SEC ID NO: 10 cadena ligera quimérica Lc
 MRCSLQFLGVLMFWISGVSGDIVITQDELSNPVTSGESVSISCRSSKSLLYKDG
 KTYLNLWFLQRPQGSPQLLIYLMSTRASGVSDRFSGSGSGTDFTLEISRKAEDV
 GVVYCCQLVEYPLTFGAGTKLELKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLN
 NFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYSLSSSTLTLSKADYEKHK
 VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10 SEC ID NO: 11 constructo humanizado de 2A10 de VH H5
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGN
 INPSNGGTNYNEKFKSRVTMTRDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCELGGY
 WGQGTTLTVSS

SEC ID NO: 12 constructo humanizado de 2A10 de VH H6
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWIGNI
 NPSNGGTNYNEKFKSRATMTRDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCELGGY
 WGQGTTLTVSS

15 SEC ID NO: 13 constructo humanizado de 2A10 de VH H700
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWIGNI
 NPSNGGTNYNEKFKSRATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCELGGYW
 GQGTTLTVSS

20 SEC ID NO: 14 constructo humanizado de 2A10 de VH H14
 QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQAPGQGLEWIGNI
 NPSNGGTNYNEKFKSRATLTTRDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCELGGYW
 GQGTTLTVSS

SEC ID NO: 15 constructo humanizado de 2A10 de VH H15
 QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPQGQGLEWIGNI
 PSNGGTNYNEKFKSKATLTVDTSSTAYMELSSLRSEDSAVYYCELGGYWG
 QGTTLTVSS

25 SEC ID NO: 16 constructo humanizado de 2A10 de VH H16

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGNIN
PSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCELGGYWG
QGTLTVSS

SEC ID NO: 17 constructo humanizado de 2A10 de VH H17

QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGNIN
PSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCELGGYWG
QGTLTVSS

5

SEC ID NO: 18 constructo humanizado de 2A10 de VH H18

QVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGNIN
PSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMELSSLRSEDSAVYYCELGGYWG
QGTLTVSS

SEC ID NO: 19 constructo humanizado de 2A10 de VL L6

DIVMTQSPLSLPVTGPASISCRSSKSLLYKDGKTYLNWFLQRPGQSPQLLIYL
MSTRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQLVEYPLTFGGGK
VEIK

10

SEC ID NO: 20 constructo humanizado de 2A10 de VL L13

DIVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSKSLLYKDGKTYLNWFQQRPGQSPQLLIY
LMSTRASGVDPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQLVEYPLTFGGGT
KLEIK

SEC ID NO: 21 constructo humanizado de 2A10 de VL L14

DIVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSKSLLYKDGKTYLNWFLQRPGQSPQLLIYL
MSTRASGVDPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQLVEYPLTFGGGK
LEIK

15

SEC ID NO: 22 constructo humanizado de 2A10 de VL L15

DIVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSKSLLYKDGKTYLNWFLQRPGQSPQLLIYL
MSTRASGVSDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQLVEYPLTFGGGK
LEIK

20

SEC ID NO: 23 constructo humanizado de 2A10 de VL L16

DIVMTQSPLSNPVTLGQPVISCRSSKSLLYKDGKTYLNWFLQRPGQSPQLLIYL
MSTRASGVDPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQLVEYPLTFGGGK
LEIK

SEC ID NO: 24 constructo humanizado de 2A10 de VL L17

DIVMTQDPLSLPVTLGQPASISCRSSKSLLYKDGKTYLNWFQQRPGQSPQLLIY
LMSTRASGVSDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQLVEYPLTFGGGT
KLEIK

25

SEC ID NO: 25 constructo humanizado de 2A10 de VHL18

DIVMTQDPLSNPVTLGQPVSISCRSSKSLLYKDGTKYLNWFLQRPGQSPQLLIY
LMSTRASGVSDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQLVEYPLTFGQGT
KLEIK

SEC ID NO: 26 constructo humanizado de cadena pesada de 2A10 H5

MGWSCIILFLVATATGVHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWM
HWVRQAPGQGLEWMGNINPSNGGTNYNEKFKSRVTMTRDTSTSTAYMELSSL
RSEDTAVYYCELGGYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT
QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGAPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD
ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC ID NO: 27 constructo humanizado de cadena pesada de 2A10 H6

MGWSCIILFLVATATGVHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWM
HWVRQAPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSRATMTRDTSTSTAYMELSSL
RSEDTAVYYCELGGYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT
QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGAPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD
ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC ID NO: 28 constructo humanizado de cadena pesada de 2A10 H700

MGWSCIILFLVATATGVHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWM
HWVRQAPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSRATLTVDKSTSTAYMELSSLR
SEDTAVYYCELGGYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGAPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC ID NO: 29 constructo humanizado de cadena pesada de 2A10 H14

MGWSCIILFLVATATGVHSQVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWM
HWVKQAPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSRATLTRDTSTSTAYMELSSLR
SEDTAVYYCELGGYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGAPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV

SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

5
SEC ID NO: 30 constructo humanizado de cadena pesada de 2A10 H15
MGWSCIILFLVATATGVHSQVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWM
HWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDTSSTAYMELSSLR
SEDSAVYYCELGGYWGQGTSLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGAPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10
SEC ID NO: 31 constructo humanizado de cadena pesada de 2A10 H16
MGWSCIILFLVATATGVHSQVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWM
HWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSTSTAYMELSSLR
SEDTAVYYCELGGYWGQGTSLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGAPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

15
SEC ID NO: 32 constructo humanizado de cadena pesada de 2A10 H17
MGWSCIILFLVATATGVHSQVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWM
HWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSTSTAYMELSSLR
SEDTAVYYCELGGYWGQGTSLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGAPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

20
SEC ID NO: 33 constructo humanizado de cadena pesada de 2A10 H18
MGWSCIILFLVATATGVHSQVQLVQSGAEVVKPGASVKLSCKASGYTFTSYWM
HWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDKSSSTAYMELSSLR
SEDSAVYYCELGGYWGQGTSLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGAPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE

