Industria y
SUPERINTE

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-203075- -00000-0000
Fecha: 2013-08-27 16:33:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 414 415

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TÍTULO** ANTICUERPOS HUMANOS FRENTE A PCSK9 PARA SU USO EN METODOS DE TRATAMIENTO DE GRUPOS CONCRETOS DE PACIENTES

51. **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** _____

71. **SOLICITANTE** SANOFI

DOMICILIO PARIS, FRANCIA

74. **APODERADO** LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. **BOGOTÁ, D. C.,** _____

(FORMA P-10)

117144-Imprenta Nacional de Colombia-2012

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
cación
No. 13-203075- -00000-0000
Fecha: 2013-08-27 16:33:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 414 415

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención	☐ Patente de Modelo de Utilidad
		☒ Capítulo I	☐ Capitulo II

2 DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)

Solicitud Internacional No.	PCT/EP2012/051320	Fecha	2012/01/27
Publicación Internacional No.	WO 2012/101252 A3	Fecha	2012/08/02

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN

ANTICUERPOS HUMANOS FRENTE A PCSK9 PARA SU USO EN MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE GRUPOS CONCRETOS DE PACIENTES

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)

C07K 016/040

5 SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
SANOFI			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN	54 rue La Boétie, 75008, París, Francia	No. TELÉFONO	3 47 36 11
CIUDAD	París	CORREO ELECTRÓNICO	clientes@cavelier.com
DEPARTAMENTO/ESTADO		NACIONALIDAD O LUGAR DE CONSTITUCIÓN	
PAÍS DE RESIDENCIA	Francia		Francia

7 INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD
1. HANOTIN	Corinne	Francesa
2. BESSAC	Laurence	Francesa
3. CHAUDHARI	Umesh	Estadounidense

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. Francia		París	c/o SANOFI, Diabetes – R&D/Development, 54, rue La Boétie, F-75008 París, Francia
2. Francia		París	c/o SANOFI, Diabetes – R&D/Development, 54, rue La Boétie, F-75008 París, Francia
3. Estados Unidos de América	New Jersey	Bridgewater	c/o SANOFI US, R&D Bridgewater, Phase III – Clinical Development, Mail Stop: 55B-415B, 55 Corporate drive, Bridgewater, New Jersey, 08807, Estados Unidos de América

OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S) INVENTOR(ES)

☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.

9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS	NOMBRES	IDENTIFICACIÓN	
De Páez	Luz Clemencia	C.C . 35.456.344 T.P . 23.555	

DIRECCIÓN	Carrera 4ª No. 72-35	No. TELÉFONO	3 47 36 11
CIUDAD	BOGOTA	CORREO ELECTRÓNICO	cavelier@cavelier.com
PAÍS	COLOMBIA	No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL	

10 DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. EUROPA	EP	11305088.4	2011/01/28
2. EUROPA	EP	11305089.2	2011/01/28
3. EUROPA	EP	11305513.1	2011/04/29

11 DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.

12 DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES

Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.

13 REDUCCIÓN DE TASAS

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☐ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

Micro, pequeñas y medianas empresas ☐

Universidades públicas o privadas ☐

Entidades sin ánimo de lucro ☐

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

14 AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO

Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.

15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	**No.** 13-0082865	**Fecha:** 2013/08/20

16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL *Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)*	
Nombre del Firmante **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**		Firma
C.C 35.456.344 de Usaquén		Tarjeta Profesional 23.555

MMS\SDC\ID-AF249970\WPCL0751

17	ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción N° de folios: 205
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 29
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 6
4. ☒ Resumen.
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.
6. ☒ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.
7. ☐ Arte final 12 x 12.
8. ☐ Anexo formato digital.

Documentación Jurídica

9. ☒ Poder de **SANOFI**
10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesión de los inventores.
11. al solicitante o a su causante.
12. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
13. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.
14. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medianas empresas

☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.

☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.

Universidades públicas o privadas

☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación

Entidades sin ánimo de lucro

☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.
☒ Hoja de información complementaria.
☐ Otros, especificar

15. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por $500.000.
16. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
17. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.
18. ☐ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA PCT

1	(12) TIPO DE SOLICITUD	NUMERO DE RADICACIÓN
☒ Patente de invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad		FECHA DE PRESENTACIÓN

4	(71) SOLICITANTE (S)			
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO

5	DATOS DEL SOLICITANTE			
PAÍS DE RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
TELÉFONO	FAX	E-MAIL	NACIONALIDAD

6	(72) INVENTOR (ES)		
APELLIDOS	NOMBRE	NACIONALIDAD

7	DATOS INVENTOR (ES)			
DIRECCIÓN	CIUDAD	DEPARTAMENTO/ESTADO	PAÍS RESIDENCIA

9	(30) DECLARACIONES DE PRIORIDAD		
PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA (AAAA/MM/DD)
4. EUROPA	EP	11305514.9	2011/04/29
5. EUROPA	EP	11306039.6	2011/08/12
6. EUROPA	EP	11306040.4	2011/08/12
7. EUROPA	EP	11306201.2	2011/09/22
8. EUROPA	EP	11306202.0	2011/09/22
9. EUROPA	EP	11306449.7	2011/11/08
10. EUROPA	EP	11306450.5	2011/11/08

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
2 August 2012 (02.08.2012)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/101252 A3

(51) International Patent Classification:
C07K 16/40 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2012/051320

(22) International Filing Date:
27 January 2012 (27.01.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

11305088.4	28 January 2011 (28.01.2011)	EP
11305089.2	28 January 2011 (28.01.2011)	EP
11305513.1	29 April 2011 (29.04.2011)	EP
11305514.9	29 April 2011 (29.04.2011)	EP
11306039.6	12 August 2011 (12.08.2011)	EP
11306040.4	12 August 2011 (12.08.2011)	EP
11306201.2	22 September 2011 (22.09.2011)	EP
11306202.0	22 September 2011 (22.09.2011)	EP
11306449.7	8 November 2011 (08.11.2011)	EP
11306450.5	8 November 2011 (08.11.2011)	EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **SANOFI** [FR/FR]; 54, rue La Boétie, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **HANOTIN, Corinne** [FR/FR]; c/o SANOFI, Diabetes - R&D/Development, 54, rue La Boétie, F-75008 Paris (FR). **BESSAC, Laurence** [FR/FR]; c/o SANOFI, Diabetes - R&D/Development, 54, rue La Boétie, F-75008 Paris (FR). **CHAUDHARI, Umesh** [US/US]; c/o SANOFI US, R&D Bridgewater, Phase III - Clinical Development, Mail Stop: 55B-415B, 55 Corporate drive, New Jersey Bridgewater, 08807 (US).

(74) Agent: **SCHNEIDER, Rudolf**; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Patents Germany, Industriepark Höchst, Geb. K801, 65926 Frankfurt am Main (DE).

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

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))*

(88) Date of publication of the international search report:
15 November 2012

(54) Title: HUMAN ANTIBODIES TO PCSK9 FOR USE IN METHODS OF TREATING PARTICULAR GROUPS OF SUBJECTS

(57) Abstract: The present invention relates to methods for treating diseases or conditions in which proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) expression or activity causes an impact by administration of PCSK9-specific antibodies or antigen-binding fragments thereof and preferably by additional administration of an inhibitor of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase (HMG-CoA reductase). The present invention further relates to PCSK9-specific antibodies or antigen-binding fragments thereof for use in the treatment of diseases or conditions in which PCSK9 expression or activity causes an impact. The present invention also relates to articles of manufacture comprising packaging material, PCSK9-specific antibodies or antigen-binding fragments thereof, and a label or packaging insert indicating which groups of patients can be treated with said antibodies or fragments, which groups of patients must not be treated with said antibodies or fragments, and which dosage regimen should be used. The present invention further relates to methods of testing the efficacy of PCSK9-specific antibodies or antigen-binding fragments thereof for the treatment of certain diseases or conditions and for the treatment of specific sub-groups of patients.

WO 2012/101252 A3

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
2 August 2012 (02.08.2012)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2012/101252 A2

(51) International Patent Classification:
C07K 16/40 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2012/051320

(22) International Filing Date:
27 January 2012 (27.01.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

11305088.4	28 January 2011 (28.01.2011)	EP
11305089.2	28 January 2011 (28.01.2011)	EP
11305513.1	29 April 2011 (29.04.2011)	EP
11305514.9	29 April 2011 (29.04.2011)	EP
11306039.6	12 August 2011 (12.08.2011)	EP
11306040.4	12 August 2011 (12.08.2011)	EP
11306201.2	22 September 2011 (22.09.2011)	EP
11306202.0	22 September 2011 (22.09.2011)	EP
11306449.7	8 November 2011 (08.11.2011)	EP
11306450.5	8 November 2011 (08.11.2011)	EP

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: **SANOFI** [FR/FR]; 54, rue La Boétie, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: **HANOTIN, Corinne** [FR/FR]; c/o SANOFI, Diabetes - R&D/Development, 54, rue La Boétie, F-75008 Paris (FR). **BESSAC, Laurence** [FR/FR]; c/o SANOFI, Diabetes - R&D/Development, 54, rue La Boétie, F-75008 Paris (FR). **CHAUDHARI, Umesh** [US/US]; c/o SANOFI US, R&D Bridgewater, Phase III - Clinical Development, Mail Stop: 55B-415B, 55 Corporate drive, New Jersey Bridgewater, 08807 (US).

(74) Agent: **SCHNEIDER, Rudolf**; c/o Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Patents Germany, Industriepark Höchst, Geb. K801, 65926 Frankfurt am Main (DE).

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

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *of inventorship (Rule 4.17(iv))*

Published:

— *without international search report and to be republished upon receipt of that report (Rule 48.2(g))*

(54) **Title**: HUMAN ANTIBODIES TO PCSK9 FOR USE IN METHODS OF TREATING PARTICULAR GROUPS OF SUBJECTS

(57) **Abstract**: The present invention relates to methods for treating diseases or conditions in which proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) expression or activity causes an impact by administration of PCSK9-specific antibodies or antigen-binding fragments thereof and preferably by additional administration of an inhibitor of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase (HMG-CoA reductase). The present invention further relates to PCSK9-specific antibodies or antigen-binding fragments thereof for use in the treatment of diseases or conditions in which PCSK9 expression or activity causes an impact. The present invention also relates to articles of manufacture comprising packaging material, PCSK9-specific antibodies or antigen-binding fragments thereof, and a label or packaging insert indicating which groups of patients can be treated with said antibodies or fragments, which groups of patients must not be treated with said antibodies or fragments, and which dosage regimen should be used. The present invention further relates to methods of testing the efficacy of PCSK9-specific antibodies or antigen-binding fragments thereof for the treatment of certain diseases or conditions and for the treatment of specific sub-groups of patients.

WO 2012/101252 A2

Descripción

ANTICUERPOS HUMANOS FRENTE A PCSK9 PARA SU USO EN MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE GRUPOS CONCRETOS DE PACIENTES

La presente invención se refiere a métodos para tratar enfermedades o afecciones en los que la expresión o actividad de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) o ocasiona un impacto mediante la administración de anticuerpos específicos para PCSK9 o fragmentos de unión al antígeno de los mismos y preferiblemente mediante la administración adicional de un inhibidor de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa). La presente invención se refiere adicionalmente a anticuerpos específicos para PCSK9 o fragmentos de unión al antígeno de los mismos (preferiblemente combinados con inhibidores de HMG-CoA reductasa) para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones en las cuales la expresión o la actividad de PCSK9 ocasiona un impacto.

La presente invención también se refiere a artículos manufacturados que comprenden material de envasado, anticuerpos específicos para PCSK9 o fragmentos de unión al antígeno de los mismos, y a una etiqueta o un prospecto que indica qué grupos de pacientes pueden ser tratados con dichos anticuerpos o fragmentos, qué grupos de pacientes no deben ser tratados con dichos anticuerpos o fragmentos, y qué régimen de dosificación se debe utilizar.

La presente invención se refiere adicionalmente a métodos para someter a ensayo la eficacia de los anticuerpos especificos para PCSK9 o fragmentos de unión al antígeno de los mismos para el tratamiento de ciertas enfermedades o afecciones y para el tratamiento de subgrupos específicos de pacientes.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La proproteína convertasa subtilisina/kexina de tipo 9 (PCSK9) es una proproteína convertasa perteneciente a la subfamilia de la proteínasa K de la famila de la subtilasa secretora. La proteína codificada es sintetizada en forma de un zimógeno soluble que experimenta un procesamiento intramolecular autocatalítico en el retículo endoplásmico. La evidencia sugiere que PCSK9 incrementa el colesterol LDL en plasma promoviendo la degradación del receptor de LDL, que media la endocitosis de LDL en el hígado, la ruta principal de aclaramiento de LDL de la circulación. La estructura de la proteína PCSK9 demuestra que ésta tiene una secuencia señal, seguida de un prodominio, un dominio catalítico que contiene una tríada conservada de residuos (D186, H226 y S386), y un dominio

C-terminal. Se sintetiza en forma de un precursor de 74 kDa soluble que experimenta escisión autocatalítica en el RE, generando un prodomonio de 14 kDa y un fragmento catalítico de 60 kDa. Se ha demostrado que la actividad autocatalítica es requerida para la secreción. Después de la escisión el prodominio permanece íntimamente asociado con el dominio catalítico.

Los anticuerpos para PCSK9 se describen, por ejemplo, en los documentos WO 2008/057457, WO 2008/057458, WO 2008/057459, WO 2008/063382, WO 2008/125623, y US 2008/0008697. Los anticuerpos anti-PCSK9 que son particularmente apropiados para poner en práctica la presente invención se describen en el documento US 2010/0166768 A1, cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia en su totalidad.

PROBLEMAS TÉCNICOS SUBYACENTES A LA PRESENTE INVENCIÓN

Las estatinas se encuentran entre los fármacos más ampliamente utilizados en el mundo. Aunque las estatinas muestran generalmente un excelente perfil de seguridad, es deseable optimizar adicionalmente el perfil de seguridad reduciendo la ya baja frecuencia de efectos secundarios no deseados (tales como las miopatías).

A pesar de la disponibilidad extendida de agentes para reducir el nivel de lípidos tales como estatinas, aproximadamente el 30% de todos los pacientes adultos tratados para hipercolesterolemia en los Estados Unidos entre 1999 y 2006 no consiguieron sus dianas recomendadas de C-LDL. Las razones de esto incluyen bajo cumplimiento de la terapia, resistencia/intolerancia al fármaco y la relación positiva entre proporciones de eventos adversos y dosificación creciente. Además, como los agentes para reducir el nivel de lípidos más eficaces sólo pueden reducir los niveles de C-LDL hasta un 55%, las proporciones de consecución de la diana en pacientes que requieren reducciones sustanciales de C-LDL, tales como los que tienen hipercolesterolemia familiar, son frecuentemente significativamente menores de lo que podría esperarse. Por lo tanto, se requieren agentes para reducir el nivel de lípidos y regímenes de tratamiento más eficaces para mejorar las proporciones de consecución de la diana en estos pacientes.

Bastante sorprendentemente, los autores de la presente invención han descubierto que la administración de anticuerpos anti-PCSK9 o sus fragmentos incrementa la actividad reductora del colesterol LDL de las estatinas, cuando se administran en regímenes de dosificación concretos y/o a grupos concretos de pacientes.

De este modo, la co-administración de anticuerpos anti-PCSK9 o sus fragmentos

intensifica la eficacia de la terapia con estatinas y permite la reducción de la dosificación de las estatinas, reduciendo de ese modo los efectos secundarios no deseados.

Adicionalmente, los autores de la presente invención encontraron que regímenes de dosificación concretos de anticuerpos anti-PCSK9 y/o estatinas son más adecuados para reducir los niveles de colesterol-LDL que otros. Los autores encontraron también que algunos subgrupos de pacientes se benefician más que otros del tratamiento con anticuerpos anti-PCSK9 o sus fragmentos y/o estatinas. Los autores encontraron además que el tratamiento con anticuerpos anti-PCSK9 o sus fragmentos y/o estatinas está contraindicado para algunos sub-grupos de pacientes.

La visión general anterior no describe necesariamente todos los problemas resueltos por la presente invención.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

En un primer aspecto la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasiona un impacto, que comprende:

administrar una cantidad terapéutica de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana) a un sujeto que lo necesite, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran en una cantidad de dosificación que oscila de 5 mg a 500 mg, y

administrar una cantidad terapéutica de un inhibidor de HMG-CoA reductasa a dicho sujeto, donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se administra en una cantidad de dosificación que oscila de 0,05 mg a 100 mg.

En un segundo aspecto, la presente invención se refiere a un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana) para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones en las cuales la expresión o la actividad de PCSK9 ocasiona un impacto,

donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran en una cantidad de dosificación que oscila de 5 mg a 500 mg, y

donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran

combinados con un inhibidor de HMG-CoA reductasa en una cantidad de dosificación que oscila de 0,05 mg a 100 mg.

En un tercer aspecto la presente invención se refiere a un artículo manufacturado que comprende: (a) un material de envasado; (b) un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9; y (c) una etiqueta o prospecto contenido en el material de envasado que indica que los pacientes que recibieron tratamiento con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se pueden tratar de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares.

En un cuarto aspecto la presente invención se refiere a un artículo manufacturado que comprende: (a) un material de envasado; (b) un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9; y (c) una etiqueta o prospecto contenido en el material de envasado que indica el tratamiento de los pacientes con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo junto con la aplicación de una estatina.

En un quinto aspecto la presente invención se refiere a un artículo manufacturado que comprende (a) un material de envasado; (b) un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9; y (c) una etiqueta o prospecto que indican que el tratamiento de pacientes con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo junto con una estatina está contraindicado para pacientes pertenecientes a uno o más de los siguientes grupos: (i) fumadores; (ii) personas que tienen 70 años de edad o más; (iii) personas que padecen hipertensión; (iv) mujeres que están embarazadas; (v) mujeres que están intentando quedarse embarazadas; (vi) mujeres que están lactando; (vii) personas que tienen o han tenido una enfermedad que afecta al hígado; (viii) personas que tenían pruebas anómalas inexplicables de la función del hígado; (ix) personas que beben cantidades excesivas del alcohol; (x) personas que tienen problemas de riñón; (xi) personas que padecen hipotiroidismo; (xii) personas que padecen trastornos musculares; (xiii) personas que se han encontrado con problemas musculares previos durante el tratamiento con medicamentos para reducir el nivel de lípidos; (xiv) personas que tienen graves problemas con su respiración; (xv) personas que toman uno más de los siguientes medicamentos: medicamentos que alteran el modo en el que trabajan los sistemas inmunitarios (p. ej. ciclosporina o antihistaminas), antibióticos o medicamentos antifúngicos (p. ej. eritromicina, claritromicina, cetoconazol, itraconazol, rifampicina, ácido fusídico),

medicamentos que regulan los niveles de lípidos (p. ej. gemfibrozil, colestipol), bloqueadores de los canales del calcio (p. ej. verapamilo, diltiazem), medicamentos que regulan el ritmo cardíaco (digoxina, amiodarona), inhibidores de proteasa utilizados en el tratamiento del VIH (p. ej. nelfinavir), warfarina, contraceptivos orales, antiácidos o hierba de San Juán; o (xvi) personas que beben más de 0,1 L de zumo de pomelo al dia; (xvii) personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) de más de 40; (xviii) personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) de menos de 18; (xix) personas que padecen diabetes de tipo 1 o diabetes de tipo 2; (xx) personas positivas para la hepatitis B o la hepatitis C; o (xxi) personas que tienen una sensibilidad conocida a agentes terapéuticos con anticuerpos monoclonales.

En un sexto aspecto la presente invención se refiere a un método para someter a ensayo la eficacia de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares, comprendiendo dicho método:

tratar una población de pacientes seleccionada con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, donde cada paciente de dicha población tiene un nivel de colesterol LDL (C-LDL) de más de 100 mg/dL; y

determinar la eficacia de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo determinando el nivel de C-LDL en la población de pacientes antes y después de la administración de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, donde una reducción del nivel de C-LDL de al menos 25% con respecto a un nivel de predosificación en al menos 75% de la población de pacientes indica que dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo son eficaces para el tratamiento de dicha enfermedad o afección en dicha población de pacientes.

En un séptimo aspecto la presente invención se refiere a un método para someter a ensayo la eficacia de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares, comprendiendo dicho método:

determinar la eficacia de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que ha sido utilizado para el tratamiento de una población de pacientes seleccionada con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, donde cada paciente de dicha

población tiene un nivel de colesterol LDL (C-LDL) de más de 100 mg/dL determinando el nivel de C-LDL de la población de pacientes antes y después de la administración de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, donde una reducción del nivel de C-LDL de al menos 25% con respecto a un nivel de predosificación en al menos 75% de la población de pacientes indica que dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo son eficaces para el tratamiento de dicha enfermedad o afección en dicha población de pacientes.

En un octavo aspecto la presente invención se refiere a un envase que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (véase la sección "*Anticuerpos Preferidos para Poner en Práctica la Presente Invención*") y una etiqueta, comprendiendo dicha etiqueta un comunicado impreso que informa al paciente que el tratamiento del anticuerpo junto con una estatina está indicado en una o más de las indicaciones seleccionadas del grupo que consiste en hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares.

En un noveno aspecto la presente invención se refiere a un envase que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (véase la sección "*Anticuerpos Preferidos para Poner en Práctica la Presente Invención*") y una etiqueta, comprendiendo dicha etiqueta un comunicado impreso que informa al paciente que el tratamiento del anticuerpo junto con una estatina está contraindicado para pacientes pertenecientes a uno o más de los siguientes grupos: (i) fumadores; (ii) personas que tienen 70 años de edad o más; (iii) personas que padecen hipertensión; (iv) mujeres que están embarazadas; (v) mujeres que están intentando quedarse embarazadas; (vi) mujeres que están lactando; (vii) personas que tienen o han tenido una enfermedad que afecta al hígado; (viii) personas que tenían pruebas anómalas inexplicables de la función del hígado; (ix) personas que beben cantidades excesivas del alcohol; (x) personas que tienen problemas de riñón; (xi) personas que padecen hipotiroidismo; (xii) personas que padecen trastornos musculares; (xiii) personas que se han encontrado con problemas musculares previos durante el tratamiento con medicamentos para reducir el nivel de lípidos; (xiv) personas que tienen graves problemas con su respiración; (xv) personas que toman uno más de los siguientes medicamentos: medicamentos que alteran el modo en el que trabajan los sistemas inmunitarios (p. ej. ciclosporina o antihistaminas), antibióticos o medicamentos antifúngicos (p. ej. eritromicina, claritromicina, cetoconazol, itraconazol, rifampicina, ácido fusídico), medicamentos que regulan los niveles de lípidos (p. ej.

gemfibrozil, colestipol), bloqueadores de los canales del calcio (p. ej. verapamilo, diltiazem), medicamentos que regulan el ritmo cardíaco (digoxina, amiodarona), inhibidores de proteasa utilizados en el tratamiento del VIH (p. ej. nelfinavir), warfarina, contraceptivos orales, antiácidos o hierba de San Juán; o (xvi) personas que beben más de 0,1 L de zumo de pomelo al dia; (xvii) personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) de más de 40; (xviii) personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) de menos de 18; (xix) personas que padecen diabetes de tipo 1 o diabetes de tipo 2; (xx) personas positivas para la hepatitis B o la hepatitis C; o (xxi) personas que tienen una sensibilidad conocida a agentes terapéuticos con anticuerpos monoclonales.

En un décimo aspecto la presente invención se refiere a un método para regular el nivel de LDL en sangre que comprende:

administrar una cantidad terapéutica de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana) a un sujeto que lo necesite, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran en una cantidad de dosificación que oscila de 5 mg a 500 mg, y

administrar una cantidad terapéutica de un inhibidor de HMG-CoA reductasa a dicho sujeto, donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se administra en una cantidad de dosificación que oscila de 0,05 mg a 100 mg.

En un undécimo aspecto la presente invención se refiere a un método para prevenir los efectos de un nivel de LDL en sangre (persistentemente) aumentado que comprende:

administrar una cantidad terapéutica de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana) a un sujeto que lo necesite, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran en una cantidad de dosificación que oscila de 5 mg a 500 mg, y

administrar una cantidad terapéutica de un inhibidor de HMG-CoA reductasa a dicho sujeto, donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se administra en una cantidad de dosificación que oscila de 0,05 mg a 100 mg.

En un duodécimo aspecto la presente invención se refiere a un método para determinar si un compuesto farmacéutico es utilizable para aliviar, mejorar, inhibir o prevenir una enfermedad o afección en la que la actividad o expresión de PCSK9 tiene un impacto que

comprende: (a) administrar a un sujeto un compuesto que se une específicamente a PCSK9, preferiblemente un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a PCSK9, y (b) determinar qué fracción de PCSK9 en sangre se ancla a al compuesto de (a).

En un decimotercer aspecto la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto, que comprende

administrar una cantidad terapéutica de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana) a un sujeto que lo necesite,

donde el sujeto que lo necesita entra en uno o más de los siguientes grupos de sujetos: (i) sujetos que tienen un nivel de colesterol LDL (C-LDL) en suero de al menos 100 mg/dL; (ii) sujetos que tienen un nivel de C-HDL en suero de menos de 40 mg/dL; (iii) sujetos que tienen un nivel de colesterol en suero de al menos 200 mg/dL; (iv) sujetos que tienen un nivel de triacilglicerol en suero de al menos 150 mg/dL, donde dicho nivel de triacilglicerol se determina después de ayunar durante al menos 8 horas; (v) sujetos que tienen al menos 35 años de edad; (vi) sujetos de menos de 75 años; (vii) sujetos que tienen un IMC de 25 o más; (viii) sujetos masculinos; (ix) sujetos femeninos; (x) sujetos en los que la administración de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo conducen a una reducción del nivel de C-LDL en suero de al menos 30 mg/dL con respecto al nivel de predosificación. (xi) sujetos en los que la administración de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo conducen a una reducción del nivel de C-LDL en suero de al menos 20 % con respecto al nivel de predosificación.

En un decimocuarto aspecto la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto que comprende

administrar una cantidad terapéutica de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana) a un sujeto que lo necesite,

donde el sujeto que lo necesita no entra en uno o más de los siguientes grupos de sujetos: (i) fumadores; (ii) personas que tienen 70 años de edad o más; (iii) personas que padecen hipertensión; (iv) mujeres que están embarazadas; (v) mujeres que están intentando

quedarse embarazadas; (vi) mujeres que están lactando; (vii) personas que tienen o han tenido una enfermedad que afecta al hígado; (viii) personas que tenían pruebas anómalas inexplicables de la función del hígado; (ix) personas que beben cantidades excesivas del alcohol; (x) personas que tienen problemas de riñón; (xi) personas que padecen hipotiroidismo; (xii) personas que padecen trastornos musculares; (xiii) personas que se han encontrado con problemas musculares previos durante el tratamiento con medicamentos para reducir el nivel de lípidos; (xiv) personas que tienen graves problemas con su respiración; (xv) personas que toman uno más de los siguientes medicamentos: medicamentos que alteran el modo en el que trabajan los sistemas inmunitarios (p. ej. ciclosporina o antihistaminas), antibióticos o medicamentos antifúngicos (p. ej. eritromicina, claritromicina, cetoconazol, itraconazol, rifampicina, ácido fusídico), medicamentos que regulan los niveles de lípidos (p. ej. gemfibrozil, colestipol), bloqueadores de los canales del calcio (p. ej. verapamilo, diltiazem), medicamentos que regulan el ritmo cardíaco (digoxina, amiodarona), inhibidores de proteasa utilizados en el tratamiento del VIH (p. ej. nelfinavir), warfarina, contraceptivos orales, antiácidos o hierba de San Juán; o (xvi) personas que beben más de 0,1 L de zumo de pomelo al dia; (xvii) personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) de más de 40; (xviii) personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) de menos de 18; (xix) personas que padecen diabetes de tipo 1 o diabetes de tipo 2; (xx) personas positivas para la hepatitis B o la hepatitis C; o (xxi) personas que tienen una sensibilidad conocida a agentes terapéuticos con anticuerpos monoclonales.

En un decimoquinto aspecto la presente invención se refiere a un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana), donde el anticuerpo se caracteriza por uno o más de los siguientes rasgos tras la administración a un sujeto, preferiblemente un mamífero humano o no humano.

1. reducción de los niveles de lipoproteína de baja densidad (C-LDL) de al menos alrededor de -25% a alrededor de -40% con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo de al menos un período de 14 días, donde la reducción sostenida es preferiblemente de al menos -25% y más preferiblemente de al menos -30% con respecto al nivel de predosificación, particularmente si se administra a una dosis de alrededor de 40 a alrededor de 60 mg, preferiblemente alrededor de 45 a alrededor de 55 mg y más preferiblemente alrededor de 50 mg en un régimen de administración bisemanal (en semanas alternas, C2S);

2. reducción de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL) de al menos alrededor de -50 % a alrededor de -65% con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo de al menos un período de 14 días, donde la reducción sostenida es preferiblemente de al menos -40% y más preferiblemente de al menos -45% con respecto al nivel de predosificación, particularmente cuando se administra a una dosis de alrededor de 100 mg C2S,

3. reducción de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL) de al menos alrededor de -60% a al menos alrededor de -75% [p. ej. al menos alrededor de -60 %, al menos alrededor de -65%, al menos alrededor de -70 o al menos alrededor de -75%] con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo de al menos un período de 14 días después de su administración a un sujeto, donde la reducción sostenida es preferiblemente de al menos -55% y más preferiblemente de al menos -60% con respecto al nivel de predosificación, particularmente cuando se administra a una dosis de alrededor de 150 mg C2S,

4. reducción de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL) de al menos alrededor de 40% a alrededor de 75% con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo de al menos un período de 28 días, donde la reducción sostenida es preferiblemente de al menos -35% y más preferiblemente de al menos -40% con respecto al nivel de predosificación, particularmente cuando se administra a una dosis de alrededor de 200 mg C4S,

5. reducción de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL) de al menos alrededor de -50% a alrededor de -75% con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo al menos un período de 28 días, donde la reducción sostenida es preferiblemente de al menos -40% y más preferiblemente de al menos -45% con respecto al nivel de predosificación, particularmente cuando se administra a una dosis de alrededor de 300 mg C4S,

6. aumento de los niveles de colesterol HDL en suero de al menos 2%, al menos 2,5%, al menos, 3%, al menos 3,5%, al menos 4%, al menos 4,5%, al menos 5% o al menos 5,5% con respecto al nivel de predosificación, particularmente cuando se administra a una dosis de alrededor de 150 mg C2S,

7. reducción del colesterol total en suero de al menos alrededor de 25% a alrededor de 35% con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo

de al menos un período de 24 días,

8. reducción del colesterol total en suero de al menos alrededor de 65% a alrededor de 80% con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo de al menos un período de 24 días,

9. reducción de los niveles de triglicéridos en suero de al menos alrededor de 25% a alrededor de 40% con respecto al nivel de predosificación.

10. efecto pequeño o no medible sobre la función del hígado, según se determina por medio de las mediciones de ALT y AST,

11. efecto pequeño o no medible sobre los niveles de troponina,

12. aumento de uno o más de: Niveles totales de colesterol, niveles de ApoB, niveles de C no HDL, razón de Apo-B/ApoA-1.

En un decimosexto aspecto la presente invención se refiere adicionalmente a un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran a una dosis de alrededor de 50 a 500 mg.

En un decimoséptimo aspecto la presente invención se refiere adicionalmente a un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana).

para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto,

donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran a un sujeto que entra al menos en uno de los siguientes grupos de sujetos: (i) sujetos que tienen un nivel de colesterol LDL (C-LDL) en suero de al menos 100 mg/dL (esto es al menos 2,6 mmol/L), o de al menos 115 mg/dL (esto es al menos 3,0 mmol/L); (ii) sujetos que tienen un nivel de C-HDL en suero de menos de 40 mg/dL; (iii) sujetos que tienen un nivel de colesterol en suero de al menos 200 mg/dL; (iv) sujetos que tienen un nivel de triacilglicerol en suero de al menos 150 mg/dL, donde dicho nivel de triacilglicerol se determina después de ayunar durante al menos 8 horas; (v) sujetos que tienen al menos 18, 24, o 35 años de edad; (vi) sujetos de 75 años o más jóvenes; (vii) sujetos que tienen un IMC de 25 o más o de 30 o

más; (viii) sujetos masculinos; (ix) sujetos femeninos; (x) sujetos en los que la administración de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo conducen a una reducción del nivel de C-LDL en suero de al menos 30 mg/dL, al menos 40 mg/dL, al menos 45 o al menos 50 mg/dL con respecto al nivel de predosificación (especialmente después de 12 semanas de tratamiento); o (xi) sujetos en los que la administración de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo conducen a una reducción del nivel de C-LDL en suero de al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65% o al menos 70% con respecto al nivel de predosificación especialmente después de 12 semanas de tratamiento).

En un decimoctavo aspecto la presente invención se refiere adicionalmente a un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto,

donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administra a un sujeto que no entra en uno o más de los siguientes grupos de sujetos: (i) fumadores; (ii) personas que tienen 70 años de edad o más; (iii) personas que padecen hipertensión; (iv) mujeres que están embarazadas; (v) mujeres que están intentando quedarse embarazadas; (vi) mujeres que están lactando; (vii) personas que tienen o han tenido una enfermedad que afecta al hígado; (viii) personas que tenían pruebas anómalas inexplicables de la función del hígado; (ix) personas que beben cantidades excesivas del alcohol; (x) personas que tienen problemas de riñón; (xi) personas que padecen hipotiroidismo; (xii) personas que padecen trastornos musculares; (xiii) personas que se han encontrado con problemas musculares previos durante el tratamiento con medicamentos para reducir el nivel de lípidos; (xiv) personas que tienen graves problemas con su respiración; (xv) personas que toman uno más de los siguientes medicamentos: medicamentos que alteran el modo en el que trabajan los sistemas inmunitarios (p. ej. ciclosporina o antihistaminas), antibióticos o medicamentos antifúngicos (p. ej. eritromicina, claritromicina, cetoconazol, itraconazol, rifampicina, ácido fusídico), medicamentos que regulan los niveles de lípidos (p. ej. gemfibrozil, colestipol), bloqueadores de los canales del calcio (p. ej. verapamilo, diltiazem), medicamentos que regulan el ritmo cardíaco (digoxina, amiodarona), inhibidores de proteasa utilizados en el tratamiento del VIH (p. ej. nelfinavir), warfarina, contraceptivos orales,

antiácidos o hierba de San Juán; o (xvi) personas que beben más de 0,1 L de zumo de pomelo al dia; (xvii) personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) de más de 40; (xviii) personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) de menos de 18; (xix) personas que padecen diabetes de tipo 1 o diabetes de tipo 2; (xx) personas positivas para la hepatitis B o la hepatitis C; o (xxi) personas que tienen una sensibilidad conocida a agentes terapéuticos con anticuerpos monoclonales.

En un decimonoveno aspecto la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la presente invención junto con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

En un vigésimo aspecto, la presente invención se refiere a una solución inyectable como se describe en la presente memoria que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de la presente invención, y preferiblemente que comprende de alrededor de 40 mg a alrededor de 200 mg o de alrededor de 50 a alrededor de 200 mg, p. ej. alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg o alrededor de 200 mg del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo por volumen de 1 ml.

En un vigesimoprimer aspecto la presente invención se refiere a una formulación seca como se describe en la presente memoria que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de la presente invención y preferiblemente que comprende de alrededor de 40 mg a alrededor de 500 mg, de 50 a alrededor de 500 mg, de alrededor de 50 a alrededor de 400, de alrededor de 50 a alrededor de 300 p. ej. alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 350 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 450 mg o alrededor de 500 mg y más preferiblemente alrededor de 50 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 300 mg e incluso más preferiblemente alrededor de 150 mg, alrededor de 200 mg o de alrededor de 300 mg del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo por dosis.

En un vigesimosegundo aspecto la presente invención se refiere a un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que forma parte de una de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con el decimonoveno aspecto.