25

LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

SEC ID NO: 34 constructo humanizado de cadena ligera de 2A10 L6
MGWSCIILFLVATATGVHSDIVMTQSPLSLPVTGPASISCRSSKSLLYKDGKT
YLNWFLQRPQGQSPQLLIYLMSTRASGVDPDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVG
VYYCQQLVEYPLTFGGGKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEC ID NO: 35 constructo humanizado de cadena ligera de 2A10 L13
MGWSCIILFLVATATGVHSDIVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSKSLLYKDGKT
YLNWFQQRPGQSPQLLIYLMSTRASGVDPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVG
VYYCQQLVEYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEC ID NO: 36 constructo humanizado de cadena ligera de 2A10 L14
MGWSCIILFLVATATGVHSDIVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSKSLLYKDGKT
YLNWFLQRPQGQSPQLLIYLMSTRASGVDPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVG
VYYCQQLVEYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEC ID NO: 37 constructo humanizado de cadena ligera de 2A10 L15
MGWSCIILFLVATATGVHSDIVMTQSPLSLPVTLGQPASISCRSSKSLLYKDGKT
YLNWFLQRPQGQSPQLLIYLMSTRASGVSDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVG
VYYCQQLVEYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEC ID NO: 38 constructo humanizado de cadena ligera de 2A10 L16
MGWSCIILFLVATATGVHSDIVMTQSPLSNPVTLGQPVISCRSSKSLLYKDGKT
YLNWFLQRPQGQSPQLLIYLMSTRASGVDPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVG
VYYCQQLVEYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEC ID NO: 39 constructo humanizado de cadena ligera de 2A10 L17
MGWSCIILFLVATATGVHSDIVMTQDPLSLPVTLGQPASISCRSSKSLLYKDGKT
YLNWFQQRPGQSPQLLIYLMSTRASGVSDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVG
VYYCQQLVEYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNF
YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY
ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEC ID NO: 40 constructo humanizado de cadena ligera de 2A10 L18
 MGWSCIILFLVATATGVHSDIVMTQDPLSNPVTLGQPVSI SCRSSKSLLYKDGKT
 YLWFLQRPQGSPQLLIYLMSTRASGVSDRFSGSGSGTDFTLKISRVEAEDVG
 VYYCQQLVEYPLTFGQGTKEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFF
 YPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVY
 ACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

5 SEC ID NO: 41 2A10 de codificación de PN, VH (murino) SEC ID NO: 7
 CAGGTCCAAGCTGCAGCAGCCTGGGACTGAACTGGTGAAGCCTGGGGCTTC
 AGTGAAGCTGTCCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACCAGCTACTGGAT
 GCACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGAAATAT
 TAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCAAGGCC
 AACTGACTGTAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCAGCAGC
 CTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTATTGTGAACTGGGACAGGGCTAC
 TGGGGCCAAGGCACCACTCTCACAGTCTCCTCA

10 SEC ID NO: 42 2A10 de codificación de PN, VH (murino) SEC ID NO: 8
 GATATTGTGATAACCCAGGATGAACTCTCCAATCCTGTCACTTCTGGAGAAT
 CAGTTTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTATATAAGGATGGGAA
 GACATACTTGAATTGGTTTCTGCAGAGACCAGGACAATCTCCTCAGCTCCTG
 ATCTATTTGATGTCCACCCGTGCATCAGGAGTCTCAGACCGGTTTAGTGGA
 GTGGGTCAGGAACAGATTTACCCCTGGAAATCAGTAGAGTGAAGGCTGAGG
 ATGTGGGTGTGTATTACTGTCAACAACCTGTAGAGTATCCGCTCACGTTCCG
 TGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAA

15 SEC ID NO: 43 cadena pesada quimérica de codificación de PN Hc SEC ID NO: 9
 ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTTTTGGTAGCAGCAGCTACAGGTGTCC
 ACTCCCAGGTCCAAGCTGCAGCAGCCTGGGACTGAACTGGTGAAGCCTGGG
 GCTTCAGTGAAGCTGTCTGCAAGGCTTCTGGCTACACCTTCACCAGCTACT
 GGATGCACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGCCTTGAGTGGATTGGA
 AATATTAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCA
 AGGCCACACTGACTGTAGACAAATCCTCCAGCACAGCCTACATGCAGCTCA
 GCAGCCTGACATCTGAGGACTCTGCGGTCTATTATTGTGAACTGGGACAGG
 GCTACTGGGGCCAAGGCACACTAGTCACAGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGG
 GCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC
 ACAGCGGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC
 GGTGTCGTGGAAGTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGG
 CTGTCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGC
 CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGC
 CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGGCCAAATCTTGTGACAAAA
 CTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCGCGGGGGCACCGTCA
 GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
 CCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGT
 CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA
 GCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGGTCTCA
 CCGTCTGCAACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCT
 CCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAAG

25

GGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCCGGGATGAG
 CTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
 AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATA
 CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAG
 CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCAT
 GCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCT
 CCCTGTCTCCGGGTAAATGA

5

SEC ID NO: 44 cadena ligera quimérica de codificación de PN Lc SEC ID NO: 10
 ATGAGGTGCTCTCTTCAGTTTCTGGGGGTGCTTATGTTCTGGATCTCTGGAG
 TCAGTGGGGATATTGTGATAACCCAGGATGAACTCTCCAATCCTGTCACTTC
 TGGAGAATCAGTTTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTATATAAG
 GATGGGAAGACATACTTGAATTGTTTTCTGCAGAGACCAGGACAATCTCCTC
 AGCTCCTGATCTATTTGATGTCCACCCGTGCATCAGGAGTCTCAGACCGGTT
 TAGTGGCAGTGGGTGAGGAACAGATTTACCCCTGGAAATCAGTAGAGTGAA
 GGCTGAGGATGTGGGTGTGTATTACTGTCAACAACCTGTAGAGTATCCGCTC
 ACGTTTCGGTGCTGGGACCAAGCTGGAGCTGAAACGTACGGTGGCTGCACC
 ATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTACC
 TCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT
 GGAAGGTGGACAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTGACA
 GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCT
 GAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTACCCCA
 TCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTA
 G

10

SEC ID NO: 45 constructo humanizado de 2A10 VH de codificación de PNH5 SEC ID NO: 11
 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
 AGTGAAGGTTTCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTGGAT
 GCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAAATA
 TTAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCAGAGT
 CACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCA
 GCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGAACTGGGACAGGGCT
 ACTGGGGCCAGGGAACACTAGTCACAGTCTCCTCA

15

SEC ID NO: 46 constructo humanizado de 2A10 VH de codificación de PNH6 SEC ID NO: 12
 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
 AGTGAAGGTTTCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTGGAT
 GCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATCGGAAATA
 TTAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCAGAGC
 CACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCA
 GCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGAACTGGGACAGGGCT
 ACTGGGGCCAGGGAACACTAGTCACAGTCTCCTCA

20

SEC ID NO: 47 constructo humanizado de 2A10 VH de codificación de PNH700 SEC ID NO: 13

25

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
 AGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTGGAT
 GCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATCGGAAATA
 TTAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCAGAGC
 CACCCTGACCGTAGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAG
 CCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGAACTGGGACAGGGCTA
 CTGGGGCCAGGGAACACTAGTCACAGTCTCCTCA