En un vigesimotercer aspecto la presente invención se refiere a una forma de dosificación unitaria que comprende el anticuerpo, el fragmento de unión al antígeno del mismo o una composición farmacéutica de la presente invención.

En un vigesimocuarto aspecto, la presente invención tiene que ver con un artículo manufacturado que comprende, la composición farmacéutica de la presente invención, la formulación líquida de la presente invención o la formulación seca de la presente invención, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de la presente invención o una o más formas de dosificación unitarias de la presente invención y un recipiente o envase.

En un vigesimoquinto aspecto la presente invención se refiere a un artículo manufacturado que comprende: (a) un material de envasado; (b) un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9; y (c) una etiqueta o prospecto contenido en el material de envasado que indica que los pacientes que recibieron tratamiento con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se pueden tratar de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares y que indica adicionalmente que los sujetos que entran en uno o más de los grupos de sujetos citados en el decimotercer aspecto pueden ser tratados.

En un vigesimosexto aspecto la presente invención se refiere a un artículo manufacturado que comprende: (a) un material de envasado; (b) un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9; y (c) una etiqueta o prospecto contenido en el material de envasado que indica los pacientes que reciben tratamiento con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se pueden tratar de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares y que indica adicionalmente que el tratamiento con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo está contraindicado para pacientes pertenecientes a uno o más de los grupos de sujetos citados en el decimocuarto aspecto.

En un vigesimoséptimo aspecto, la presente invención tiene que ver con la composición farmacéutica o el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de la presente invención, por ejemplo de acuerdo con el decimoquino o decimonoveno aspectos de la presente invención, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto.

En un vigesimoctavo aspecto, la presente invención tiene que ver con un método para la preparación de una composición farmacéutica de la presente invención, de acuerdo con el decimonoveno aspecto, que comprende mezclar el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo y opcionalmente el inhibidor de HMG-CoA reductasa con uno o más excipientes o portadores farmacéuticos.

En un vigesimonoveno aspecto, la presente invención tiene que ver con un método para la preparación de una forma de dosificación unitaria de la presente que comprende distribuir una cantidad de la composición farmacéutica, del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de la formulación líquida o de la formulación seca de acuerdo con la presente invención que comprende una o más dosis del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo y opcionalmente del inhibidor de HMG-CoA reductasa y adaptarlas como unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para su administración a seres humanos y/o animales.

En un trigésimo aspecto, la presente invención tiene que ver con un método para la preparación o el ensamblaje de un artículo manufacturado de la presente invención que comprende envasar la composición farmacéutica, del anticuerpo de acuerdo, de la formulación líquida, de la formulación seca de acuerdo o de una o más de las formas de dosificación unitarias de la presente invención en un recipiente, opcionalmente junto con uno o más de los siguientes: una etiqueta, instrucciones para su uso, un dispositivo de aplicación.

En un trigesimoprimer aspecto la presente invención se refiere a un método para someter a ensayo la eficacia de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares, comprendiendo dicho método:

tratar una población de pacientes seleccionada con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, donde cada paciente de dicha población tiene un nivel de colesterol LDL (C-LDL) de más de 100 mg/dL; y

determinar la eficacia de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo determinando el nivel de C-LDL en la población de pacientes antes y después de la administración de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, donde una reducción del nivel de C-LDL de al menos 25% con respecto a un nivel de predosificación en al menos 75% de la población de pacientes indica que dicho anticuerpo o fragmento de unión

al antígeno del mismo son eficaces para el tratamiento de dicha enfermedad o afección en dicha población de pacientes;

donde cada paciente entra en uno o más de los grupos de sujetos citados en el decimotercer aspecto.

En un trigesimosegundo aspecto la presente invención se refiere a un método para someter a ensayo la eficacia de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares, comprendiendo dicho método:

determinar la eficacia de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que han sido utilizados para el tratamiento de una población de pacientes seleccionada con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, donde cada paciente de dicha población tiene un nivel de colesterol LDL (C-LDL) de más de 100 mg/dL determinando el nivel de C-LDL en la población de pacientes antes y después de la administración de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, donde una reducción del nivel de C-LDL de al menos 25% con respecto a un nivel de predosificación en al menos 75% de la población de pacientes indica que dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo son eficaces para el tratamiento de dicha enfermedad o afección en dicha población de pacientes;

donde cada paciente entra en uno o más de los grupos de sujetos citados en el decimotercer aspecto.

En un trigesimotercer aspecto la presente invención se refiere a un método para someter a ensayo la eficacia de un compuesto para reducir los niveles de colesterol en un sujeto, que comprende las etapas de: (a) proporcionar un roedor; (b) administrar un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a PCSK9 al roedor; (c) administrar un compuesto de ensayo a dicho roedor; (d) determinar el efecto del compuesto de ensayo en el roedor, donde una reducción del nivel de colesterol en el roedor en comparación con el nivel de colesterol de un animal de control indica que el compuesto de ensayo es eficaz para reducir los niveles de colesterol en un sujeto, donde el animal de control es de la misma especie que dicho roedor, y donde el animal de control no ha sido sensibilizado con el compuesto de ensayo.

En un trigesimocuarto aspecto, la presente invención se refiere a un método para

aumentar la actividad reductora de C-LDL en un sujeto sometido a terapia con estatina, comprendiendo el método administrar al sujeto un anticuerpo, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, que se unen específicamente a la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana (hPCSK9), donde el anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo se administra a una cantidad de dosificación en el intervalo de alrededor de 5 mg a alrededor de 500 mg, aumentando de esta manera la actividad reductora de C-LDL de la terapia de estatina en el sujeto.

En un trigesimoquinto aspecto, la presente invención se refiere a un kit para tratar niveles elevados de colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL) en un sujeto, comprendiendo el kit (a) forma farmacéutica de dosificación unitaria que comprende un anticuerpo, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, que se unen específicamente a hPCSK9, y portador farmacéuticamente aceptable, donde el anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo está presente en una cantidad de dosificación en el intervalo de alrededor de 5 mg a alrededor de 500 mg, y (b) una etiqueta o prospecto con instrucciones de uso.

En un trigesimosexto aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar a un sujeto que padece una enfermedad o trastorno caracterizado por niveles elevados de colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL), comprendiendo el método:

(a) seleccionar un sujeto con un nivel de C-LDL en sangre mayor de 100 mg/dL, y

(b) administrar a dicho sujeto una composición que comprende un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana (hPCSK9), reduciendo de esta manera los niveles de colesterol en el sujeto que lo necesita.

En un vigesimosexto aspecto, la presente invención se refiere a un método para reducir los niveles de colesterol en un sujeto que lo necesita, que comprende:

(a) seleccionar un sujeto con un nivel de colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL) en sangre mayor de 100 mg/dL, y

(b) administrar a dicho sujeto una composición que comprende un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana (hPCSK9), reduciendo de esta manera los niveles de colesterol en el sujeto que lo necesita.

Este resumen de la invención no describe necesariamente todos los rasgos de la presente invención. Otras realizaciones se harán evidentes a partir de una revisión de la descripción detallada subsiguiente.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Fig. 1 muestra la reducción del porcentaje de los niveles de colesterol LDL (C-LDL) con respecto al inicio para los tres grupos de pacientes después del tratamiento con anticuerpo anti-PCSK9 316P. Estos grupos de pacientes son: (1) pacientes con hipercolesterolemia familiar (HeFH); (2) pacientes con otras formas de hipercolesterolemia primaria (no FH) durante la dieta o durante la terapia estable con atorvastatina; y (3) pacientes con otras formas de hipercolesterolemia primaria (no FH) solo durante la dieta. Una dosis de 50 mg del anticuerpo anti-PCSK9 se administró subcutáneamente los días 1, 29 y 43. Los resultados de los grupos de pacientes que recibieron el anticuerpo (50 mg no FH; 50 mg si FH; 50 mg combinado) se muestran mediante líneas continuas, mientras que los resultados de los pacientes que recibieron un placebo (PBO no FH; PBO si FH; PBO combinado) se muestran mediante líneas discontinuas.

La Fig. 2 muestra la reducción del porcentaje de los niveles de colesterol LDL (C-LDL) con respecto al inicio para los tres grupos de pacientes después del tratamiento con anticuerpo anti-PCSK9 316P. Estos grupos de pacientes son: (1) pacientes con hipercolesterolemia familiar (HeFH); (2) pacientes con otras formas de hipercolesterolemia primaria (no FH) durante la dieta o durante la terapia estable con atorvastatina; y (3) pacientes con otras formas de hipercolesterolemia primaria (no FH) solo durante la dieta. Una dosis de 100 mg del anticuerpo anti-PCSK9 se administró subcutáneamente los días 1, 29 y 43. Los resultados de los grupos de pacientes que recibieron el anticuerpo (100 mg no FH; 100 mg si FH; 100 mg combinado) se muestran mediante líneas continuas, mientras que los resultados de los pacientes que recibieron un placebo (PBO no FH; PBO si FH; PBO combinado) se muestran mediante líneas discontinuas.

La Fig. 3 muestra la reducción del porcentaje de los niveles de colesterol LDL (C-LDL) con respecto al inicio para los tres grupos de pacientes después del tratamiento con anticuerpo anti-PCSK9 316P. Estos grupos de pacientes son: (1) pacientes con hipercolesterolemia familiar (HeFH); (2) pacientes con otras formas de hipercolesterolemia primaria (no FH) durante la dieta o durante la terapia estable con atorvastatina; y (3) pacientes con otras formas de hipercolesterolemia primaria (no FH) solo durante la dieta. Una dosis de 150 mg del anticuerpo anti-PCSK9 se administró subcutáneamente los días 1, 29 y 43. Los

resultados de los grupos de pacientes que recibieron el anticuerpo (150 mg no FH; 150 mg si FH; 150 mg combinado) se muestran mediante líneas continuas, mientras que los resultados de los pacientes que recibieron un placebo (PBO no FH; PBO si FH; PBO combinado) se muestran mediante líneas discontinuas.

La Fig. 4 muestra el diseño de estudio del estudio 2 para el grupo de pacientes que recibieron un tratamiento de reducción de lípidos distinto de atorvastatina o una dosis no estable de 10 mg de atorvastatina durante al menos 6 semanas antes de la selección, o pacientes no sometidos a tratamiento previo con fármaco.

La Fig. 5 muestra en diseño de estudio del estudio 2 para el grupo de pacientes que recibieron una dosis estable de 10 mg de atorvastatina durante al menos 6 semanas antes de la selección.

La Fig. 6 muestra la distribución de los valores medios de C-LDL de pacientes del estudio 1 que recibieron el anticuerpo 316 P en un tratamiento estable con atorvastatina a lo largo de 12 semanas y la LOCF (imputación de la última observación realizada). El estudio se diseñó para evaluar la eficacia y la seguridad del anticuerpo 316P en pacientes con hipercolesteremia con un C-LDL elevado (> 100 mg/dL o 2,59 mmol/L) tratados con una dosis estable de atorvastatina (10 mg, 20 mg, o 40 mg). Durante el período de preinclusión, los pacientes se estabilizaron para el tratamiento con atorvastatina (10 mg, 20 mg, o 40 mg) si no lo estuvieran todavía. Después de una semana adicional, los pacientes se aleatorizaron centralmente por medio de IVRS/IWRS a una razón 1:1:1:1:1:1 para uno de los 6 grupos de tratamiento (placebo, 316P 50 mg C2S, 316P 100 mg C2S, 150 mg de 316P C2S, 316P 200 mg C4S, 316P 300 mg C4S) y se trataron mediante un doble ciego durante aproximadamente 12 semanas. La aleatorización es estratificada por la dosis de atorvastatina recibida antes de la aleatorización. Durante el período de tratamiento doble ciego los pacientes volvieron al lugar cada 2 semanas para recibir el tratamiento en estudio (316 P o placebo). El tratamiento doble ciego estuvo seguido después de un período de seguimiento de 8 semanas. Como se puede obtener a partir de la figura 6, todos los grupos de tratamiento excepto el grupo de pacientes que recibieron placebo tuvieron una reducción significativa y persistente de los niveles de C-LDL a lo largo de todo el período de estudio.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Definiciones

Antes de describir la presente invención en detalle, se ha de entender que la misma no

se limita a la metodología, los protocolos y los reactivos particulares descritos en este documento, ya que éstos pueden variar. Se entenderá también que la terminología empleada en el presente documento sólo tiene como finalidad la descripción de realizaciones particulares, y no se pretende limitar el alcance de esta invención que sólo estará limitado por las reivindicaciones adjuntas. A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos utilizados en la presente memoria tienen los significados comúnmente entendidos por los expertos en la técnica a la cual pertenece esta invención.

Preferiblemente, los términos utilizados en este documento se definen como se describe en "A multilingual glossary of biotechnological terms: (IUPAC Recommendations)", Leuenberger, H.G.W, Nagel, B. y Kölbl, H. eds. (1995), Helvetica Chimica Acta, CH-4010 Basilea, Suiza).

A lo largo de toda esta memoria descriptiva y de las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto lo requiera de otro modo, se entenderá que la expresión "comprenden", y variaciones tales como "comprende" y "que comprende", implican la inclusión de un número entero establecido o etapas o un grupo de números enteros o etapas pero no la exclusión de cualquier otro número entero o etapa o grupo de números enteros o etapas.

Varios documentos (por ejemplo: patentes, solicitudes de patente, publicaciones científicas, memorias descriptivas de fabricantes, instrucciones, presentaciones de secuencias con Número de Acceso GenBank etc.) son citadas a lo largo del texto de esta memoria descriptiva. Nada en la presente memoria debe considerarse una admisión de que la invención no tiene derecho a preceder a dicha descripción debido a la invención previa. Algunos de los documentos citados en la presente memoria se caracterizan por ser "incorporados como referencia". En el caso de un conflicto entre las definiciones o enseñanzas de tales referencias y definiciones incorporadas citadas en la presente memoria descriptiva, el texto de la presente memoria descriptiva tiene prioridad.

Secuencias: Todas las secuencias referidas en la presente memoria se describen en la lista de secuencias adjunta que, con todo su contenido y descripción, es parte de esta memoria descriptiva.

Se pretende que el término “alrededor de” cuando se utiliza en relación con un valor numérico incluya los valores numéricos dentro de un intervalo que tiene un límite inferior que es un 5% más pequeño que el valor numérico indicado y que tiene un límite superior que es un 5% mayor que el valor numérico indicado.

El término "proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana" o "hPCSK9", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a hPCSK9 que tiene la secuencia de ácido nucleico mostrada en el SEQ ID NO: 754 y la secuencia de aminoácidos del SEQ ID NO: 755, o un fragmento biológicamente activo de la misma.

Los términos "se une específicamente", "unión específica" o similar, representan que un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo forman un complejo con un antígeno que es relativamente estable en condiciones fisiológicas. La unión específica se puede caracterizar por una constante de disociación en equilibrio de al menos alrededor de $1x10^{-6}$ M o menos (p. ej., una K_D más pequeña indica una unión más íntima). Los métodos para determinar si dos moléculas se unen específicamente son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, diálisis en equilibrio, resonancia de plasmón superficial, y similares. Un anticuerpo aislado que se une específicamente a hPCSK9 puede mostrar, sin embargo, reactividad cruzada con otros antígenos tales como moléculas PCSK9 de otras especies. Por otra parte, los anticuerpos multi-específicos (p. ej., biespecíficos) que se unen a hPCSK9 y uno o más antígenos adicionales son considerados a pesar de todo anticuerpos que "se unen específicamente" a hPCSK9, según se utiliza en la presente memoria.

Se pretende que el término "K_D ", según se utiliza en la presente memoria, haga referencia a la constante de disociación en equilibrio de una interacción anticuerpo-antígeno concreta. La constante de disociación en equilibrio se mide por lo general en "mol/L" (abreviado como "M").

Por el término "velocidad de liberación lenta", "Constante de liberación (Koff)" o "constante de disociación (kd)" se quiere significar un anticuerpo que se disocia a partir de hPCSK9 con una velocidad constante de 1×10^{-3} s^{-1} o menos, preferiblemente 1×10^{-4} s^{-1} o menos, como se determina mediante resonancia de plasmón superficial, p. ej., BIACORE™.

El término anticuerpo de "elevada afinidad" hace referencia a aquellos mAb que tienen una afinidad de unión para hPCSK9 de al menos 10^{-10} M; preferiblemente 10^{-11} M; incluso más preferentemente 10^{-12} M, tal y como se mide mediante la resonancia de plasmón superficial, p.ej., BIACORE™ o ELISA de afinidad de la solución.

El término "resonancia de plasmón superficial", tal y como se emplea en esta memoria, se refiere a un fenómeno óptico que permite el análisis de interacciones bioespecíficas en tiempo real, mediante la detección de alteraciones en las concentraciones de proteína dentro de una matriz de biosensores, por ejemplo, empleando el sistema de

BIACORE™ (Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Suecia y Piscataway, N.J.).

Un "epítopo", también conocido como determinante antigénico, es la región de un antígeno que es reconocida por el sistema inmunitario, específicamente por anticuerpos, células B, o células T. Según se utiliza en la presente memoria, un "epítopo" es la parte de un antígeno capaz de unirse a un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo como se describe en la presente memoria. En este contexto, el término "unión" hace referencia preferiblemente a una "unión específica", según se define en la presente memoria. Los epítopos consisten normalmente en agrupamientos químicamente activos de moléculas de superficie tales como aminoácidos, cadenas laterales de azúcares, grupos fosforilo, o grupos sulfonilo y pueden tener características estructurales tridimensionales específicas y/o características de carga específicas. Los epítopos conformacionales y no conformacionales se pueden distinguir en que la unión al primero pero no al último se pierde en presencia de disolventes desnaturalizantes.

Un "paratopo" es la parte de un anticuerpo que se une específicamente al epítopo.

Se pretende que el término "anticuerpo", tal como se usa en el presente documento, se refiera a moléculas de inmunoglobulina compuestas por cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro. El término "anticuerpo" también incluye todas las formas recombinantes de anticuerpos, en particular de los anticuerpos descritos en la presente memoria, p. ej. anticuerpos expresados en procariotas, anticuerpos no glicosilados, y cualquier fragmento de anticuerpo de unión al antígeno y derivado como se describe más abajo. Cada cadena pesada está compuesta por una región variable de la cadena pesada ("HCVR" o "VH") y una región constante de la cadena pesada (compuesta por dominios CH1, CH2 y CH3). Cada cadena ligera está compuesta por una región variable de la cadena ligera ("LCVR o "VL") y una región constante de la cadena ligera (CL). Las regiones VH y VL se pueden subdividir adicionalmente en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de la complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco (FR). Cada VH y VL está compuesta por tres CDR y cuatro FR, dispuestas desde un extremo amino-terminal hacia un extremo carboxi-terminal, en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Las regiones variables de las cadenas pesada y ligera contienen un dominio de unión que interacciona con un antígeno. Las regiones constantes de los anticuerpos pueden mediar la unión de la inmunoglobulina a tejidos hospedantes o factores, incluyendo diferentes células del sistema inmunitario (p. ej., células efectoras) y el primer

componente (C1q) del sistema del complemento clásico.

También es posible la sustitución de uno o más residuos de una CDR o la omisión de una o más CDR. Se han descrito anticuerpos en las publicaciones científicas en los cuales se pueden obviar una o dos CDR para la unión. Padlan et al. (1995 FASEB J. 9:133-139) analizaron las regiones de contacto entre anticuerpos y sus antígenos, basándose en estructuras cristalinas publicadas, y concluyeron que solamente alrededor de un quinto a un tercio de los residuos de CDR contactan realmente con el antígeno. Padlan también encontró muchos anticuerpos en los que una o dos CDR no tenían aminoácidos en contacto con un antígeno (véase también, Vajdos et al. 2002 J Mol Biol 320:415-428).

Los residuos de la CDR que no contactan con el antígeno se pueden identificar basándose en estudios previos (por ejemplo a menudo no se requieren los residuos H60-H65 de CDRH2), de regiones de CDR de Kabat que residen fuera de las CDR de Chothia, mediante modelado molecular y/o empíricamente. Si una CDR o uno o varios residuos de la misma se omiten, estos normalmente se sutituyen por un aminoácido que ocupa la correspondiente posición en otra secuencia de anticuerpo humano o un consenso de dichas secuencias. Las posiciones para la sustitución dentro de las CDR y los aminoácidos a sustituir también se pueden seleccionar empíricamente. Las sustituciones empíricas pueden ser sustituciones conservativas o no conservativas.

El término "fragmento de unión al antígeno" de un anticuerpo (o simplemente "porción de unión"), según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a uno o más fragmentos de un anticuerpo que conservan la capacidad para unirse específicamente a hPCSK9. Se ha mostrado que la función de unión al antígeno de un anticuerpo, puede ser llevada a cabo por fragmentos de un anticuerpo de longitud completa. Los ejemplos de los fragmentos de unión incluidos en el término "fragmento de unión al antígeno" de un anticuerpo incluyen (i) fragmentos Fab, fragmentos monovalentes que consisten en los dominios VL, VH, CL y CH; (ii) fragmentos F(ab')2, fragmentos bivalentes que comprenden dos fragmentos Fab unidos por un puente disulfuro en la región bisagra; (iii) fragmentos Fd que consisten en los dominios VH y CH; (iv) fragmentos Fv que consisten en los dominios VL y VH de un solo brazo de un anticuerpo, (v) fragmentos dAb (Ward et al., (1989) Nature 341: 544-546), que consisten en un dominio VH; (vi) regiones determinantes de la complementariedad aisladas (CDR), y (vii) combinaciones de dos o más CDR aisladas que pueden estar unidas opcionalmente por un conector sintético. Además, aunque los dos dominios del fragmento Fv, VL y VH, están codificados por genes separados, se pueden unir

empleando métodos recombinantes, por un conector sintético que permite que sean construidos como una única cadena proteica en la cual las regiones VL y VH se emparejan para formar moléculas monovalentes (denominadas Fv de cadena única (scFv); véanse p. ej., Bird et al. (1988) Science 242: 423-426; y Huston et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 5879-5883). También se pretende que dichos anticuerpos de una sola cadena estén incluidos en el término "fragmento de unión al antígeno" de un anticuerpo. Un ejemplo adicional es una proteína de fusión de inmunoglobulina con un dominio de unión que comprende (i) un polipéptido de un dominio de unión que está fusionado a un polipéptido de la región bisagra de una inmunoglobulina, (ii) una región constante CH2 de una cadena pesada de inmunoglobulina fusionada a una región bisagra, y (iii) una región constante CH3 de una cadena pesada de inmunoglobulina fusionada a la región constante CH2. El polipéptido del dominio de unión puede ser una región variable de la cadena pesada o una región variable de la cadena ligera. Las proteínas de fusión de inmunoglobulina con un dominio de unión se describen adicionalmente en los documentos US 2003/0118592 y US 2003/0133939. Estos fragmentos de anticuerpo se obtienen utilizando mecanismos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, y los fragmentos se escrutan para determinar su utilidad de la misma manera que los anticuerpos intactos. Otros ejemplos de "fragmentos de unión al antígeno" son los también denominados microanticuerpos, que se obtienen de CDR individuales. Por ejemplo, Heap et al. describen un microanticuerpo de 17 residuos de aminoácido obtenidos de la CDR3 de la cadena pesada de un anticuerpo dirigido contra la glicoproteína de la envoltura gp120 del VIH-1 (Heap CJ et al. (2005) J. Gen. Virol. 86:1791-1800). Otros ejemplos incluyen miméticos de anticuerpos pequeños que comprenden dos o más regiones CDR que están fusionadas entre sí, preferiblemente por medio de regiones marco cognadas. Este mimético de anticuerpo pequeño que comprende la CDR1 de VH y la CDR3 de VL unidas por la FR2 de VH cognada ha sido descrito por Qiu et al. (Qiu X-Q, et al. (2007) Nature biotechnology 25(8):921-929).

De este modo, el término "o anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo", según se utiliza en la presente memoria, hace referencia a moléculas de inmunoglobulina y porciones inmunológicamente activas de moléculas de inmunoglobulina, esto es, moléculas que contienen un sitio de unión al antígeno que se une inmunoespecíficamente a un antígeno.

Los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno de los mismos utilizables en la invención pueden ser de cualquier origen animal incluyendo aves y mamíferos. Preferiblemente, los anticuerpos o fragmentos tienen origen humano, de chimpancé, de roedor

(p. ej. ratón, rata, cobaya, o conejo), de pollo, de pavo, de cerdo, de oveja, de cabra, de camello, de vaca, de caballo, de burro, de gato, o de perro. Es particularmente preferido que los anticuerpos tengan origen humano o murino. Los anticuerpos de la invención también incluyen moléculas quiméricas en las cuales una región constante de anticuerpo obtenida de una especie, preferiblemente de ser humano, se combina con el sitio de unión al antígeno obtenido de otra especie, p. ej. ratón. Por otra parte los anticuerpos de la invención incluyen moléculas humanizadas en las que el sitio de unión al antígeno de un anticuerpo obtenido de una especie no humana (p. ej. de ratón) se combinan con regiones constantes y marco de origen humano.

Según se ilustra en la presente memoria, los anticuerpos de la invención se pueden obtener directamente a partir de hibridomas que expresan el anticuerpo, o se pueden clonar y exprresar recombinantemente en una célula hospedante (p. ej., una célula CHO, o una célula linfocítica). Otros ejemplos de células hospedantes son los microorganismos, tales como E. coli, y los hongos, tales como las levaduras. Alternativamente, se pueden producir recombinantemente en un animal no humano o una planta transgénicos.

El término "anticuerpo quimérico" hace referencia a aquellos anticuerpos donde una porción de cada una de las secuencias de aminoácidos de las cadenas pesada y ligera es homóloga a las correspondientes secuencias de los anticuerpos obtenidos de una especie concreta o perteneciente a una clase concreta, mientras el segmento restante de la cadena es homólogo a las correspondientes secuencias de otra especie o clase. Típicamente la región variable de la cadena pesada y ligera imita la regiones variables de los anticuerpos obtenidos de una especie de mamífero, mientras las porciones constantes son homólogas a las secuencias de los anticuerpos derivados de otro. Una clara ventaja para esta forma quimérica es que la región variable se puede obtener convenientemente de fuentes conocidas en la actualidad utilizando células B o hibridomas fácilmente asequibles de organismos hospedantes no humanos combinados con regiones constantes obtenidas, por ejemplo, de preparaciones de células humanas. Si bien la región variable tiene la ventaja de facilitar la preparación y la especificidad no resulta afectada por la fuente, es menos probable que la región constante que es humana provoque una respuesta inmunitaria de un sujeto humano cuando se inyectan los anticuerpos que la región constante de una fuente no humana. Sin embargo, la definición no está limitada a este ejemplo concreto.

El término "anticuerpo humanizado" hace referencia a una molécula que tiene un sitio de unión al antígeno que se obtiene esencialmente de una inmunoglobulina de una especie no

humana, donde la estructura de inmunoglobulina restante de la molécula se basa en la estructura y/o la secuencia de una inmunoglobulina humana. El sitio de unión al antígeno puede comprender dominios variables completos fusionados a dominios constantes o solamente las regiones determinantes de la complementariedad (CDR) injertadas en regiones marco apropiadas en los dominios variables. Los sitios de unión al antígeno pueden ser de tipo salvaje o modificados con una o más sustituciones de aminoácidos, p. ej. modificadas para que se asemejen más íntimamente a inmunlgobulinas humanas. Algunas formas de anticuerpos humanizados conservan todas las secuencias CDR (por ejemplo un anticuerpo de ratón humanizado que contiene las seis CDR del anticuerpo de ratón). Otra forma tiene una o más CDR que están alteradas con respecto al anticuerpo original.

Diferentes métodos para humanizar anticuerpos son conocidos por los expertos en la técnica, según lo reseñado por Almagro & Fransson, cuyo contenido es incorporado a la presente como referencia en su totalidad (Almagro JC y Fransson J (2008) Frontiers in Bioscience 13:1619-1633). Almagro & Fransson distinguen entre enfoques racionales y enfoques empíricos. Los enfoques racionales se caracterizan por generar pocas variantes del anticuerpo diseñado genéticamente y evaluar su unión o cualquier otra propiedad de interés. Si las variantes diseñadas no producen los resultados esperados, se inicia un nuevo ciclo de diseño y evaluación de la unión. Los enfoques racionales incluyen el injerto de CDR, Modificación en Superficie, Superhumanización, y Optimización del Contenido de Hebras Humanas. En contraste, los enfoques empíricos se basan en la generación de grandes genotecas de variantes humanizadas y selección de los mejores clones utilizando tecnologías de enriquecimiento o selección de alto rendimiento. Por consiguiente, los enfoques empíricos dependen de una selección fiable y/o un sistema de escrutinio que sea capaz de buscar a través de un vasto espacio de variantes de anticuerpos. Las tecnologías de presentación in vitro, tales como la presentación en fagos y la presentación en ribosomas satisfacen estos requerimientos y son bien conocidos por los expertos. Los enfoques empíricos incluyen genotecas FR, Selección guiada, Barajado de marcos, y Humaneering.

Se pretende que la expresión "anticuerpo humano", tal como se emplea en la presente memoria, incluya anticuerpos que tengan regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de línea germinal humana. Los mAb humanos de la invención pueden incluir residuos de aminoácidos no codificados por las secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana (p. ej., mutaciones introducidas mediante mutagénesis al azar o específica del sitio in vitro o mediante mutación somática in vivo), por

ejemplo en las CDR y en particular en CDR3. Sin embargo, no se pretende que el término "anticuerpo humano", según se utiliza en la presente memoria, incluya los mAb en los que secuencias de CDR derivadas de la línea germinal humana de otra especie de mamífero (p. ej., ratón), hayan sido injertadas sobre secuencias FR humanas. Los anticuerpos humanos de la invención incluyen anticuerpos aislados de genotecas de inmunoglobulina humana o de animales transgénicos para una o más inmunoglobulinas humanas y que no expresan inmunoglobulinas endógenas, como se describe por ejemplo en la Patente de los Estados Unidos Núm. 5.939.598 de Kucherlapati & Jakobovits.

El término "anticuerpo monoclonal" según se utiliza en la presente memoria hace referencia a una preparación de moléculas de anticuerpo de composición molecular única. Un anticuerpo monoclonal presenta una específicosidad de unión y una afinidad únicas para un epítopo concreto. En una realización, los anticuerpos monoclonales son producidos por un hibridoma que incluye una célula B obtenida de un animal no humano, p. ej. ratón, fusionada a una célula inmortalizada.

El término "anticuerpo recombinante", según se utiliza en la presente memoria, incluye todos los anticuerpos que son preparados, expresados, creados o aislados mediante métodos recombinantes, tales como (a) anticuerpos aislados de un animal (p. ej., a ratón) que es transgénico o transcromosómico con respecto a los genes de inmunoglobulina o un hibridoma preparado a partir de él, (b) anticuerpos aislados de una célula hospedante transformada para expresar el anticuerpo, p. ej. de un transfectoma, (c) anticuerpos aislados de una genoteca de anticuerpos combinatoria, recombinante, y (d) anticuerpos preparados, expresados, creados o aislados mediante cualquier otro método que implique empalmar secuencias de genes de inmunoglobulina con otras secuencias de ADN.

El término "transfectoma", según se utiliza en la presente memoria, incluye células hospedantes eucarióticas recombinantes que expresan un anticuerpo, tales como células CHO, células NS/0, células HEK293, células HEK293T, células vegetales, u hongos, incluyendo células de levadura.

Según se utiliza en la presente memoria, un "anticuerpo heterólogo" se define en relación a un organismo transgénico que produce dicho anticuerpo. Este término hace referencia a un anticuerpo que tiene una secuencia de aminoácidos o una secuencia de ácido nucleico codificante correspondiente a la encontrada en un organismo que no consiste en un organismo transgénico, y que se obtiene generalmente de una especie distinta del organismo transgénico.

Según se utiliza en la presente memoria, un "anticuerpo heterohíbrido" hace referencia a un anticuerpo que tiene cadenas pesada y ligera de diferentes orígenes de organismos. Por ejemplo, un anticuerpo que tiene una cadena pesada humana asociada a una cadena ligera murina es un anticuerpo heterohíbrido.

De este modo, los "anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno de los mismos" adecuados para su uso en la presente invención incluyen, pero no están limitados a, anticuerpos policlonales, monoclonales, monovalentes, biespecíficos, heteroconjugados, multiespecíficos, recombinantes, heterólogos, heterohíbridos, quiméricos, humanizados (en particular injertados con CDR), desinmunizados, o humanos, fragmentos Fab, fragmentos Fab', fragmentos F(ab')2, fragmentos producidos por una genoteca de expresión de Fab, Fd, Fv, Fvs unidos por disulfuro (dsFv), anticuerpos de cadena sencilla (p. ej. scFv), anticuerpos con dos sitios de unión al antígeno o anticuerpos con cuatro sitios de unión al antígeno (Holliger P. et al. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 90(14), 6444-6448), nanoanticuerpos (también conocidos como anticuerpos de dominio único), anticuerpos anti-idiotípicos (anti-Id) (incluyendo, p. ej., anticuerpos anti-Id para anticuerpos de la invención), y fragmentos de unión al epítopo de cualquiera de los anteriores.

Los anticuerpos descritos en la presente memoria están preferiblemente aislados. Se pretende que un "anticuerpo aislado", según se utiliza en la presente memoria, haga referencia a un anticuerpo que está esencialmente libre de otros mAb que tienen diferentes especificidades antigénicas (p. ej., un anticuerpo aislado que se une específicamente a hPCSK9 está esencialmente libre de mAb que se unen específicamente a antígenos distintos de hPCSK9). Un anticuerpo aislado que se une específicamente a hPCSK9 puede mostrar, sin embargo, reactividad cruzada con otros antígenos, tales como moléculas PCSK9 de otras especies.

Según se utiliza en la presente memoria, un "antagonista de PCSK9" indica un compuesto que inhibe al menos una actividad biológica de PCSK9, preferiblemente la actividad proteinasa de PCSK9. Los antagonistas de PCSK9 preferidos se caracterizan por unirse a 10%-100% (preferiblemente de 50% a 100%) del PCSK9 presente en sangre cuando se utiliza en cantidades estequiométricas. Los antagonistas de PCSK9 preferidos de la presente invención son los anticuerpos neutralizantes.

Se pretende que un "anticuerpo neutralizante", según se utiliza en la presente memoria (o un "anticuerpo que neutraliza la actividad de PCSK9"), haga referencia a un anticuerpo

cuya unión a hPCSK9 da como resultado una inhibición de al menos una actividad biológica de PCSK9, preferiblemente una inhibición de la actividad proteinasa de PCSK9. Esta inhibición de la actividad biológica de PCSK9 se puede evaluar midiendo uno o más indicadores de la actividad biológica de PCSK9 mediante uno o más de los varios análisis *in vitro* o *in vivo* convencionales conocidos en la técnica. Estos análisis se describen por ejemplo en el documento US 2010/0166768 A1, cuyo contenido se incorpora a la presente como referencia en su totalidad.

Puesto que PCSK9 incrementa el colesterol LDL en plasma promoviendo la degradación del receptor de LDL, la actividad de PCSK9 tiene efecto sobre varias enfermedades asociadas al incremento de los niveles de colesterol LDL en plasma. Por consiguiente, los antagonistas de PCSK9, tales como los anticuerpos neutralizantes anti-hPCSK9 o los fragmentos de unión al antígeno del mismo, son útiles para reducir el colesterol total elevado, el colesterol no HDL, el colesterol LDL, y/o la apolipoproteína B100 (ApoB100). Por consiguiente, los antagonistas de PCSK9 son útiles para aliviar, mejorar, inhibir o prevenir varias de estas enfermedades, incluyendo sin limitación hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares.

En realizaciones específicas, el anticuerpos anti-PCSK9 o fragmentos de unión al antígeno del mismo descritos en la presente memoria se pueden conjugar con un radical terapéutico ("inmunoconjugado"), tal como una citotoxina, un fármaco quimioterapéutico, un inmunosupresor o un radioisótopo.