5

SEC ID NO: 48 constructo humanizado de 2A10 VH de codificación de PNH14 SEC ID NO: 14
 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGGTCAAGCCTGGGGCCTC
 AGTGAAGCTCTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTGGAT
 GCACTGGGTGAAACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATCGGAAATAT
 TAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCAGAGCC
 ACCCTCACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAG
 CCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGAACTGGGACAGGGCTA
 CTGGGGCCAGGGAACACTAGTCACAGTCTCCTCA

10

SEC ID NO: 49 constructo humanizado de 2A10 VH de codificación de PNH15 SEC ID NO: 15
 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGGTCAAGCCTGGGGCCTC
 AGTGAAGCTCTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTGGAT
 GCACTGGGTGAAACAGCGACCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATCGGAAATAT
 TAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCAAAGCC
 ACCCTCACCCTCGACACGTCCAGCAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAG
 CCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGAACTGGGACAGGGCTA
 CTGGGGCCAGGGAACACTAGTCACAGTCTCCTCA

15

SEC ID NO: 50 constructo humanizado de 2A10 VH de codificación de PNH16 SEC ID NO: 16
 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
 AGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTGGAT
 GCACTGGGTGAAACAGCGACCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATCGGAAATAT
 TAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCAAAGCC
 ACCCTCACCCTCGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGC
 CTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGAACTGGGACAGGGCTAC
 TGGGGCCAGGGAACACTAGTCACAGTCTCCTCA

20

SEC ID NO: 51 constructo humanizado de 2A10 VH de codificación de PNH17 SEC ID NO: 17
 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGGTCAAGCCTGGGGCCTC
 AGTGAAGCTCTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTGGAT
 GCACTGGGTGAAACAGCGACCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATCGGAAATAT
 TAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCAAAGCC
 ACCCTCACCCTCGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGC
 CTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGAACTGGGACAGGGCTAC
 TGGGGCCAGGGAACACTAGTCACAGTCTCCTCA

25

SEC ID NO: 52 constructo humanizado de 2A10 VH de codificación de PNH18 SEC ID NO: 18

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGGTCAAGCCTGGGGCCTC
 AGTGAAGCTCTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTGGAT
 GCACTGGGTGAAACAGCGACCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATCGGAAATAT
 TAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCAAAGCC
 ACCCTCACCGTCGACAAATCCAGCAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAGC
 CTGAGATCTGAGGACAGCGCCGTGTATTACTGTGAACTGGGACAGGGCTAC
 TGGGGCCAGGGAACACTAGTCACAGTCTCCTCA

5

SEC ID NO: 53 constructo humanizado de 2A10 VL de codificación de PNL6 SEC ID NO: 19
 GATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGAGAG
 CCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTATATAAGGATGGG
 AAGACATACTTGAATTGGTTCCTGCAGCGACCAGGGCAGTCTCCACAGCTC
 CTGATCTATTTGATGTCCACCCGTGCATCAGGGGTCCCTGACAGGTTCACT
 GGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGGCT
 GAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCCAACAACCTTGTAGAGTATCCGCTCACGT
 TCGGCGGAGGGACCAAGGTGGAGATCAAA

10

SEC ID NO: 54 constructo humanizado de 2A10 VL de codificación de PNL13 SEC ID NO: 20
 GATATTGTGATGACCCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGACAG
 CCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTATATAAGGATGGG
 AAGACATACTTGAATTGGTTTCAGCAGAGGGCCAGGCCAATCTCCACAGCTC
 CTAATTTATTTGATGTCCACCCGTGCATCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCG
 GCGGTGGGTGAGGCACTGATTTCACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCT
 GAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCCAACAACCTTGTAGAGTATCCGCTCACGT
 TTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA

15

SEC ID NO: 55 constructo humanizado de 2A10 VL de codificación de PNL14 SEC ID NO: 21
 GATATTGTGATGACCCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGACAG
 CCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTATATAAGGATGGG
 AAGACATACTTGAATTGGTTTCTCCAGAGGGCCAGGCCAATCTCCACAGCTCC
 TAATTTATTTGATGTCCACCCGTGCATCTGGGGTCCCAGACAGATTCAGCGG
 CGGTGGGTGAGGCACTGATTTCACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGA
 GGATGTTGGGGTTTATTACTGCCAACAACCTTGTAGAGTATCCGCTCACGTTT
 GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA

20

SEC ID NO: 56 constructo humanizado de 2A10 VL de codificación de PNL15 SEC ID NO: 22
 GATATTGTGATGACCCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGGACAG
 CCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTATATAAGGATGGG
 AAGACATACTTGAATTGGTTTCTCCAGAGGGCCAGGCCAATCTCCACAGCTCC
 TAATTTATTTGATGTCCACCCGTGCATCTGGGGTCCAGCGACAGATTCAGCGG
 CGGTGGGTGAGGCACTGATTTCACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGA
 GGATGTTGGGGTTTATTACTGCCAACAACCTTGTAGAGTATCCGCTCACGTTT
 GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA

25

SEC ID NO: 57 constructo humanizado de 2A10 VL de codificación de PNL16 SEC ID NO: 23

GATATTGTGATGACCCAGTCTCCACTCTCCAACCCCGTCACCCCTTGGACAG
 CCGGTCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTATATAAGGATGGGA
 AGACATACTTGAATTGGTTTCTCCAGAGGCCAGGCCAATCTCCACAGCTCCT
 AATTTATTTGATGTCCACCCGTGCATCTGGGGTCCCAGACAGATTTCAGCGG
 CCGTGGGTGAGGCACTGATTTCACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGA
 GGATGTTGGGGTTTATTACTGCCAACAACTTGTAGAGTATCCGCTCACGTTT
 GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA

5

SEC ID NO: 58 constructo humanizado de 2A10 VL de codificación de PNL17 SEC ID NO: 24
 GATATTGTGATGACCCAGGACCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTTGGACAG
 CCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTATATAAGGATGGG
 AAGACATACTTGAATTGGTTTCTCCAGAGGCCAGGCCAATCTCCACAGCTC
 CTAATTTATTTGATGTCCACCCGTGCATCTGGGGTCCAGCGACAGATTTCAGCG
 GCAGCGGGTCCAGGCACTGATTTCACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCT
 GAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCCAACAACTTGTAGAGTATCCGCTCACGT
 TTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA

10

SEC ID NO: 59 constructo humanizado de 2A10 VL de codificación de PNL18 SEC ID NO: 25
 GATATTGTGATGACCCAGGACCCACTCTCCAACCCCGTCACCCCTTGGACAG
 CCGGTCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTATATAAGGATGGGA
 AGACATACTTGAATTGGTTTCTCCAGAGGCCAGGCCAATCTCCACAGCTCCT
 AATTTATTTGATGTCCACCCGTGCATCTGGGGTCCAGCGACAGATTTCAGCGG
 CAGCGGGTCCAGGCACTGATTTCACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGA
 GGATGTTGGGGTTTATTACTGCCAACAACTTGTAGAGTATCCGCTCACGTTT
 GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA

15

SEC ID NO: 60 constructo humanizado de 2A10 de cadena pesada de
 codificación de PN H5 SEC ID NO: 26

20

ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCC
 ACTCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGG
 GCCTCAGTGAAGGTTTCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT
 GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGA
 AATATTAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCA
 GAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTG
 AGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGAACTGGGACAG
 GGCTACTGGGGCCAGGGAACACTAGTCACAGTCTCCTCAGCCTCCACCAAG
 GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG
 CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA
 CCGTGTCTGTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG
 GCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG
 CCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAG
 CCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
 ACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCGCGGGGGCACCGTC
 AGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCTCATGATCTCCCGGAC
 CCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG
 TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA
 AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTC

25

5 ACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC
TCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA
GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGA
GCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC
CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA
ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACA
GCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA
TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
TCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

10 SEC ID NO: 61 constructo humanizado de 2A10 de cadena pesada de
codificación de PN H6 SEC ID NO: 27
ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCC
ACTCCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGG
GCCTCAGTGAAGGTTTCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT
GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATCGGA
AATATTAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCA
GAGCCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTG
AGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGAACTGGGACAG
GGCTACTGGGGCCAGGGAACACTAGTCACAGTCTCCTCAGCCTCCACCAAG
GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG
CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA
CGGTGTCTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCG
GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG
15 CCCTCCAGCAGCTTGGGCAACCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAG
CCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
ACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCGCGGGGGGCACCGTC
AGTCTTCCTCTTCCCCCAAACCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC
CCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG
TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA
AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTC
ACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC
TCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA
GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGA
GCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC
20 CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACA
ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACA
GCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA
TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
TCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

25 SEC ID NO: 62 constructo humanizado de 2A10 de cadena pesada de
codificación de PN H700 SEC ID NO: 28

ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCC
 ACTCCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGG
 GCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT
 GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATCGGA
 AATATTAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCA
 GAGCCACCCTGACCGTAGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGA
 GCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGAACTGGGACAGG
 GCTACTGGGGCCAGGGAACACTAGTCACAGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGG
 5 GCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC
 ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC
 GGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGG
 CTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGC
 CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGC
 CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAA
 CTCACACATGCCACCGTGCCACAGCACCTGAACTCGCGGGGGGCACCGTCA
 GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
 CCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGT
 CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA
 10 GCCGCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTGCAGCGTCCTCA
 CCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCT
 CCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAG
 GGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAG
 CTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
 AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATA
 CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAG
 CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCAT
 GCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCT
 15 CCCTGTCTCCGGGTAAATGA

SEC ID NO: 63 constructo humanizado de 2A10 de cadena pesada de
 codificación de PN H14 SEC ID NO: 29

ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCC
 ACTCCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGGTCAAGCCTGGG
 GCCTCAGTGAAGCTCTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTAC
 TGGATGCACTGGGTGAAACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATCGG
 AAATATTAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGC
 20 AGAGCCACCCTCACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCT
 GAGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGAACTGGGACA
 GGGCTACTGGGGCCAGGGAACACTAGTCACAGTCTCCTCAGCCTCCACCAA
 GGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGG
 GCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTG
 ACGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC
 GGCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGT
 GCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAA
 GCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAA
 AACTCACACATGCCACCGTGCCACAGCACCTGAACTCGCGGGGGGCACCGT
 25 CAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGA
 CCCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAG

GTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACA
AAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCT
CACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGT
CTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAA
AGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATG
AGCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATC
CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC
TACAAGACCACGCCTCCCGTGTCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTAC
AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCT
CTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

5

10

15

20

SEC ID NO: 64 constructo humanizado de 2A10 de cadena pesada de
codificación de PN H15 SEC ID NO: 30
ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCC
ACTCCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGGTCAAGCCTGGG
GCCTCAGTGAAGCTCTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTAC
TGGATGCACTGGGTGAAACAGCGACCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATCGG
AAATATTAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGC
AAAGCCACCCTCACCGTCGACACGTCCAGCAGCACAGCCTACATGGAGCTG
AGCAGCCTGAGATCTGAGGACAGCGCCGTGTATTACTGTGAACTGGGACAG
GGCTACTGGGGCCAGGGAACACTAGTCACAGTCTCCTCAGCCTCCACCAAG
GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG
CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA
CGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG
GCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG
CCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAG
CCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCGCGGGGGGCACCGTC
AGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC
CCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG
TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA
AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTC
ACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG
TCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA
GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGA
GCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC
CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC
ACAAGACCACGCCTCCCGTGTCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACA
GCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA
TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
TCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

25

SEC ID NO: 65 constructo humanizado de 2A10 de cadena pesada de
codificación de PN H16 SEC ID NO: 31
ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCC
ACTCCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGG

GCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT
 GGATGCACTGGGTGAAACAGCGACCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATCGGA
 AATATTAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCA
 AAGCCACCCTCACCGTCGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGA
 GCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGAACTGGGACAGG
 GCTACTGGGGCCAGGGAACACTAGTCACAGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGG
 GCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC
 ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC
 5 GGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGG
 CTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGC
 CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGC
 CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAA
 CTCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCGCGGGGGCACCGTCA
 GTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
 CCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGT
 CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA
 GCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCA
 CCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCT
 10 CCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAG
 GGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAG
 CTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
 AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTA
 CAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAG
 CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCAT
 GCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCT
 CCCTGTCTCCGGGTAAATGA

15 SEC ID NO: 66 constructo humanizado de 2A10 de cadena pesada de
 codificación de PN H17 SEC ID NO: 32

ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCC
 ACTCCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGGTCAAGCCTGGG
 GCCTCAGTGAAGCTCTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTAC
 TGGATGCACTGGGTGAAACAGCGACCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATCGG
 AAATATTAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGC
 AAAGCCACCCTCACCGTCGACAAATCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTG
 AGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGAACTGGGACAG
 GGCTACTGGGGCCAGGGAACACTAGTCACAGTCTCCTCAGCCTCCACCAAG
 20 GGGCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG
 CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA
 CGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG
 GCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG
 CCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAG
 CCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
 ACTCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCGCGGGGGCACCGTC
 AGTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC
 CCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG
 TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA
 25 AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTC

ACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC
 TCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA
 GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGA
 GCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC
 CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC
 ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACA
 GCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA
 TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
 TCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

5

SEC ID NO: 67 constructo humanizado de 2A10 de cadena pesada de
 codificación de PN H18 SEC ID NO: 33

ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCC
 ACTCCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGGTCAAGCCTGGG
 GCCTCAGTGAAGCTCTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTAC
 TGGATGCACTGGGTGAAACAGCGACCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATCGG
 AAATATTAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGC
 AAAGGCCACCCTCACCGTCGACAAATCCAGCAGCACAGCCTACATGGAGCTG
 AGCAGCCTGAGATCTGAGGACAGCGCCGTGTATTACTGTGAACTGGGACAG
 GGCTACTGGGGCCAGGGAACTAGTCACAGTCTCCTCAGCCTCCACCAAG
 GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG
 CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA
 CGGTGTCTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG
 GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG
 CCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAG
 CCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
 ACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCGCGGGGGGCACCGTC
 AGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC
 CCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG
 TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA
 AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTC
 ACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC
 TCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA
 GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGA
 GCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC
 CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC
 ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACA
 GCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA
 TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
 TCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

10

15

20

SEC ID NO: 68 constructo humanizado de cadena ligera de 2A10 de
 codificación de PN L16 SEC ID NO: 34

ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCC
 ACTCCGATATTGTGATGACTCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTGG
 AGAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTATATAAGGAT
 GGGAAGACATACTTGAATTGGTTCCTGCAGCGACCAGGGCAGTCTCCACAG
 CTCCTGATCTATTTGATGTCCACCCGTGCATCAGGGGTCCCTGACAGGTTCA

25

GTGGCAGTGGATCAGGCACAGATTTTACACTGAAAATCAGCAGAGTGGAGG
 CTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCCAACAACTTGTAGAGTATCCGCTCAC
 GTTCGGCGGAGGGGACCAAGGTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCAT
 CTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCTC
 TGTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTGG
 AAGGTGGACAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACACAGAG
 CAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGAG
 CAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCA
 GGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

SEC ID NO: 69 constructo humanizado de cadena ligera de 2A10 de
 codificación de PNL13 SEC ID NO: 35

ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCC
 ACTCCGATATTGTGATGACCCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTTGG
 ACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTATATAAGGAT
 GGGAAAGACATACTTGAATTGGTTTCAGCAGAGGGCCAGGCCAATCTCCACAG
 CTCCTAATTTATTTGATGTCCACCCGTGCATCTGGGGTCCCAGACAGATTCA
 GCGGCGGTGGGTGAGGCACTGATTTCACTGAAAATCAGCAGGGTGGAG
 GCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCCAACAACTTGTAGAGTATCCGCTCA
 CGTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCA
 TCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCT
 CTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTG
 GAAGGTGGACAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACACAGA
 GCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGA
 GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC
 AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

SEC ID NO: 70 constructo humanizado de cadena ligera de 2A10 de
 codificación de PNL14 SEC ID NO: 36

ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCC
 ACTCCGATATTGTGATGACCCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTTGG
 ACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTATATAAGGAT
 GGGAAAGACATACTTGAATTGGTTTCTCCAGAGGGCCAGGCCAATCTCCACAG
 CTCCTAATTTATTTGATGTCCACCCGTGCATCTGGGGTCCCAGACAGATTCA
 GCGGCGGTGGGTGAGGCACTGATTTCACTGAAAATCAGCAGGGTGGAG
 GCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCCAACAACTTGTAGAGTATCCGCTCA
 CGTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCA
 TCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCT
 CTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTG
 GAAGGTGGACAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACACAGA
 GCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGA
 GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC
 AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

SEC ID NO: 71 constructo humanizado de cadena ligera de 2A10 de
 codificación de PNL15 SEC ID NO: 37

ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCC
 ACTCCGATATTGTGATGACCCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTTGG
 ACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTATATAAGGAT
 GGGAAAGACATACTTGAATTGGTTTCTCCAGAGGGCCAGGCCAATCTCCACAG

CTCCTAATTTATTTGATGTCCACCCGTGCATCTGGGGTCAGCGACAGATTCA
 GCGGCGGTGGGTGAGGCACTGATTTCACTGAAAATCAGCAGGGTGGAG
 GCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCCAACAACTTGTAGAGTATCCGCTCA
 CGTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCA
 TCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCT
 CTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTG
 GAAGGTGGACAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGA
 GCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGA
 5 GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC
 AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

SEC ID NO: 72 constructo humanizado de cadena ligera de 2A10 de
 codificación de PNL16 SEC ID NO: 38

ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCC
 ACTCCGATATTGTGATGACCCAGTCTCCACTCTCCAACCCCGTCACCCCTTG
 ACAGCCGGTCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTATATAAGGAT
 GGGAAGACATACTTGAATTGGTTTCTCCAGAGGGCCAGGCCAATCTCCACAG
 CTCCTAATTTATTTGATGTCCACCCGTGCATCTGGGGTCCCAGACAGATTCA
 10 GCGGCGGTGGGTGAGGCACTGATTTCACTGAAAATCAGCAGGGTGGAG
 GCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCCAACAACTTGTAGAGTATCCGCTCA
 CGTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCA
 TCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCT
 CTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAGTG
 GAAGGTGGACAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGA
 GCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGA
 GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC
 AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

SEC ID NO: 73 constructo humanizado de cadena ligera de 2A10 de
 codificación de PNL17 SEC ID NO: 39

ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCC
 ACTCCGATATTGTGATGACCCAGGACCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCCTTG
 GACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTATATAAGG
 ATGGGAAGACATACTTGAATTGGTTTCAGCAGAGGGCCAGGCCAATCTCCAC
 AGCTCCTAATTTATTTGATGTCCACCCGTGCATCTGGGGTCAGCGACAGATT
 CAGCGGCAGCGGGTCAGGCACTGATTTCACTGAAAATCAGCAGGGTGG
 AGGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCCAACAACTTGTAGAGTATCCGCT
 CACGTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCAC
 CATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGC
 20 CTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGGCCAAAGTACAG
 TGGAAGGTGGACAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACACA
 GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCT
 GAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCA
 TCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTA
 G

SEC ID NO: 74 constructo humanizado de cadena ligera de 2A10 de
 codificación de PNL18 SEC ID NO: 40

ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCC
 ACTCCGATATTGTGATGACCCAGGACCCACTCTCCAACCCCGTCACCCCTTG

GACAGCCGGTCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTATATAAGGA
 TGGGAAGACATACTTGAATTGGTTTCTCCAGAGGCCAGGCCAATCTCCACA
 GCTCCTAATTTATTTGATGTCCACCCGTGCATCTGGGGTCAGCGACAGATTC
 AGCGGCAGCGGGTCAGGCACTGATTTACACTGAAAATCAGCAGGGTGGA
 GGCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCCAACAACTTGTAGAGTATCCGCTC
 ACGTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACC
 ATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTACC
 TCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT
 5 GGAAGGTGGACAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACACA
 GAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCT
 GAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCA
 TCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTA
 G