Una "sustitución de aminoácido conservativa" es una en la cual un residuo de aminoácido es sustituido por otro residuo de aminoácido que tiene una cadena lateral (grupo R) con propiedades químicas (por ejemplo, carga o hidrofobicidad) similares. En general, una sustitución de aminoácido conservativa no cambiará sustancialmente las propiedades funcionales de una proteína. En los casos en los que dos o más secuencias de aminoácidos difieren entre sí por sustituciones conservativas, se pueden ajustar el porcentaje o el grado de similitud al alza para corregir la naturaleza conservativa de la sustitución. Los métodos para realizar este ajuste son bien conocidos por los expertos en la técnica. Véase, p. ej., Pearson (1994) Methods Mol. Biol. 24: 307–331. Los ejemplos de los grupos de aminoácidos que tienen cadenas laterales con propiedades químicas similares incluyen

1) cadenas laterales alifáticas: glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina;

2) cadenas laterales con hidroxilo alifático: serina y treonina;

3) cadenas laterales que contienen amida: asparagina y glutamina;

4) cadenas laterales aromáticas: fenilalanina, tirosina y triptófano;

5) cadenas laterales básicas: lisina, arginina e histidina;

6) cadenas laterales ácidas: aspartato y glutamato, y

7) cadenas laterales que contienen azufre: cisteína y metionina.

Los grupos preferidos para la sustitución de aminoácidos conservativa son: valina-leucina-isoleucina, fenilalanina- tirosina, lisina-arginina, alanina-valina, glutamato-aspartato, y asparagina-glutamina. Como alternativa, un reemplazo conservativo es cualquier cambio que tiene un valor positivo en la matriz de probabilidad logarítmica PAM250 descrita por Gonnet y col. (1992) Science 256: 1443-45. Un reemplazo "moderadamente conservativo" es cualquier cambio que tenga un valor no negativo en la matriz de probabilidad logarítmica PAM250. Dado el código genético conocido, y las técnicas de ADN recombinante y sintético, los científicos expertos pueden construir fácilmente ADN que codifiquen variantes de aminoácidos conservativas.

Según se utiliza en la presente memoria, las “sustituciones no conservativas” o los “intercambios de aminoácidos no conservativos” se definen como intercambios de un aminoácido por otro aminoácido enumerado en un grupo diferente de los siete grupos de aminoácidos convencionales 1) a 7) mostrados antes.

El término "identidad sustancial" o "sustancialmente idéntico", cuando hace referencia a un ácido nucleico o a un fragmento del mismo, indica que, cuando se alinea óptimamente con inserciones o deleciones de nucleótidos apropiadas con otro ácido nucleico (o su hebra complementaria), existe una identidad de la secuencia de nucleótidos en al menos alrededor de 90%, y más preferiblemente al menos alrededor de 95%, 96%, 97%, 98% o 99% de las bases de nucleótidos, como se mide mediante cualquier algoritmo de identidad de secuencia bienconocido, tal como FASTA, BLAST o GAP, como se comenta más abajo.

Aplicado a los polipéptidos, el término "similitud sustancial" o “sustancialmente similar” significa que dos secuencias de péptidos, cuando se alinean óptimamente, por ejemplo mediante los programas GAP o BESTFIT utilizando los pesos del espacio por defecto, comparten al menos 90% de identidad de la secuencia, incluso más preferiblemente al menos 95%, 98% o 99% de identidad de la secuencia. Preferiblemente, las posiciones de

los residuos que no son idénticos difieren en sustituciones conservativas de aminoácidos.

La similitud de secuencia para los polipéptidos se mide típicamente utilizando un soporte lógico de análisis de secuencias. El programa informático de análisis de proteínas empareja secuencias similares, empleando medidas de similitud asignadas a diversas sustituciones, deleciones y otras modificaciones, entre ellas las sustituciones conservativas de aminoácidos. Por ejemplo, el soporte lógico GCG contiene programas tales como GAP y BESTFIT que se pueden utilizar con parámetros por defecto para determinar la homología de secuencia o la identidad de secuencia entre polipéptidos íntimamente relacionados, tales como polipéptidos homólogos de diferentes especies de organismos o entre una proteína de tipo salvaje y una muteína de la misma. Véase, por ejemplo, GCG Versión 6.1. Las secuencias de polipéptidos también se pueden comparar utilizando FASTA con los parámetros por defecto o recomendados; un programa de GCG Versión 6.1. FASTA (por ejemplo, FASTA2 y FASTA3) proporciona alineamientos e identidad porcentual de secuencia de las regiones con el mejor solapamiento entre las secuencias de búsqueda y las encontradas (Pearson (2000), citado más arriba). Otro algoritmo preferido cuando se compara una secuencia de la invención con una base de datos que contiene un gran número de secuencias de organismo diferentes es el programa informático BLAST, especialmente BLASTP o TBLASTN, utilizando parámetros por defecto. Véanse, por ejemplo, Altschul y otros, (1990) J. Mol. Biol. 215: 403 410 y (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389 402, cada uno de los cuales se incorpora a la presente por referencia.

Cuando se hace referencia en la presente solicitud a porcentajes de identidad de secuencia, estos porcentajes se calculan en relación con la longitud total de la secuencia más larga, si no se indica específicamente otra cosa. Este cálculo en relación con la totalidad de la secuencia más larga se aplica tanto a secuencias de ácidos nucleico como a secuencias de polipéptidos.

Según se utiliza en la presente memoria, "trata", "tratar" o “tratamiento” de una enfermedad o trastorno significa lograr uno o más de los siguientes: (a) reducir la gravedad y/o duración de the trastorno; (b) limitar o prevenir el desarrollo de síntomas característicos del trastorno o los trastornos que se estén tratando; (c) inhibir el empeoramiento de síntomas característicos del trastorno o los trastornos que se estén tratando; (d) limitiar o prevenir la recurrencia del trastorno o los trastornos en pacientes que han tenido previamente el trastorno o los trastornos; y (e) limitar o prevenir la recurrencia de los síntomas en pacientes que eran previamente sintomáticos para el trastorno o los trastornos.

Según se utiliza en la presente memoria, “previene”, “prevenir”, “prevención”, o “profilaxis” de una enfermedad o trastorno significa prevenir que se produzca el trastorno en un sujeto.

Según se utilizan en la presente memoria, las expresiones “se administra” y “se va a administrar” tienen el mismo significado que "se prepara para ser administrado”. En otras palabras, la afirmación de que un compuesto activo "se administra" debe ser entendida como que dicho compuesto activo ha sido formulado y elaborado en dosis de manera que dicho compuesto activo está en un estado susceptible de ejercer su actividad terapéutica.

Se pretende que los términos “cantidad terapéuticamente eficaz” o “cantidad terapéutica” representen la cantidad de un fármaco o un agente farmacéutico que logrará la respuesta biológica o médica de un tejido , un sistema, animal o humano que está siendo buscada por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro facultativo. Se pretende que el término “cantidad profilácticamente eficaz” represente la cantidad de un fármaco farmacéutico que evitará o reducirá el riesgo de aparición del evento biológico o médico que se desea prevenir en un tejido, un sistema, animal o humano por un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro facultativo. Concretamente, la dosis que recibe un paciente se puede seleccionar de manera que logre la reducción de la cantidad de colesterol LDL (lipoproteína de baja densidad) deseada; la dosis que recibe un paciente también debe ser titulada a lo largo del tiempo con el fin de alcanzar el nivel de LDL objetivo. El régimen de dosificación que utiliza el anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo como se describe en la presente memoria se selecciona de acuerdo con una variedad de factores incluyendo el tipo, la especie, la edad, el peso, el índice de masa corporal, el sexo y el estado médico del paciente; la gravedad de la afección que se va a tratar; la potencia del compuesto seleccionado que se va a administrar; la vía de administración;el propósito de su administración; y la función renal y hepática del paciente.

Según se utiliza en la presente memoria, un “paciente” representa cualquier animal humano o no humano, tal como un mamífero, reptil o ave que se pueda beneficiar de un tratamiento con los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno de los mismos descritos en la presente memoria. Preferiblemente, un “paciente” se selecciona del grupo que consiste en animales de laboratorio (p. ej. ratón o rata), animales domésticos (incluyendo p. ej. cobaya, conejo, pollo, pavo, cerdo, oveja, cabra, camello, vaca, caballo, burro, gato, o perro), roedor o primates incluyendo chimpancé, gorila, bonobo y seres humanos. Es particularmente preferido que el "paciente" sea un ser humano.

Los términos "sujeto" o "individuo" se utilizan indistintamente en la presente memoria. Según se utiliza en la presente memoria, un "sujeto" hace referencia a un animal humano o no humanol (p. ej. un mamífero, ave, reptil, pez, anfibio o invertebrado; preferiblemente un individuo que se puede beneficiar de uno de los diferentes aspectos de la presente invención (p. ej. un método de tratamiento o un fármaco identificado por los presentes métodos) o que se puede utilizar como animal de laboratorio para la identificación o caracterización de un fármaco o un método de tratamiento. El individuo puede ser p. ej. un ser humano, un animal salvaje, un animal doméstico o un animal de laboratorio; los ejemplos comprenden: mamífero, p. ej. primate humano, no humano (chimpancé, bonobo, gorila), perro, gato, roedor (p. ej. ratón, cobaya, rata, hámster o conejo, caballo, burro, vaca, oveja, cabra, cerdo, camello; ave, tal como pato, paloma, pavo, ganso o pollo; reptil tal como: tortuga, serpiente, lagartija, anfibio tal como rana (p. ej. Xenopus laevis); pez tal como koi o pez cebra; invertebrado tal como gusano (p. ej. c. elegans) o insecto (tal como una mosca, p. ej. drosophila melanogaster). El término individuo también comprende las diferentes fases evolutivas morfológicas de aves, peces, reptiles o insectos, tales como huevo, pupa, larva o imago. Se prefiere adicionalmente que el sujeto sea un "paciente".

Según se utiliza en la presente memoria, "forma de dosificación unitaria" hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y/o animales, conteniendo cada una una cantidad predeterminada de material activo (p. ej., de alrededor de 50 a alrededor de 500 mg de anticuerpo PCSK5 y/o p. ej. de 0,05 mg a 100 mg de inhibidor de HMG-CoA reductasa) calculada para producir el efecto terapéutico deseado asociado con el diluyente farmacéutico, portador o vehículo requeridos. Las especificaciones para las formas de dosificación unitarias novedosas de está invención vienen dictadas y dependen directamente de (a) las características únicas del material activo y el efecto terapéutico concreto que se vaya a lograr, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de composición de dicho material activo para uso terapéutico en animales o seres humanos, como se describe en esta memoria descriptiva, siendo estos rasgos de la presente invención. Los ejemplos de las formas de dosificación unitarias de acuerdo con está invención son viales, comprimidos, cápsulas, trociscos, supositorios, paquetes de polvo, obleas, sellos, ampollas, múltiples segregados de cualquiera de los anteriores, y otras formas como se describe en el presente documento o se conoce generalmente en la técnica. Una o más de tales formas de dosificación unitarias del anticuerpo pueden estar comprendidas en un artículo manufacturado de la presente invención, que comprende opcionalmente además una o más

formas de dosificación unitarias de un inhibidor de HMG-CoA reductasa (p. ej. un blíster de comprimidos que comprenden como ingrediente activo el inhibidor de HMG-CoA reductasa).

El término "material activo" hace referencia a cualquier material con actividad terapéutica, tal como uno o más ingrediente activos. Los ingrediente activos que se van a emplear como agentes terapéuticos se pueden preparar fácilmente en dicha forma de dosificación unitaria con el uso de los materiales farmacéuticos que son a su vez asequibles en la técnica y se pueden preparar mediante procedimientos establecidos.

Las siguientes preparaciones son ilustrativas de la preparación de las formas de dosificación unitarias de la presente invención, y no una limitación de la misma. Se pueden preparar varias formas de dosificación que encarnan la presente invención. Por ejemplo, una dosificación unitaria por vial puede contener 0,5 ml, 1 ml, 2 ml, 3 ml, 4 ml, 5 ml, 6 ml, 7 ml, 8 ml, 9 ml, 10 ml, 15 ml, o 20 ml de anticuerpo PCSK5 o un fragmento del mismo que oscila de alrededor de 40 a alrededor de 500 mg de anticuerpo PCSK5. Si fuera necesario, estas preparaciones se pueden ajustar a una concentración deseada añadiendo un diluyente estéril a cada vial. En una realización, los ingredientes de formulación de la invención se suministran o bien por separado o bien mezclados en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en forma de polvo liofilizado seco o producto concentrado sin agua en un recipiente sellado herméticamente tal como un vial, una ampolla o un sobrecito indicando la cantidad de agente activo. Cuando la composición se va a administrar por infusión, puede dispensarse con un frasco de infusión que contiene solución salina o agua estéril de calidad farmacéutica. Cuando la composición se administra mediante inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril o solución salina para inyectables, de forma que los ingredientes se pueden mezclar antes de su administración.

Las formulaciones de la invención incluyen composiciones de fármacos a granel útiles en la fabricación de composiciones farmacéuticas (p. ej., composiciones que son adecuadas para su administración a un sujeto o paciente) que se pueden utilizar en la preparación de formas de dosificación unitarias. En una realización preferida, una composición de la invención es una composición farmacéutica. Tales composiciones comprenden una cantidad profilácticamente o terapéuticamente eficaz de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos (p. ej., un anticuerpo de la invención u otro agente profiláctico o terapéutico), y un portador farmacéuticamente aceptable. preferiblemente, las composiciones farmacéuticas se formulan para que sean adecuadas para la ruta de administración a un sujeto.

Los materiales o ingredientes activos (p. ej. anticuerpos o fragmentos de los mismos e inhibidores de HMG-CoA reductasa) se pueden formular como diferentes formas de dosificación incluyendo formas de dosificación sólidas para su administración oral tales como cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos, formas de dosificación líquidas para su administración oral tales como emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires, preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, composicionse administra rectal o vaginal, preferiblemente supositorios, y formas de dosificación para su administración tópica o transdérmica tales como pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, pulverizaciones, inhalantes o parches farmacéuticamente aceptables.

En una realización específica, el término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno Federal o estatal de los Estados Unidos o la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) o enumerada la Farmacopea de los Estados Unidos U.S. Pharmacopeia (United States Pharmacopeia-33/Naciónal Formulary-28 Reissue, publicado por the United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville Md., fecha de publicación: April 2010) u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más concretamente en seres humanos. El término "portador" hace referencia a un diluyente, coadyuvante {p. ej., coadyuvante de Freund (completo y incompleto)), excipiente, o vehículo con el cual se administra el agente terapéutico. Dichos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo los derivados de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El agua es un vehículo preferido cuando la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. También pueden emplearse disoluciones salinas y disoluciones acuosas de dextrosa y glicerol como vehículos líquidos, particularmente para disoluciones inyectables. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, carbonato cálcico, gel de sílice, estearato sódico, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche desnatada deshidratada, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. Para el uso de excipientes (adicionales) y su uso véase también “Handbook of _ Pharmaceutical excipients”, quinta edición, R.C.Rowe, P.J. Seskey y S.C. Owen, Pharmaceutical Press, London, Chicago. La composición, si se desea, también puede contener cantidades minoritarias de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tamponadores del pH. Estas composiciones pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, cápsulas,

polvos, formulaciones de liberación sostenida y similares. La formulación oral puede incluir portadores convencionales tales como calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Los ejemplos de los portadores farmacéuticos adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E. W. Martin. Tales composiciones contendrán una cantidad profilácticamente terapéuticamente eficaz del anticuerpo, preferiblemente en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de portador para proporcionar la forma para la administración apropiada al paciente. La formulación debe adecuarse al modo de administración.

Generalmente, los ingredientes de las composiciones de la invención se suministran o bien separadamente o bien mezcladas entre sí en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en forma de una formulación seca para su disolución tal como un polvo liofilizado, polvo deshidratado mediante congelación o producto concentrado sin agua en un recipiente sellado herméticamente tal como una ampolla o un sobrecito indicando la cantidad de agente activo. Los ingredientes de composiciones de la invención también se pueden suministrar como una formulación líquida mixta (es decir solución para su inyección o infusión) en un recipiente sellado herméticamente tal como una ampolla, sobrecito, una jeringa precargada o dispositivo autoinyectable, o un cartucho para una jeringa o aplicador reutilizables (p. ej. dispositivo de inyección tipo pluma o dispositivo autoinyectable). Cuando la composición se va a administrar por infusión, puede dispensarse con un frasco de infusión que contiene solución salina o agua estéril de calidad farmacéutica. Cuando la composición se administra mediante inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril o solución salina para inyectables, de forma que los ingredientes se pueden mezclar antes de su administración.

La invención también facilita que la formulación sea envasada en un recipiente sellado herméticamente tal como una ampolla o un sobrecito indicando la cantidad de anticuerpo. En una realización, la formulación de la invención que comprende un anticuerpo se suministra en forma de una formulación seca, tal como un polvo liofilizado esterilizado, polvo deshidratado mediante congelación, polvo secado mediante pulverización o producto concentrado sin agua en un recipiente sellado herméticamente y se puede reconstituir, p. ej., con agua o solución salina hasta la concentración apropiada para su administración a un sujeto. En otra realización el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se suministran en forma de una formulación líquida tal como una solución para su inyección o infusión. En una realización, la formulación de la invención que comprende un anticuerpo se suministra en forma de una formulación seca o en forma de una formulación líquida en un recipiente sellado

herméticamente a una dosificación unitaria de al menos 40 mg, al menos 50 mg, más preferiblemente de al menos 75 mg, al menos 100 mg, al menos 150 mg, al menos 200 mg, al menos 250 mg, al menos 300 mg, al menos 350 mg, al menos 400 mg, al menos 450 mg, o al menos 500 mg, de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo. La formulación liofilizada de la invención que comprende un anticuerpo se debe almacenar entre 2 y 8° C en su recipiente original y el anticuerpo se debe administrar en 12 horas, preferiblemente en 6 horas, en 5 horas, en 3 horas, o en 1 hora después de ser reconstituido. La formulación de la invención que comprende los anticuerpos se puede formular como una forma neutra o salina. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas con aniones tales como las derivadas de ácidos clorhídrico, fosfórico, acético, oxálico, tartárico, etc., y las formadas con cationes tales como las derivadas de sodio, potasio, amonio, calcio, hidróxidos férricos, isopropilamina, trietilamina, 2-etilamino etanol, histidina, procaína, etc.