SEC ID NO: 75 secuencia principal de Campath
 MGWSCILFLVATATGVHS

10 SEC ID NO: 76 aminoácidos 586-785 de NOGO-A humana (NOGO-A56)
 MQESLYPAAQLCPSFEESEATPSPVLPDIVMEAPLNSAVPSAGASVIQPSSSL
 EASSVNYESIKHEPENPPPYEEAMSVSLKKVSGIKEEIKEPENINAALQETEAPYI
 SIACDLIKETKLSAEPAPDFSDYSEMAKVEQVPDPHSELVEDSSPDSEPVDLFS
 DDSIPDVPQKQDETVMVLKESLTETSFESMIEYENKE

SEC ID NO: 77 constructo humanizado de 2A10 de VL H1
 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYWMHWVRQAPGQGLEWMGNI
 15 NPSNGGTNYNEKFKSRVTMTRDTSTSTVYMELSSLRSEDTAVYYCELGGGYW
 GQGTLLTVSS

SEC ID NO: 78 constructo humanizado de 2A10 de VL L11
 DIVITQSPLSLPVTLGQPASISCRSSKSLLYKDGTKYLNWFQQRPGQSPQLLIYL
 MSTRASGVDPDRFSGGSGTDFTLKISRVEAEDVGVYYCQQLVEYPLTFGQGTK
 LEIK

SEC ID NO: 79 constructo humanizado de cadena pesada de 2A10 H1
 20 MGWSCILFLVATATGVHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCASGYTFTSYWM
 HWVRQAPGQGLEWMGNINPSNGGTNYNEKFKSRVTMTRDTSTSTVYMELSSL
 RSEDTAVYYCELGGGYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
 GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT
 QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAELAGAPSVFLFPPKPKD
 TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
 VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD
 ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKL
 TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

25 SEC ID NO: 80 constructo humanizado de cadena ligera de 2A10 L11

MGWSCIILFLVATATGVHSDIVITQSPLSLPVTLGQPASISCRSSKSLLYKDGKTY
 LNWFQQRPGQSPQLLIYLMSTRASGVDPDRFSGGGSGTDFTLKISRVEAEDVGV
 YYCQQLVEYPLTFGQGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY
 PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLSSTLTLSKADYEKHKVYA
 CEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

SEC ID NO: 81 constructo humanizado de 2A10 de VH de codificación de
 PN H1 SEC ID NO: 77

5 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
 AGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTGGAT
 GCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAAATA
 TTAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCAGAGT
 CACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGAGCA
 GCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGAACTGGGACAGGGCT
 ACTGGGGCCAGGGAACACTAGTCACAGTCTCCTCA

SEC ID NO: 82 constructo humanizado de 2A10 de VH de codificación de
 PN L1 SEC ID NO: 78

10 GATATTGTGATAACCCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCCGTCAACCCTTGGACAGC
 CGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTATATAAGGATGGGA
 AGACATACTTGAATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCACAGCTCCT
 AATTTATTTGATGTCCACCCGTGCATCTGGGGTCCCAGACAGATTACGCGG
 CGGTGGGTGAGGCACTGATTTCACTGAAAATCAGCAGGGTGGAGGCTGA
 GGATGTTGGGGTTTATTACTGCCAACAACTTGTAGAGTATCCGCTCACGTTT
 GGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAA

SEC ID NO: 83 cadena pesada humanizada de 2A10 de codificación de PN
 H1 SEC ID NO: 79

15 ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCC
 ACTCCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGG
 GCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT
 GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGA
 AATATTAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCA
 GAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGTCTACATGGAGCTGA
 GCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGAACTGGGACAGG
 GCTACTGGGGCCAGGGAACTAGTCACAGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGG
 GCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC
 ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC
 GGTGTCTGGAAGTCAAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCGG
 20 CTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGC
 CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGC
 CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAA
 CTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCGCGGGGGCACCGTCA
 GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
 CCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGT
 CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA
 GCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCA
 CCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCT
 25 CCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGGCCAAAG
 GGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAG

CTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
 AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATA
 CAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTCCTCTACAG
 CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCAT
 GCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCT
 CCCTGTCTCCGGGTAAATGA

SEC ID NO: 84 constructo humanizado de cadena ligera de 2A10 de

5 codificación de PNL11 SEC ID NO: 90
 ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCC
 ACTCCGATATTGTGATAACCCAGTCTCCACTCTCCCTGCCCGTCACCCTTGG
 ACAGCCGGCCTCCATCTCCTGCAGGTCTAGTAAGAGTCTCCTATATAAGGAT
 GGGAAGACATACTTGAATTGGTTTCAGCAGAGGCCAGGCCAATCTCCACAG
 CTCCTAATTTATTTGATGTCCACCCGTGCATCTGGGGTCCCAGACAGATTCA
 GCGGCGGTGGGTGAGGCACTGATTTCACTGAAAATCAGCAGGGTGGAG
 GCTGAGGATGTTGGGGTTTATTACTGCCAACAACTTGTAGAGTATCCGCTCA
 CGTTTGGCCAGGGGACCAAGCTGGAGATCAAACGTACGGTGGCTGCACCA
 TCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAAGTGCCT
 10 CTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTG
 GAAGGTGGACAACGCCCTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTACAGA
 GCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCCTGACGCTGA
 GCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC
 AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCAAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG

SEC ID NO: 85 constructo humanizado de 2A10 de VH H19

15 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQRPQGQGLEWIGNIN
 PSNGGTNYNEKFKSRATMTRDTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCELGGGYWG
 QGTLVTVSS

SEC ID NO: 86 constructo humanizado de 2A10 de VH H20

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQAPQGQGLEWIGNIN
 PSNGGTNYNEKFKSKATMTRDTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCELGGGYWG
 QGTLVTVSS

SEC ID NO: 87 constructo humanizado de 2A10 de VH H21

20 QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQRPQGQGLEWIGNIN
 PSNGGTNYNEKFKSKATMTRDTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCELGGGYWG
 QGTLVTVSS

SEC ID NO: 88 constructo humanizado de 2A10 de VH H22

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPQGQGLEWIGNIN
 PSNGGTNYNEKFKSKATMTRDTSTSTAYMELSSLRSEDVAVYYCELGGGYWG
 QGTLVTVSS

25 SEC ID NO: 89 constructo humanizado de 2A10 de VH H23

QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGNIN
PSNGGTNYNEKFKSKATMTVDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCELGGGYWG
QGTLVTVSS

SEC ID NO: 90 constructo humanizado de 2A10 de VH H24
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVKQRPGQGLEWIGNIN
PSNGGTNYNEKFKSKATLTVDSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCELGGGYWG
QGTLVTVSS

5

SEC ID NO: 91 constructo humanizado de 2A10 de VH H25
QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWMHWVRQRPGQGLEWMGNI
NPSNGGTNYNEKFKSRVTMTRDTSTSTAYMELSSLRSEDTAVYYCELGGGYW
GGTLVTVSS