Los sujetos adultos están caracterizados por tener "hipertension" o una presión arterial elevada cuando tienen una presión arterial sistólica de más de 140 mmHg y/o una presión arterial diastólica de más de 90 mmHg.

Las poblaciones específicas tratables mediante los métodos terapéuticos de la invención incluyen sujetos con una o más de las siguientes afecciones: sujetos indicados para la aféresis de LDL, sujetos con mutaciones que activan PCSK9 (mutaciones de ganancia de función, "GOF"), sujetos con niveles totales de colesterol elevados, sujetos con niveles elevados de colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL), sujetos con hipercolesterolemia primaria, tal como sujetos con Hipercolesterolemia Familiar o No Familiar primaria, sujetos con hipercolesterolemia familiar heterozigótica (heFH); sujetos con hipercolesterolemia, especialmente hipercolesterolemia primaria, que no toleran las estatinas o que no son controlados con estatinas; y sujetos en riesgo de desarrollar hipercolesterolemia que se pueden tratar preventivamente. Otras indicaciones incluyen hiperlipidemia y dislipidemia asociada con causas secundarias tales como diabetes mellitus de Tipo 2, enfermedades hepáticas colestáticas (cirrosis biliar primaria), síndrome nefrótico, hipotiroidismo, obesidad; y la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares, tales como la enfermedad cardíaca coronaria (CHD). Las afecciones o trastornos enumerados para las poblaciones de sujetos anteriores son afecciones o trastornos, para los cuales es especialmente adecuado el tratamiento con el anticuerpo de la invención.

Sin embargo, dependiendo de la gravedad de las enfermedades y afecciones

anteriormente mencionadas, el tratamiento de sujetos con los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno de la invención puede estar contraindicado para ciertas enfermedades y afecciones.

El término "efecto adverso" (o efecto secundario) hace referencia a un efecto nocivo y no deseado que resulta de una medicación. Un efecto adverso puede ser denominado un "efecto secundario", cuando se considera que es secundario a un efecto terapéutico principal. Algunos efectos adversos se producen solo cuando se comienza, aumenta o interrumpe un tratamiento. Los efectos adversos pueden ocasionar las complicaciones médicas de una enfermedad y afectan negativamente a su prognosis. Los ejemplos de los efectos secundarios son reacciones alérgicas, vómitos, dolor de cabeza, o mareo o cualquier otro efecto descrito en la presente memoria .

Según se utiliza en la presente memoria, "trata", "tratar" o "tratamiento" de una enfermedad o trastorno significa lograr uno o más de los siguientes: (a) reducir la gravedad y/o duración de the trastorno; (b) limitar o prevenir el desarrollo de síntomas característicos del trastorno(s) que se esté tratando; (c) inhibir el empeoramiento de síntomas característicos del trastorno(s) que se esté tratando; (d) limitiar o prevenir la recurrencia del trastorno o los trastornos en pacientes que han tenido previamente el trastorno o los trastornos; y (e) limitar o prevenir la recurrencia de los síntomas en pacientes que eran previamente sintomáticos para el trastorno o los trastornos.

Según se utiliza en la presente memoria, "previene", "prevenir", "prevención", o "profilaxis" de una enfermedad, afección o trastorno significa prevenir que se produzca un trastorno, enfermedad o afección en un sujeto.

Se entiende que niveles totales de colesterol elevados en el contexto de la presente invención son preferiblemente niveles totales de colesterol de 200 mg/dL o más, especialmente 240 mg/dL o más. Las directrices de tratamiento internacionales recomiendan reducir C-LDL a <2,0-2,6 mmoles/L (<77-100 mg/dL) en pacientes con enfermedades cardiovasculares (CVD) establecidas y a <1,8-2,0 mmoles/L (<70-77 mg/dL) en grupos de alto riesgo tales como los que tienen CVD más diabetes, tabaquismo, hipertensión mal controlada, síndrome metabólico o infarto de miocardio previo. Se entiende así que niveles de C-LDL elevados en el contexto de la presente invención son niveles de C-LDL de 77 mg/dL o más (especialmente para pacientes con una o más de las características siguientes: CVD establecidas y uno o más de [diabetes, con tabaquismo, hipertensión mal controlada, síndrome

metabólico o infarto de miocardio previo]) y 100 mg/dL o más (especialmente para pacientes con CVD establecidas), 130 mg/dL o más, ó 160 mg/dL ó 190 mg/dL o más. Se entiende que bajos niveles de lipoproteína de Alta densidad (niveles de HDL) en el contexto de la presente invención son preferiblemente menos de alrededor de 40 mg/dL.

Los términos "no controlada por estatinas" o "resistente a estatinas", especialmente en el contexto de hiperlipidemia, hipercolesterolemia etc., se usan como sinónimos en la presente memoria y se refieren a afecciones tales como hiperlipidemia, donde el tratamiento con una estatina (es decir, la administración regular de una estatina tal como atorvastatina a un paciente) no reduce significativamente el nivel total de colesterol o C-LDL o no es suficiente para establecer niveles normolipidémicos para el paciente o para establecer un nivel lipidémico (por ejemplo, colesterol total o C-LDL) que no es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. Esto significa por ejemplo que el tratamiento con estatina no es suficiente para establecer niveles de menos de 130 mg/dL en general, o de menos de 100 mg/dL (por ejemplo aproximadamente ≥77 mg/dL a aproximadamente 100 mg/dL), especialmente en pacientes con enfermedades cardiovasculares establecidas, o para establecer niveles de aproximadamente menos de 77 mg/dL (por ejemplo, aproximadamente ≥70-77 mg/dL), especialmente en grupos de alto riesgo tales como los que tienen CVD más diabetes, tabaquismo, hipertensión mal controlada, síndrome metabólico o infarto de miocardio previo. En el contexto de la presente invención, la resistencia a estatinas se refiere preferiblemente a resistencia a atorvastatina.

Realizaciones de la invención

La presente invención se describirá ahora adicionalmente. En los siguientes pasajes se definen con más detalle diferentes aspectos de la invención. Cada aspecto definido de este modo se puede combinar con cualquier otro aspecto o aspectos a no ser que se indique claramente lo contrario. En particular, cualquier característica indicada por ser preferida o ventajosa se puede combinar con cualquier otra característica o características indicadas por ser preferidas o ventajosas, a no ser que se indique claramente lo contrario.

En un primer aspecto la presente invención se refiere a un un método para tratar una enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasiona un impacto, que comprende:

administrar una cantidad terapéutica de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa

subtilisina/kexina tipo 9 humana) a un sujeto que lo necesite, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran en una cantidad de dosificación que oscila de 5 mg a 500 mg, y

administrar una cantidad terapéutica de un inhibidor de HMG-CoA reductasa a dicho sujeto, donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se administra preferiblemente en una cantidad de dosificación que oscila de 0,05 mg a 100 mg.

En el contexto de la presente solicitud, se entiende que el término "una enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto" comprende cualquier enfermedad o afección en la que la aplicación de un anticuerpo para PCSK-9 ocasiona un impacto.

En realizaciones preferidas del primer y los otros aspectos de la presente invención, la enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto es aliviada, mejorada, inhibida o evitada con un antagonista de PCSK9.

En realizaciones preferidas adicionales del primer y los otros aspectos de la presente invención, la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en: niveles totales de colesterol elevados, niveles elevados de colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL), hipercolesterolemia, particularmente hipercolesteremia no controlada por estatinas, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis, enfermedades cardiovasculares, hipercolesterolemia primaria, tal como hipercolesterolemia primaria familiar o hipercolesterolemia no familiar primaria, hipercolesterolemia (especialmente hipercolesterolemia primaria) no controlada por estatinas (particularmente no controlada por atorvastatina).

En realizaciones preferidas del primer y los otros aspectos de la presente invención el sujeto que lo necesita es un sujeto indicado para la aféresis de LDL, un sujeto con mutaciones que activan PCSK9, un sujeto con hipercolesterolemia familiar heterozigótica, un sujeto con hipercolesterolemia primaria que no es controlado con estatina, un sujeto en riesgo de desarrollar hipercolesterolemia, un sujeto con hipercolesterolemia, un sujeto con hiperlipidemia, un sujeto con dislipidemia, un sujeto con aterosclerosis o un sujeto con enfermedades cardiovasculares. Muy preferiblemente, el sujeto que lo necesita es un sujeto humano.

En algunas realizaciones del primer y otros aspectos de la invención, el inhibidor de HMG-CoA reductasa se administra tres veces al día, dos veces al día, o una vez al día. En

algunas realizaciones del primer y otros aspectos de la presente invención, el inhibidor de HMG-CoA reductasa se administra todos los días, en días alternos, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, o cada seis días . En algunas realizaciones del primer y otros aspectos de la presente invención, el inhibidor de HMG-CoA reductasa se administra cada semana, en semanas alternas, cada tres semanas, o cada cuatro semanas. En algunas realizaciones del primer y otros aspectos de la presente invención, el inhibidor de HMG-CoA reductasa se administra por la mañana, por la tarde o por la noche. En realizaciones preferidas, el inhibidor de HMG-CoA reductasa se administra una vez al día, preferiblemente oralmente, preferiblemente por la noche.

Preferiblemente, el inhibidor de HMG-CoA reductasa es una estatina. Más preferiblemente, la estatina es seleccionada del grupo que consiste en cerivastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, y pravastatina.

En realizaciones más preferidas del primer y los otros aspectos de la presente invención, la estatina es

- cerivastatina en una cantidad de entre 0,05 mg y 2 mg, preferiblemente de 0,2 mg, 0,4 mg, o 0,8 mg;
- atorvastatina en una cantidad de entre 2 mg y 100 mg, preferiblemente de 10 mg, 20 mg, 40 mg, u 80 mg;
- simvastatina en una cantidad de entre 2 mg y 100 mg, de 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, u 80 mg;
- pitavastatina en una cantidad de entre 0,2 mg y 100 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, o 20 mg;
- rosuvastatin en una cantidad de entre 2 mg y 100 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 5 mg, 10 mg, 20 mg, o 40 mg;
- fluvastatin en una cantidad de entre 2 mg y 100 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 20 mg, 40 mg, u 80 mg;
- lovastatina en una cantidad de entre 2 mg y 100 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 10 mg, 20 mg, 40 mg, u 80 mg; o
- pravastatina en una cantidad de entre 2 mg y 100 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 10 mg, 20 mg, 40 mg, u 80 mg.

En realizaciones preferidas del primer y los otros aspectos de la presente invención, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran al sujeto en semanas alternas, cada cuatro semanas o una vez al mes. Se prefiere la administración cada cuatro semanas o la administración una vez al mes (esto es una vez por mes natural, p. ej. cada primer, segundo etc. día del mes o cada primer, segundo, tercer Lunes, Martes etc. cada mes, en contraste con la administración cada cuatro semanas) en vista de la conformidad del paciente. La administración en semanas alternas se prefiere en vista de una muy baja variación de los niveles de colesterol en sangre. Otros calendarios adecuados para la administración del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo incluyen sin limitación una administración una vez al día, en días alternos, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis dias, cada semana, cada tres semanas, cada cinco semanas, cada seis semanas, cada ocho semanas, cada diez semanas, y cada doce semanas.

En realizaciones preferidas del primer y los otros aspectos de la presente invención, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran en una cantidad de dosificación que oscila p. ej. de alrededor de 40 mg a alrededor de 500 mg, de alrededor de 50 mg a alrededor de 500 mg, de alrededor de 50 mg a 300 mg o de alrededor de 100 mg a 200 mg. En realizaciones más preferidas, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran en una cantidad de dosificación de alrededor de 50 mg, de alrededor de 100 mg, de alrededor de 150 mg, de alrededor de 200 mg, de alrededor de 250 mg, de alrededor de 300 mg, de alrededor de mg, de alrededor de 350, de larededor de 400 mg, de alrededor de 450 mg, o alrededor de 500 mg. Las dosis de alrededor de 50 a alrededor de 200 mg, p. ej. de alrededor de 50 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg o de alrededor de 200 mg son especialmente adecuadas para el régimen de dosificación bisemanal (esto es la aplicación en semanas alternas), las dosis de alrededor de 150 mg a alrededor de 400 mg, p. ej. alrededor de 150 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 300 mg alrededor de 350 mg o de alrededor de 400 mg son especialmente adecuadas para un régimen de administración con intervalos más largos, p. ej. una administración cada tres o cuatro semanas o una vez al mes.

Los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno de los mismos que se pueden utilizar para poner en práctica el primer y los otros aspectos de la presente invención se describen en la sección "*Anticuerpos Preferidos para Poner en Práctica la Presente Invención*".

En un segundo aspecto la presente invención se refiere a un anticuerpo o un fragmento

de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto,

donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran en una cantidad de dosificación que oscila de 5 mg a 500 mg,

donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran adicionalmente combinados con un inhibidor de HMG-CoA reductasa a una cantidad de dosificación que oscila de 0,05 mg a 100 mg.

En realizaciones preferidas del segundo y los otros aspectos de la presente invención, la enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto es aliviada, mejorada, inhibida o evitada con un antagonista de PCSK9.

En realizaciones preferidas adicionales del segundo y los otros aspectos de la presente invención, la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en: niveles elevados de colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL), hipercolesterolemia, particularmente hipercolesterolemia no controlada por estatinas, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares, particularmente hipercolesterolemia primaria tal como hipercolesterolemia primaria familiar o hipercolesterolemia no familiar primaria.

En realizaciones preferidas del segundo y los otros aspectos de la presente invención, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran a un sujeto indicado para la aféresis de LDL, un sujeto con mutaciones que activan PCSK9, un sujeto con hipercolesterolemia familiar heterozigótica, un sujeto con hipercolesterolemia primaria, un sujeto con hipercolesterolemia primaria que no está controlado con estatina, un sujeto en riesgo de desarrollar hipercolesterolemia, un sujeto con hipercolesterolemia, un sujeto con hiperlipidemia, un sujeto con dislipidemia, un sujeto con aterosclerosis o un sujeto con enfermedades cardiovasculares. Muy preferiblemente, el sujeto es un sujeto humano.

En algunas realizaciones del segundo y los otros aspectos de la presente invención, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran combinados con un inhibidor de HMG-CoA reductasa, que se va a administrar tres veces al día, dos veces al día, o una vez al día. En algunas realizaciones del segundo y otros aspectos de la presente invención, el inhibidor de HMG-CoA reductasa se administra todos los días, en días alternos, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, o cada seis días. En algunas realizaciones del segundo y otros aspectos de la presente invención, el inhibidor de HMG-CoA reductasa se

administra cada semana, en semanas alternas, cada tres semanas, o cada cuatro semanas. En algunas realizaciones del segundo y los otros aspectos de la presente invención, el inhibidor de HMG-CoA reductasa se administra por la mañana, por la tarde o por la noche. En realizaciones preferidas, el inhibidor de HMG-CoA reductasa se va a administrar una vez al día, preferiblemente oralmente, preferiblemente por la noche.

En realizaciones preferidas del séptimo y los otros aspectos de la presente invención, el inhibidor de HMG-CoA reductasa es una estatina. Más preferiblemente, la estatina es seleccionada del grupo que consiste en cerivastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, y pravastatina.

En realizaciones más preferidas del séptimo y los otros aspectos de la presente invención, la estatina es

- cerivastatina que se va a administrar a una dosificación diaria de entre 0,05 mg y 2 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 0,2 mg, 0,4 mg, o 0,8 mg;
- atorvastatina que se va a administrar a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 10 mg, 20 mg, 40 mg, u 80 mg;
- simvastatina que se va a administrar a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, u 80 mg;
- pitavastatina que se va a administrar a una dosificación diaria de entre 0,2 mg y 100 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, o 20 mg;
- rosuvastatin que se va a administrar a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 5 mg, 10 mg, 20 mg, o 40 mg;
- fluvastatin que se va a administrar a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 20 mg, 40 mg, u 80 mg;
- lovastatina que se va a administrar a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 10 mg, 20 mg, 40 mg, u 80 mg; o
- pravastatina que se va a administrar a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 10 mg, 20 mg, 40 mg, u 80 mg.

En realizaciones preferidas adicionales del segundo y los otros aspectos de la presente invención, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran al sujeto en semanas alternas, cada cuatro semanas o una vez al mes. La administración cada cuatro

semanas o la administración una vez al mes se prefieren en vista de la conformidad del paciente. La administración en semanas alternas se prefiere en vista de una variación muy baja de los niveles de colesterol en sangre. Otros calendarios adecuados para la administración del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo incluyen sin limitación una administración una vez al día, en días alternos, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis dias, cada semana, cada tres semanas, cada cinco semanas, cada seis semanas, cada ocho semanas, cada diez semanas, y cada doce semanas.

En realizaciones preferidas del segundo y los otros aspectos de la presente invención, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran en una cantidad de dosificación que oscila de alrededor de 40 mg a alrededor de 500 mg o de alrededor de 50 mg a alrededor de 500 mg o de alrededor de 50 mg a alrededor de 400 mg o de alrededor de 50 mg a alrededor de 300 mg, o de alrededor de 100 mg a alrededor de 300 mg o de alrededor de 100 mg a alrededor de 200 mg. En realizaciones más preferidas, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran en una cantidad de dosificación de alrededor de 50 mg, de alrededor de 100 mg, de alrededor de 150 mg, de alrededor de 200 mg, de alrededor de 250 mg, de alrededor de 300 mg, de alrededor de 350 mg, o de alrededor de 400 mg.