SEC ID NO: 92 constructo humanizado de cadena pesada de 2A10 H19
MGWSCIILFLVATATGVHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWM
HWVRQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSRATMTRDTSTSTAYMELSSL
RSEDTAVYYCELGGGYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT
QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAELAGAPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD
ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

SEC ID NO: 93 constructo humanizado de cadena pesada de 2A10 H20
MGWSCIILFLVATATGVHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWM
HWVRQAPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKATMTRDTSTSTAYMELSSLR
SEDTAVYYCELGGGYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAELAGAPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

15

SEC ID NO: 94 constructo humanizado de cadena pesada de 2A10 H21
MGWSCIILFLVATATGVHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWM
HWVRQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKATMTRDTSTSTAYMELSSL
RSEDTAVYYCELGGGYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT
QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAELAGAPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD
ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

20

25

5 SEC ID NO: 95 constructo humanizado de cadena pesada de 2A10 H22
MGWSCIIILFLVATATGVHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWM
HWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKATMTRDTSTSTAYMELSSLR
SEDTAVYYCELGGGYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGAPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

10 SEC ID NO: 96 constructo humanizado de cadena pesada de 2A10 H23
MGWSCIIILFLVATATGVHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWM
HWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKATMTVDTSTSTAYMELSSLR
SEDTAVYYCELGGGYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGAPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

15 SEC ID NO: 97 constructo humanizado de cadena pesada de 2A10 H24
MGWSCIIILFLVATATGVHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWM
HWVKQRPGQGLEWIGNINPSNGGTNYNEKFKSKATLTVDSTSTAYMELSSLR
SEDTAVYYCELGGGYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALG
CLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGTQ
TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGAPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV
SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDE
LTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLT
VDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

20 SEC ID NO: 98 constructo humanizado de cadena pesada de 2A10 H25
MGWSCIIILFLVATATGVHSQVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYWM
HWVRQRPGQGLEWMGNINPSNGGTNYNEKFKSRVTMTRDTSTSTAYMELSSL
RSEDTAVYYCELGGGYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAAL
GCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGT
QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELAGAPSVFLFPPKPKD
TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV
VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRD
ELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKL
TVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

25 SEC ID NO: 99 constructo humanizado de 2A10 de VH de codificación de
PN H19 SEC ID NO: 85

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
 AGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTGGAT
 GCACTGGGTGCGACAGAGGCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATCGGAAATA
 TTAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCAGAGC
 CACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCA
 GCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGAACTGGGACAGGGCT
 ACTGGGGCCAGGGAACACTAGTCACAGTCTCCTCA

5 SEC ID NO: 100 constructo humanizado de 2A10 de VH de codificación de
 PN H20 SEC ID NO: 86
 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
 AGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTGGAT
 GCACTGGGTGCGACAGAGGCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATCGGAAATA
 TTAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCAAGGC
 CACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCA
 GCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGAACTGGGACAGGGCT
 ACTGGGGCCAGGGAACACTAGTCACAGTCTCCTCA

10 SEC ID NO: 101 constructo humanizado de 2A10 de VH de codificación de
 PN H21 SEC ID NO: 87
 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
 AGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTGGAT
 GCACTGGGTGCGACAGAGGCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATCGGAAATA
 TTAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCAAGGC
 CACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCA
 GCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGAACTGGGACAGGGCT
 ACTGGGGCCAGGGAACACTAGTCACAGTCTCCTCA

15 SEC ID NO: 102 constructo humanizado de 2A10 de VH de codificación de
 PN H22 SEC ID NO: 88
 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
 AGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTGGAT
 GCACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATCGGAAATA
 TTAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCAAGGC
 CACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCA
 GCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGAACTGGGACAGGGCT
 ACTGGGGCCAGGGAACACTAGTCACAGTCTCCTCA

20 SEC ID NO: 103 constructo humanizado de 2A10 de VH de codificación de
 PN H23 SEC ID NO: 89
 CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
 AGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTGGAT
 GCACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATCGGAAATA
 TTAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCAAGGC
 CACCATGACCGTAGACACGTCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCAG
 CCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGAACTGGGACAGGGCTA
 CTGGGGCCAGGGAACACTAGTCACAGTCTCCTCA

25 SEC ID NO: 104 constructo humanizado de 2A10 de VH de codificación de
 PN H24 SEC ID NO: 90

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
 AGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTGGAT
 GCACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATCGGAAATA
 TTAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCAAGGC
 CACCCTGACCGTAGACACGTCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCA
 GCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGAACTGGGACAGGGCT
 ACTGGGGCCAGGGAACACTAGTCACAGTCTCCTCA

5 SEC ID NO: 105 constructo humanizado de 2A10 de VH de codificación de
 PN H25 SEC ID NO: 91

CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGGGCCTC
 AGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACTGGAT
 GCACTGGGTGCGACAGAGGCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGAAATA
 TTAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCAGAGT
 CACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGAGCA
 GCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGAACTGGGACAGGGCT
 ACTGGGGCCAGGGAACACTAGTCACAGTCTCCTCA

10 SEC ID NO: 106 constructo humanizado de cadena pesada de 2A10 de
 codificación de PN H19 SEC ID NO: 92

ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCC
 ACTCCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGG
 GCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT
 GGATGCACTGGGTGCGACAGAGGCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATCGGA
 AATATTAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCA
 GAGCCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTG
 AGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGAACTGGGACAG
 15 GGCTACTGGGGCCAGGGAACACTAGTCACAGTCTCCTCAGCCTCCACCAAG
 GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG
 CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA
 CGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCG
 GCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG
 CCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAG
 CCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
 ACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCGCGGGGGGCACCGTC
 AGTCTTCTCTTCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC
 CCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG
 20 TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA
 AGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTC
 ACCGTCTTGCAACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG
 TCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAGCCAAA
 GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGA
 GCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC
 CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC
 ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACA
 GCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA
 TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
 25 TCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

SEC ID NO: 107 constructo humanizado de cadena pesada 2A10 de
codificación de PN H20 SEC ID NO: 93

5 ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCC
ACTCCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGG
GCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT
GGATGCACTGGGTGCGACAGGCCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATCGGA
AATATTAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCA
AGGCCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTG
AGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGAACTGGGACAG
GGCTACTGGGGCCAGGGAACACTAGTCACAGTCTCCTCAGCCTCCACCAAG
GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG
CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA
CGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG
GCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG
CCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAG
CCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
10 ACTCACACATGCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCGCGGGGGCACCGTC
AGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGAC
CCCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG
TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA
AGCCGCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTC
ACCGTCTGCAACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTG
TCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA
GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGA
GCTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC
CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC
15 ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACA
GCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA
TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
TCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