En realizaciones preferidas del segundo y los otros aspectos de la presente invención el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran en una cantidad de dosificación (esto es un régimen de dosificación) que oscila de alrededor de 50 mg a alrededor de 200 mg en semanas alternas (C2S), preferiblemente alrededor de 50 mg C2S, alrededor de 100 mg C2S, alrededor de 150 mg C2S, alrededor de 200 mg C2S, alrededor de 250 mg C2S o de alrededor de 300 mg C2S, siendo incluso más preferido alrededor de 50 mg C2S, alrededor de 100 mg C2S, alrededor de 150 mg C2S, alrededor de 200 mg C2S. De acuerdo con una realización especialmente ventajosa del segundo y los otros aspectos de la presente invención de la presente invención el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran en una cantidad de dosificación (esto es un régimen de dosificación) C2S de alrededor de 50 mg a alrededor de 200 mg de alrededor de 100 mg a alrededor de 180 mg, de alrededor de 130 mg a alrededor de 170 mg, de alrededor de 140 a alrededor de 160 mg o alrededor de 90, alrededor de 100, alrededor de 110, alrededor de 120, alrededor de 130, alrededor de 140, alrededor de 145, alrededor de 150, alrededor de 155, alrededor de 160, alrededor de 170, alrededor de 180, alrededor de 190 o de alrededor de 200 mg C2S, perteneciendo los regímenes de dosificación de alrededor de 145 mg a alrededor de 155 mg

C2S y particularmente alrededor de 150 mg C2S a las realizaciones particularmente preferidas.

En otras realizaciones preferidas del segundo y los otros aspectos de la presente invención, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran en una cantidad de dosificación que oscila de alrededor de 100 mg a alrededor de 400 mg cada cuatro semanas (C4S), preferiblemente alrededor de 100 mg C4S, alrededor de 150 mg C4S, alrededor de 200 mg C4S, alrededor de 250 mg C4S, alrededor de 300 mg C4S, alrededor de 350 mg C4S o alrededor de 400 mg C4S, perteneciendo las cantidades de dosificación de alrededor de 190 a alrededor de 310 C4S, de alrededor de 200 a alrededor de 300 mg C4S, de alrededor de 190 a alrededor de 210 C4S, de alrededor de 195 a alrededor de 205 C4S, de alrededor de 290 a alrededor de 310 C4S, de alrededor de 295 a alrededor de 305 C4S, alrededor de 200 mg C4S o alrededor de 300 mg C4S a las realizaciones particularmente preferidas. Estas cantidades de dosificación indicadas para la administración C4S también son adecuadas para la administración una vez al mes.

Los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de los mismos que se pueden utilizar para poner en práctica el segundo y otros aspectos de la presente invención de la presente invención se describen en la sección, "*Anticuerpos Preferidos para Poner en Práctica la Presente Invención*".

En un tercer aspecto la presente invención se refiere a un artículo manufacturado que comprende: (a) un material de envasado; (b) un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9; y (c) una etiqueta o prospecto contenido en el material de envasado que indica que los pacientes que recibieron tratamiento con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se pueden tratar de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares.

En un cuarto aspecto la presente invención se refiere a un artículo manufacturado que comprende: (a) un material de envasado; (b) un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9; y (c) una etiqueta o prospecto contenido en el material de envasado que indica el tratamiento de los pacientes con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo junto con la aplicación de un inhibidor de HMG CoA tal como una estatina.

En un quinto aspecto la presente invención se refiere a un artículo manufacturado que

comprende: (a) un material de envasado; (b) un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9; y (c) una etiqueta o prospecto indicando que el tratamiento de pacientes con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo junto con un inhibidor de HMG-CoA tal como una estatina está contraindicado para pacientes que pertenecen a uno o más de los siguientes grupos: (i) fumadores; (ii) personas que tienen 70 años de edad o más; (iii) personas que padecen hipertensión; (iv) mujeres que están embarazadas; (v) mujeres que están intentando quedarse embarazadas; (vi) mujeres que están lactando; (vii) personas que tienen o han tenido una enfermedad que afecta al hígado; (viii) personas que tenían pruebas anómalas inexplicables de la función del hígado; (ix) personas que beben cantidades excesivas del alcohol; (x) personas que tienen problemas de riñón; (xi) personas que padecen hipotiroidismo; (xii) personas que padecen trastornos musculares; (xiii) personas que se han encontrado con problemas musculares previos durante el tratamiento con medicamentos para reducir el nivel de lípidos; (xiv) personas que tienen graves problemas con su respiración; (xv) personas que toman uno más de los siguientes medicamentos: medicamentos que alteran el modo en el que trabajan los sistemas inmunitarios (p. ej. ciclosporina o antihistaminas), antibióticos o medicamentos antifúngicos (p. ej. eritromicina, claritromicina, cetoconazol, itraconazol, rifampicina, ácido fusídico), medicamentos que regulan los niveles de lípidos (p. ej. gemfibrozil, colestipol), bloqueadores de los canales del calcio (p. ej. verapamilo, diltiazem), medicamentos que regulan el ritmo cardíaco (digoxina, amiodarona), inhibidores de proteasa utilizados en el tratamiento del VIH (p. ej. nelfinavir), warfarina, contraceptivos orales, antiácidos o hierba de San Juán; o (xvi) personas que beben más de 0,1 L de zumo de pomelo al día o que comen más de medio pomelo al día ; (xvii) personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) de más de 40; (xviii) personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) de menos de 18; (xix) personas que padecen diabetes de tipo 1 o diabetes de tipo 2; (xx) personas positivas para la hepatitis B o la hepatitis C; (xxi) personas que tienen una sensibilidad conocida a agentes terapéuticos con anticuerpos monoclonales; (xxii) personas que tienen una concentración de neutrófilos de menos de 1.500/mm^3; (xxiii) personas que tienen una concentración de plaquetas de menos de 100.000/mm^3; (xxiv) hombres que tienen una concentración de creatinina en suero más alta que 1,5 x ULN (límite superior del normal); (xxv) mujeres que tienen una concentración de creatinina en suero más alta que 1,4 x ULN (límite superior del normal); (xxvi) personas que tienen un nivel de alanina transaminasa (ALT) o un nivel de aspartato transaminasa (AST) mayor que 2 x ULN; o (xxvii) personas que tienen un nivel de CPK mayor que 3 x ULN.

En realizaciones preferidas del tercer, cuarto y quinto aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno como se especifica más abajo en la sección "*Anticuerpos Preferidos para Poner en Práctica la Presente Invención*".

La etiqueta o prospecto de acuerdo con los diferentes aspectos y realizaciones de la invención, particularmente con respecto a los diferentes artículos manufacturados de la invención, pueden ser cualquier clase de portador de datos adecuada para disponerla en el interior del envase o recipiente o en el exterior del envase o recipiente. Preferiblemente, el portador de datos (esto es, una etiqueta o chip, código de barras o folleto o etiqueta que comprende un código de barras etc.) comprende información tal como

(i) composición, formulación, concentración y cantidad total, identidad del ingrediente o los ingredientes activos contenidos en el artículo manufacturado, esto es del anticuerpo o fragmentos de antígeno, inhibidor de HMG-CoA reductasa, composición farmacéutica, forma de dosificación unitaria o formulación de la presente invención

(ii) número y composición de la forma de dosificación unitaria contenida en el artículo manufacturado

(iii) indicaciones, contra-indicaciones del anticuerpo o fragmentos de antígeno, composición farmacéutica, forma de dosificación unitaria o formulación de la presente invención

(iv) (ii) sujetos/pacientes o poblaciones de sujetos/pacientes indicados o contraindicados para el tratamiento con el anticuerpo o fragmentos de antígeno, composición farmacéutica, forma de dosificación unitaria o formulación de la presente invención

(v) instrucciones para su uso, regímenes de dosificación y/o regímenes de administración

(vi) información de la calidad tal como información sobre el número de partida/lote del anticuerpo o fragmentos de antígeno, composición farmacéutica, forma de dosificación unitaria o formulación de la presente invención, el sitio de fabricación o ensamblaje o la fecha de vencimiento o caducidad,

(vii) información relativa al correcto almacenamiento o manipulación del artículo

manufacturado, del dispositivo de aplicación, o del anticuerpo o fragmentos de antígeno, composición farmacéutica, forma de dosificación unitaria o formulación de la presente invención,

(iv) información relativa a la composición de los tampones, diluyentes, reactivos, excipientes, portadores, formulaciones del anticuerpo o fragmentos de antígeno, composición farmacéutica, forma de dosificación unitaria o formulación de la presente invención,

(vi) un aviso acerca de posibles consecuencias cuando se aplique una dosificación o un régimen de administración inadecuado y/o se utilice en indicaciones contraindicadas de poblaciones de pacientes.

En realizaciones preferidas del tercer, cuarto y quinto aspectos, la etiqueta o prospecto contiene la referencia a un método de tratamiento o uso médico de acuerdo con el primer o segundo aspectos y las realizaciones del primer o segundo aspectos como se describe en la presente memoria.

Una realización preferida adicional de la presente invención combina las características del tercer aspecto y del cuarto aspecto descritos en la presente memoria.

Una realización preferida adicional de la presente invención combina las características del tercer aspecto y del quinto aspecto descritos en la presente memoria.

Una realización preferida adicional de la presente invención combina las características del cuarto aspecto y del quinto aspecto descritos en la presente memoria.

Una realización preferida adicional de la presente invención combina las características del tercer aspecto, del cuarto aspecto y del quinto aspecto descritos en la presente memoria.

En un sexto aspecto la presente invención se refiere a un método para someter a ensayo la eficacia de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares o cualquier otra afección o enfermedad de acuerdo con el primer o segundo aspectos de la presente invención, comprendiendo dicho método:

tratar una población de pacientes seleccionada con dicho anticuerpo o fragmento de

unión al antígeno del mismo, donde cada paciente de dicha población tiene un nivel de colesterol LDL (C-LDL) de más de 100 mg/dL; y

determinar la eficacia de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo determinando el nivel de C-LDL en la población de pacientes antes y después de la administración de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, donde una reducción del nivel de C-LDL de al menos 25% con respecto a un nivel de predosificación en al menos 75% de la población de pacientes indica que dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo son eficaces para el tratamiento de dicha enfermedad o afección en dicha población de pacientes.

En un séptimo aspecto la presente invención se refiere a un método para someter a ensayo la eficacia de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares o cualquier otra afección o enfermedad de acuerdo con el primer o segundo aspectos de la presente invención, comprendiendo dicho método:

determinar la eficacia de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que han sido utilizados para el tratamiento de una población de pacientes seleccionada con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, donde cada paciente de dicha población tiene un nivel de colesterol LDL (C-LDL) de más de 100 mg/dL determinando el nivel de C-LDL en la población de pacientes antes y después de la administración de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, donde una reducción del nivel de C-LDL de al menos 25% con respecto a un nivel de predosificación en al menos 75% de la población de pacientes indica que dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo son eficaces para el tratamiento de dicha enfermedad o afección en dicha población de pacientes.

En realizaciones preferidas del sexto y séptimo aspectos, cada paciente de dicha población ha recibido un tratamiento de reducción de lípidos mediante la administración de un inhibidor de HMG-CoA tal como una estatina durante al menos 6 semanas antes del tratamiento con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo.

En realizaciones preferidas del sexto y séptimo aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno como se especifica más

abajo en la sección "*Anticuerpos Preferidos para Poner en Práctica la Presente Invención*".

En realizaciones preferidas del sexto y séptimo aspectos, la población de pacientes seleccionada se trata con un método de tratamiento de acuerdo con el primer aspecto y las realizaciones del primer o segundo aspectos como se describe en la presente memoria.

En un octavo aspecto la presente invención se refiere a un envase que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 y una etiqueta, comprendiendo dicha etiqueta un comunicado impreso que informa al paciente de que el tratamiento del anticuerpo junto con un inhibidor de HMG-CoA reductasa tal como una estatina está indicado en una o más de las indicaciones seleccionadas del grupo que consiste en hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares o cualquier otra afección o enfermedad de acuerdo con el primer o segundo aspectos de la presente invención. Los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno de los mismos que se pueden utilizar para poner en práctica el octavo aspecto de la presente invención se describen en la sección "*Anticuerpos Preferidos para Poner en Práctica la Presente Invención*".

En un noveno aspecto la presente invención se refiere a un envase que comprende un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 y una etiqueta que comprende un comunicado impreso que informa al paciente de que el tratamiento del anticuerpo junto una estatina está contraindicado para pacientes que pertenecen a uno o más de los siguientes grupos: (i) fumadores; (ii) personas que tienen 70 años de edad o más; (iii) personas que padecen hipertensión; (iv) mujeres que están embarazadas; (v) mujeres que están intentando quedarse embarazadas; (vi) mujeres que están lactando; (vii) personas que tienen o han tenido una enfermedad que afecta al hígado; (viii) personas que tenían pruebas anómalas inexplicables de la función del hígado; (ix) personas que beben cantidades excesivas del alcohol; (x) personas que tienen problemas de riñón; (xi) personas que padecen hipotiroidismo; (xii) personas que padecen trastornos musculares; (xiii) personas que se han encontrado con problemas musculares previos durante el tratamiento con medicamentos para reducir el nivel de lípidos; (xiv) personas que tienen graves problemas con su respiración; (xv) personas que toman uno más de los siguientes medicamentos: medicamentos que alteran el modo en el que trabajan los sistemas inmunitarios (p. ej. ciclosporina o antihistaminas), antibióticos o medicamentos antifúngicos (p. ej. eritromicina, claritromicina, cetoconazol, itraconazol, rifampicina, ácido fusídico), medicamentos que regulan los niveles de lípidos (p. ej. gemfibrozil, colestipol), bloqueadores

de los canales del calcio (p. ej. verapamilo, diltiazem), medicamentos que regulan el ritmo cardíaco (digoxina, amiodarona), inhibidores de proteasa utilizados en el tratamiento del VIH (p. ej. nelfinavir), warfarina, contraceptivos orales, antiácidos o hierba de San Juán; o (xvi) personas que beben más de 0,1 L de zumo de pomelo al día o que comen más de medio pomelo al día ; (xvii) personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) de más de 40; (xviii) personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) de menos de 18; (xix) personas que padecen diabetes de tipo 1 o diabetes de tipo 2; (xx) personas positivas para la hepatitis B o la hepatitis C; (xxi) personas que tienen una sensibilidad conocida a agentes terapéuticos con anticuerpos monoclonales; (xxii) personas que tienen una concentración de neutrófilos de menos de 1.500/mm^3; (xxiii) personas que tienen una concentración de plaquetas de menos de 100.000/mm^3; (xxiv) hombres que tienen una concentración de creatinina en suero más alta que 1,5 x ULN (límite superior del normal); (xxv) mujeres que tienen una concentración de creatinina en suero más alta que 1,4 x ULN (límite superior del normal); (xxvi) personas que tienen un nivel de alanina transaminasa (ALT) o un nivel de aspartato transaminasa (AST) mayor que 2 x ULN; o (xxvii) personas que tienen un nivel de CPK mayor que 3 x ULN. Los anticuerpos y los fragmentos de unión al antígeno de los mismos que se pueden utilizar para poner en práctica el noveno aspecto de la presente invención se describen en la sección "*Anticuerpos Preferidos para Poner en Práctica la Presente Invención*".

Una realización adicionalmente preferida de la presente invención combina las características del octavo aspecto y el noveno aspecto descritos en la presente memoria.

En un décimo aspecto la presente invención se refiere a un método para regular el nivel de LDL en sangre que comprende:

administrar una cantidad terapéutica de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana) a un sujeto que lo necesite, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran en una cantidad de dosificación que oscila de 5 mg a 500 mg, y

administrar una cantidad terapéutica de un inhibidor de HMG-CoA reductasa a dicho sujeto, donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se administra preferiblemente en una cantidad de dosificación que oscila de 0,05 mg a 100 mg.

En un undécimo aspecto la presente invención se refiere a un método para prevenir los efectos de un nivel de LDL en sangre (persistentemente) aumentado que comprende:

administrar una cantidad terapéutica de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana) a un sujeto que lo necesite, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran en una cantidad de dosificación que oscila de 5 mg a 500 mg, y

administrar una cantidad terapéutica de un inhibidor de HMG-CoA reductasa a dicho sujeto, donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se administra preferiblemente en una cantidad de dosificación que oscila de 0,05 mg a 100 mg.

En realizaciones preferidas del décimo y undécimo aspectos, la enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto es aliviada, mejorada, inhibida o evitada con un antagonista de PCSK9. En realizaciones preferidas adicionales del décimo y undécimo aspectos, la enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto se selecciona del grupo que consiste en: niveles de colesterol elevados, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares o cualquier otra afección o enfermedad de acuerdo con el primer o segundo aspectos de la presente invención.

En realizaciones preferidas del décimo y undécimo aspectos, el sujeto que lo necesita es un sujeto indicado para la aféresis de LDL, un sujeto con mutaciones que activan PCSK9, un sujeto con hipercolesterolemia familiar heterozigótica, un sujeto con hipercolesterolemia primaria que no es controlado con estatinas, un sujeto en riesgo de desarrollar hipercolesterolemia, un sujeto con hipercolesterolemia, un sujeto con hiperlipidemia, un sujeto con dislipidemia, un sujeto con aterosclerosis o un sujeto con enfermedades cardiovasculares o cualquiera de los sujetos descritos en el primer o segundo aspectos de la presente invención. Muy preferiblemente, el sujeto que lo necesita es un sujeto humano.

En algunas realizaciones del décimo y undécimo aspectos, el inhibidor de HMG-CoA reductasa se administra tres veces al día, dos veces al día, o una vez al día. En algunas realizaciones el inhibidor de HMG-CoA reductasa se administra todos los días, en días alternos, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, o cada seis días. En algunas realizaciones el inhibidor de HMG-CoA reductasa se administra cada semana, en semanas alternas, cada tres semanas, cada cuatro semanas, o cada mes. En algunas realizaciones, el inhibidor de HMG-CoA reductasa se administra por la mañana, por la tarde o por la noche. En realizaciones preferidas, el inhibidor de HMG-CoA reductasa se administra una vez al día,

preferiblemente oralmente, preferiblemente por la noche. Los regímenes de administración adecuados adicionales se describen en el primer o segundo aspectos.

Preferiblemente, el inhibidor de HMG-CoA reductasa es una estatina. Más preferiblemente, la estatina es seleccionada del grupo que consiste en cerivastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, y pravastatina.