SEC ID NO: 108 constructo humanizado de cadena pesada 2A10 de
codificación de PN H21 SEC ID NO: 94

20 ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCC
ACTCCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGG
GCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT
GGATGCACTGGGTGCGACAGAGGCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATCGGA
AATATTAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCA
AGGCCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTG
AGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGAACTGGGACAG
GGCTACTGGGGCCAGGGAACACTAGTCACAGTCTCCTCAGCCTCCACCAAG
GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG
CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA
CGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG
25 GCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG
CCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAG

CCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
 ACTCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCGCGGGGGCACCGTC
 AGTCTTCCTCTTCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC
 CCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG
 TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA
 AGCCGCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTC
 ACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC
 5 TCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA
 GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGA
 GCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC
 CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC
 ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACA
 GCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA
 TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
 TCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

SEC ID NO: 109 constructo humanizado de cadena pesada 2A10 de
 10 codificación de PN H22 SEC ID NO: 95

ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCC
 ACTCCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGG
 GCCTCAGTGAAGGTTTCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT
 GGATGCACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATCGGA
 AATATTAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACAATGAGAAGTTCAAGAGCA
 AGGCCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTG
 AGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGAAGTGGGACAG
 GGCTACTGGGGCCAGGGAACACTAGTCACAGTCTCCTCAGCCTCCACCAAG
 15 GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG
 CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA
 CGGTGTCGTGGAAGTCAAGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG
 GCTGTCTTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG
 CCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAG
 CCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
 ACTCACACATGCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCGCGGGGGCACCGTC
 AGTCTTCCTCTTCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC
 CCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG
 TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA
 20 AGCCGCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTC
 ACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC
 TCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA
 GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGA
 GCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC
 CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC
 ACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACA
 GCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA
 TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
 25 TCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

SEC ID NO: 110 constructo humanizado de cadena pesada 2A10 de
codificación de PN H23 SEC ID NO: 96

5 ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCC
ACTCCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGG
GCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT
GGATGCACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATCGGA
AATATTAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCA
AGGCCACCATGACCGTAGACACGTCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTGA
10 GCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGAACTGGGACAGG
GCTACTGGGGCCAGGGAACACTAGTCACAGTCTCCTCAGCCTCCACCAAGG
GCCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGC
ACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGAC
GGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGG
CTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGC
CCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGC
CCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAA
CTCACACATGCCCCACCGTGCCGAGCACCTGAACTCGCGGGGGCACCGTCA
15 GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACC
CCTGAGGTACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGGT
CAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAA
GCCGCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCTCA
CCGTCTGCAACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCT
CCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAG
GGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGAG
CTGACCAAGAACCAGGTGAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAATA
CAAGACCACGCCTCCCGTGTCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAG
15 CAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCAT
GCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCT
CCCTGTCTCCGGGTAAATGA

SEC ID NO: 111 constructo humanizado de cadena pesada 2A10 de
codificación de PN H24 SEC ID NO: 97

20 ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCC
ACTCCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGG
GCCTCAGTGAAGGTTTCCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTCACCAGCTACT
GGATGCACTGGGTGAAGCAGAGGCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATCGGA
AATATTAATCCTAGCAATGGTGGTACTAACTACAATGAGAAGTTCAAGAGCA
AGGCCACCCTGACCGTAGACACGTCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTG
AGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGAACTGGGACAG
GGCTACTGGGGCCAGGGAACACTAGTCACAGTCTCCTCAGCCTCCACCAAG
GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG
CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA
CGGTGTCTGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG
GCTGTCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG
CCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAG
25 CCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA

ACTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTGAACTCGCGGGGGGCACCGTC
 AGTCTTCCTCTTCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC
 CCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG
 TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA
 AGCCGCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTC
 ACCGTCTGCAACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC
 TCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA
 GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGA
 GCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC
 CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC
 ACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACA
 GCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA
 TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
 TCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

SEC ID NO: 112 constructo humanizado de cadena pesada 2A10 de
 codificación de PN H25 SEC ID NO: 98

ATGGGATGGAGCTGTATCATCCTCTTCTTGGTAGCAACAGCTACAGGTGTCC
 ACTCCCAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGGGCTGAGGTGAAGAAGCCTGGG
 GCCTCAGTGAAGGTTTCTGCAAGGCATCTGGATACACCTTACCAGCTACT
 GGATGCACTGGGTGCGACAGAGGCCTGGACAAGGGCTTGAGTGGATGGGA
 AATATTAATCCTAGCAATGGTGGTACTAATAACAATGAGAAGTTCAAGAGCA
 GAGTCACCATGACCAGGGACACGTCCACGAGCACAGCCTACATGGAGCTG
 AGCAGCCTGAGATCTGAGGACACGGCCGTGTATTACTGTGAACTGGGACAG
 GGCTACTGGGGCCAGGGAACTAGTCACAGTCTCCTCAGCCTCCACCAAG
 GGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGG
 CACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGA
 CGGTGTCGTGGAACCTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCG
 GCTGTCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTG
 CCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAG
 CCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAA
 ACTCACACATGCCACCCGTGCCAGCACCTGAACTCGCGGGGGGCACCGTC
 AGTCTTCTCTTCCCCC AAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGAC
 CCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG
 TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAA
 AGCCGCGGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTC
 ACCGTCTGCAACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC
 TCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAA
 GGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGATGA
 GCTGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCC
 CAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAAC
 ACAAGACCACGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACA
 GCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA
 TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTC
 TCCCTGTCTCCGGGTAAATGA

SEC ID NO: 113 secuencia de aminoácido de fragmento de NOGO-A de mono
titi

VQDSLCPVAQLCPSFEESEATPSPVLPDIVMEAPLNSAVPSAGASAVQPSSSPL
EASSVNFESVKHEPENPPPYEEAMNVSRKKVSGIKEEIKEPESINAAVQETEAP
YISACDLIKETKLSAEPTPDFSSYSEMAKVEQQLPDHSELVEDSSPDSEPVDLF
SDDSI PDVPQKQDEAVILVKETLTETSFESMIEHENK



No. 07-137554- -00000-0000

Fecha: 2007-12-28 18:14:19 Dep. 2020 NUECREACION
 Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 180

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ◆ Descripción de la invención [X] 41
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [X] 134
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA [X]

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

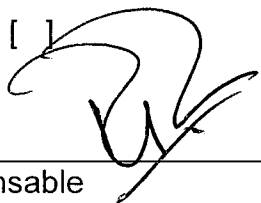
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


 Firma Responsable

Fecha _____
 Conmutador: 3 82 08 40

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Fax: 350 52 20
 E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
 Bogotá, D.C., Colombia