En realizaciones más preferidas del décimo y undécimo aspectos, la estatina es

- cerivastatina en una cantidad de entre 0,05 mg y 2 mg, preferiblemente de 0,2 mg, 0,4 mg, o 0,8 mg;
- atorvastatina en una cantidad de entre 2 mg y 100 mg, preferiblemente de 10 mg, 20 mg, 40 mg, u 80 mg;
- simvastatina en una cantidad de entre 2 mg y 100 mg, de 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, u 80 mg;
- pitavastatina en una cantidad de entre 0,2 mg y 100 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, o 20 mg;
- rosuvastatin en una cantidad de entre 2 mg y 100 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 5 mg, 10 mg, 20 mg, o 40 mg;
- fluvastatin en una cantidad de entre 2 mg y 100 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 20 mg, 40 mg, u 80 mg;
- lovastatina en una cantidad de entre 2 mg y 100 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 10 mg, 20 mg, 40 mg, u 80 mg; o
- pravastatina en una cantidad de entre 2 mg y 100 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 10 mg, 20 mg, 40 mg, u 80 mg.

En realizaciones preferidas del decimo y undécimo aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran al sujeto en semanas alternas, cada cuatro semanas o una vez al mes. Se prefiere la administración cada cuatro semanas o la administración una vez al mes en vista de la conformidad del paciente. La administración en semanas alternas se prefiere en vista de una muy baja variación de los niveles de colesterol en sangre. Otros calendarios adecuados para la administración del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo incluyen sin limitación una administración una vez al día, en días

alternos, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, cada seis dias, cada semana, cada tres semanas, cada cinco semanas, cada seis semanas, cada ocho semanas, cada diez semanas, y cada doce semanas.

En realizaciones preferidas del décimo y undécimo aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran en una cantidad de dosificación que oscila de 50 mg a 300 mg, por ejemplo de 100 mg a 200 mg. En realizaciones más preferidas, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran en una cantidad de dosificación de alrededor de 50 mg, de alrededor de 100 mg, de alrededor de 150 mg, de alrededor de 200 mg, o de alrededor de 300 mg. Los regímenes de dosificación adecuados y preferidos adicionalmente se describen en el primer o el segundo aspectos.

Los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno de los mismos que se pueden utilizar para poner en práctica el décimo y undécimo aspectos de la presente invención se describen en la sección "*Anticuerpos Preferidos para Poner en Práctica la Presente Invención*".

En un duodécimo aspecto la presente invención se refiere a un método para determinar si un compuesto farmacéutico es utilizable para aliviar, mejorar, inhibir o prevenir una enfermedad o afección en la que la actividad o expresión de PCSK9 tiene un impacto que comprende: (a) administrar a un sujeto un compuesto que se une específicamente a PCSK9, preferiblemente un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a PCSK9, y (b) determinar qué fracción de PCSK9 en sangre se ancla a al compuesto de (a).

Típicamente, los compuestos que se unen específicamente de 10% a 100% (preferiblemente de 20% a 100%, más preferiblemente de 30% a 100%, más preferiblemente de 40% a 100%, más preferiblemente de 50% a 100%) de la PCSK9 presente en sangre cuando se utilizan en cantidades estequiométricas, serán utilizables para aliviar, mejorar, inhibir o prevenir una enfermedad o afección en la que la actividad o expresión de PCSK9 tiene un impacto.

Preferiblemente, la enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 tiene un impacto se selecciona del grupo que consiste en: niveles de C-LDL elevados, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares o cualquiera de las otras enfermedades descritas en el primero segundo aspectos.

Los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno de los mismos que se pueden utilizar para poner en práctica el duodécimo aspecto de la presente invención se describen en la sección "Anticuerpos Preferidos para Poner en Práctica la presente invención".

En un decimotercer aspecto la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto, que comprende

administrar una cantidad terapéutica de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana) a un sujeto que lo necesite,

donde el sujeto que lo necesita entra en uno o más de los siguientes grupos de sujetos: (i) sujetos que tienen un nivel de colesterol LDL (C-LDL) en suero de al menos 100 mg/dL, preferiblemente de al menos 130 mg/dL, más preferiblemente de al menos 160 mg/dL, incluso más preferiblemente de al menos 200 mg/dL; (ii) sujetos que tienen un nivel de C-HDL en suero de menos de 40 mg/dL; (iii) sujetos que tienen un nivel de colesterol en suero de al menos 200 mg/dL, preferiblemente de al menos 240 mg/dL; (iv) sujetos que tienen un nivel de triacilglicerol en suero de al menos 150 mg/dL, p. ej. al menos 200 mg/dL o al menos 500 mg/dL, donde dicho nivel de triacilglicerol se determina después de ayunar durante al menos 8 horas; (v) sujetos que tienen al menos 35 años de edad, p. ej. al menos 40 años de edad, al menos 45 años de edad, al menos 50 años de edad, al menos 55 años de edad, al menos 60 años de edad, al menos 65 años de edad, o al menos 75 años de edad; (vi) sujetos de menos de 75 años, p. ej. más joven de 70 años, más joven de 65 años, más joven de 60 años, más joven de 55 años, más joven de 50 años, más joven de 45 años, o más joven de 40 años; (vii) sujetos que tienen un IMC de 25 o más (p. ej. 26 o más, 27 o más, 28 o más, 29 o más, 30 o más, 31 o más, 32 o más, 33 o más, 34 o más, 35 o más, 36 o más, 37 o más, 38 o más, o 39 o más); (viii) sujetos masculinos; (ix) sujetos femeninos; (x) sujetos en los que la administración de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo conducen a una reducción del nivel de C-LDL en suero de al menos 30 mg/dL, preferiblemente de al menos 40 mg/dL, más preferiblemente de al menos 50 mg/dL, más preferiblemente de al menos 60 mg/dL, más preferiblemente de al menos 70 mg/dL, con respecto al nivel de predosificación; o (xi) sujetos en los que la administración de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo conducen a una reducción del nivel de C-LDL en suero de al menos 20%, preferiblemente de al menos 30%, más preferiblemente de al menos 40%, más preferiblemente de al menos 50%, más preferiblemente de al menos 60%, con respecto al

nivel de predosificación.

En un decimocuarto aspecto la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto que comprende

administrar una cantidad terapéutica de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana) a un sujeto que lo necesite,

donde el sujeto que lo necesita no entra en uno o más de los siguientes grupos de sujetos: (i) fumadores; (ii) personas que tienen 70 años de edad o más; (iii) personas que padecen hipertensión; (iv) mujeres que están embarazadas; (v) mujeres que están intentando quedarse embarazadas; (vi) mujeres que están lactando; (vii) personas que tienen o han tenido una enfermedad que afecta al hígado; (viii) personas que tenían pruebas anómalas inexplicables de la función del hígado; (ix) personas que beben cantidades excesivas del alcohol; (x) personas que tienen problemas de riñón; (xi) personas que padecen hipotiroidismo; (xii) personas que padecen trastornos musculares; (xiii) personas que se han encontrado con problemas musculares previos durante el tratamiento con medicamentos para reducir el nivel de lípidos; (xiv) personas que tienen graves problemas con su respiración; (xv) personas que toman uno más de los siguientes medicamentos: medicamentos que alteran el modo en el que trabajan los sistemas inmunitarios (p. ej. ciclosporina o antihistaminas), antibióticos o medicamentos antifúngicos (p. ej. eritromicina, claritromicina, cetoconazol, itraconazol, rifampicina, ácido fusídico), medicamentos que regulan los niveles de lípidos (p. ej. gemfibrozil, colestipol), bloqueadores de los canales del calcio (p. ej. verapamilo, diltiazem), medicamentos que regulan el ritmo cardíaco (digoxina, amiodarona), inhibidores de proteasa utilizados en el tratamiento del VIH (p. ej. nelfinavir), warfarina, contraceptivos orales, antiácidos o hierba de San Juán; o (xvi) personas que beben más de 0,1 L de zumo de pomelo al día o que comen más de medio pomelo al día; (xvii) personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) de más de 40; (xviii) personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) de menos de 18; (xix) personas que padecen diabetes de tipo 1 o diabetes de tipo 2; (xx) personas positivas para la hepatitis B o la hepatitis C; (xxi) personas que tienen una sensibilidad conocida a agentes terapéuticos con anticuerpos monoclonales; (xxii) personas que tienen una concentración de neutrófilos de menos de 1.500/mm^3; (xxiii) personas que tienen una concentración de plaquetas de menos de 100.000/mm^3; (xxiv) hombres que tienen una concentración de creatinina en suero más alta que 1,5 x ULN (límite superior del normal);

(xxv) mujeres que tienen una concentración de creatinina en suero más alta que 1.4 x ULN (límite superior del normal); (xxvi) personas que tienen un nivel de alanina transaminasa (ALT) o un nivel de aspartato transaminasa (AST) mayor que 2 x ULN; o (xxvii) personas que tienen un nivel de CPK mayor que 3 x ULN.

En realizaciones preferidas del decimotercer y decimocuarto aspectos, la enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto es aliviada, mejorada, inhibida o evitada con un antagonista de PCSK9.

En realizaciones preferidas del decimotercer y el decimocuarto aspectos, la enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto se selecciona del grupo que consiste en: niveles de C-LDL elevados, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares o cualquiera de las otras enfermedades o afecciones descritas en los otros aspectos de la presente invención, tal como el primer o segundo aspectos.

En realizaciones preferidas del decimotercer y el decimocuarto aspectos, el sujeto que lo necesita es un sujeto indicado para la aféresis de LDL, un sujeto con mutaciones que activan PCSK9, un sujeto con hipercolesterolemia familiar heterozigótica, un sujeto con hipercolesterolemia primaria, p. ej. un sujeto con hipercolesterolemia familiar primaria o no familiar primaria, un sujeto con hipercolesterolemia tal como hipercolesterolemia primaria que no es controlado por estatinas, un sujeto en riesgo de desarrollar hipercolesterolemia, un sujeto con hipercolesterolemia, un sujeto con hiperlipidemia, un sujeto con dislipidemia, un sujeto con aterosclerosis o un sujeto con enfermedades cardiovasculares o cualquier otro de los sujetos descritos en el primer o segundo aspectos. Muy preferiblemente, el sujeto que lo necesita es un sujeto humano. Los sujetos preferidos o adecuados adicionales se describen en los otros aspectos de la presente invención.

Los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno de los mismos que se pueden utilizar para poner en práctica el decimotercer y decimocuarto aspecto de la presente invención se describen en la sección "*Anticuerpos Preferidos para Poner en Práctica la Presente Invención*".

En realizaciones preferidas del decimotercer y decimocuarto aspectos, el método comprende adicionalmente: administrar una cantidad terapéutica de un inhibidor de HMG-CoA reductasa al sujeto en una dosificación de entre 0,05 mg y 100 mg. En algunas realizaciones, el inhibidor de HMG-CoA reductasa se administra tres veces al día, dos veces

al día, o una vez al día. En algunas realizaciones, el inhibidor de HMG-CoA reductasa se administra todos los días, en días alternos, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, o cada seis días. En algunas realizaciones, el inhibidor de HMG-CoA reductasa se administra cada semana, en semanas alternas, cada tres semanas, o cada cuatro semanas. En algunas realizaciones, el inhibidor de HMG-CoA reductasa se administra por la mañana, al mediodía o por la noche. En realizaciones preferidas, the inhibidor de HMG-CoA reductasa se administra una vez al día, preferiblemente oralmente, preferiblemente por la noche. Preferiblemente, el inhibidor de HMG-CoA reductasa es una estatina. Más preferiblemente, la estatina es seleccionada del grupo que consiste en cerivastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, y pravastatina. En una realización preferida adicional del decimotercer y el decimocuarto aspectos, el método comprende administrar una cantidad terapéutica de una estatina al sujeto, donde la estatina es:

- cerivastatina administrada a una dosificación diaria de entre 0,05 mg y 2 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 0,2 mg, 0,4 mg, o 0,8 mg;
- atorvastatina administrada a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 10 mg, 20 mg, 40 mg, u 80 mg;
- simvastatina administrada a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, u 80 mg;
- pitavastatina administrada a una dosificación diaria de entre 0,2 mg y 100 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, o 20 mg;
- rosuvastatina administrada a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 5 mg, 10 mg, 20 mg, o 40 mg;
- fluvastatin administrada a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 20 mg, 40 mg, u 80 mg;
- lovastatina administrada a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 10 mg, 20 mg, 40 mg, u 80 mg; o
- pravastatina administrada a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 10 mg, 20 mg, 40 mg, u 80 mg.

Una realización preferida adicionalmente de la presente invención combina las características del decimotercer y decimocuarto aspectos como se describe en la presente memoria.

En un decimoquinto aspecto la presente invención se refiere a un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana), donde el anticuerpo está caracterizado por uno o más de los siguientes rasgos después de su administración a un sujeto, preferiblemente un mamífero humano o no humano :

13. reducción de los niveles de lipoproteína de baja densidad (C-LDL) de al menos alrededor de -25% a alrededor de -40% con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo de al menos un período de 14 días, donde la reducción sostenida es preferiblemente de al menos -25% y más preferiblemente de al menos -30% con respecto al nivel de predosificación, particularmente si se administra a una dosis de alrededor de 40 a alrededor de 60 mg, preferiblemente alrededor de 45 a alrededor de 55 mg y más preferiblemente alrededor de 50 mg en un régimen de administración bisemanal (en semanas alternas, C2S);

14. reducción de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL) de al menos alrededor de -50 % a alrededor de -65% con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo de al menos un período de 14 días, donde la reducción sostenida es preferiblemente de al menos -40% y más preferiblemente de al menos -45% con respecto al nivel de predosificación, particularmente cuando se administra a una dosis de alrededor de 100 mg C2S,

15. reducción de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL) de al menos alrededor de -60 % a al menos alrededor de -75% [p. ej. al menos alrededor de -60 %, al menos alrededor de -65%, al menos alrededor de -70 o al menos alrededor de -75%] con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo de al menos un período de 14 días, donde la reducción sostenida es preferiblemente de al menos -55% y más preferiblemente de al menos -60% con respecto al nivel de predosificación, particularmente cuando se administra a una dosis de alrededor de 150 mg C2S,

16. reducción de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL) de al menos alrededor de 40% a alrededor de 75% con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo de al menos un período de 28 días, donde la reducción sostenida es preferiblemente de al menos -35% y más preferiblemente de al menos -40% con respecto al nivel de predosificación, particularmente cuando se

administra a una dosis de alrededor de 200 mg C4S,

17. reducción de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL) de al menos alrededor de -50% a alrededor de -75% con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo al menos un período de 28 días, donde la reducción sostenida es preferiblemente de al menos -40% y más preferiblemente de al menos -45% con respecto al nivel de predosificación, particularmente cuando se administra a una dosis de alrededor de 300 mg C4S,

18. aumento de los niveles de colesterol HDL en suero de al menos 2%, al menos 2,5%, al menos, 3%, al menos 3,5%, al menos 4%, al menos 4,5%, al menos 5% o al menos 5,5% con respecto al nivel de predosificación, particularmente cuando se administra a una dosis de alrededor de 150 mg C2S,

19. reducción del colesterol total en suero de al menos alrededor de 25% a alrededor de 35% con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo de al menos un período de 24 días,

20. reducción del colesterol total en suero de al menos alrededor de 65% a alrededor de 80% con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo de al menos un período de 24 días,

21. reducción de los niveles de triglicéridos en suero de al menos alrededor de 25% a alrededor de 40% con respecto al nivel de predosificación.

22. efecto pequeño o no medible sobre la función del hígado, según se determina por medio de las mediciones de ALT y AST,

23. efecto pequeño o no medible sobre los niveles de troponina,

24. aumento de uno o más de: Niveles totales de colesterol, niveles de ApoB, niveles de C no HDL, razón de Apo-B/ApoA-1.

El anticuerpo del decimoquinto aspecto de la presente invención exhibe las propiedades anteriores preferiblemente si se administra combinado con tratamiento con un inhibidor de HMG-CoA reductasa. Las realizaciones preferidas de los inhibidores de HMG-CoA reductasa que se van a utilizar junto con el anticuerpo de la invención y la dosificación y los regímenes de dosificación de los mismos se pueden encontrar a lo largo de la memoria descriptiva, particularmente como se describe en los aspectos 1, 2, o 19.

De acuerdo con una realización preferida de los anticuerpos y fragmentos de unión al

antígeno de los mismos de la presente invención, particularmente del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de acuerdo con el decimoquinto aspecto, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo tienen una o más de las siguientes características:

(i) El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno comprenden las CDR de la cadena pesada y ligera de un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92.

(ii) El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92.

(iii) El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo compiten por unirse a hPCSK9 con un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92.

De acuerdo con otra realización preferida de los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno de los mismos de la presente invención, particularmente del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de acuerdo con el decimoquinto aspecto, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo tienen una o más de las siguientes características:

(i) superación de la resistencia a las estatinas en mamíferos, especialmente en roedores tales como el hámster

(ii) aumento de la expresión de LDLR en mamíferos, particularmente en roedores tales como el hámster

(iii) reducción del C-LDL en suero en roedores tales como el hámster

(iv) reducción sinérgica del C-LDL junto con la administración de inhibidor de HMG-CoA reductasa, particularmente en roedores tales como el hámster, donde el inhibidor de HMG-CoA reductasa es preferiblemente la atorvastatina.

Los rasgos característicos y estructurales adecuados adicionales del anticuerpo de la presente invención y particularmente del anticuerpo del decimoquinto aspecto, así como de los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno de los mismos que se pueden utilizar para poner en práctica el decimoquinto aspecto y los otros aspectos de la presente invención se describen en la sección "Anticuerpos Preferidos para Poner en Práctica la presente invención".

El anticuerpo de la presente invención, tal como el anticuerpo de acuerdo con el decimoquinto aspecto, se formula preferiblemente como un formulación aplicable farmacéuticamente como es conocido en la técnica, y específicamente como se describe en el presente documento, tal como una formulación seca para su disolución o una formulación líquida, p. ej. como se describe en el vigesimoperimer o vigesimosegundo aspectos.

En un decimosexto aspecto la presente invención se refiere a un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran a una dosis de alrededor de 50 a 500 mg.

Las realizaciones preferidas de decimosexto aspecto la presente invención se describen en el decimoquinto aspecto. Los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno de los mismos que se pueden utilizar para poner en práctica el decimosexto aspecto de la presente invención se describen en la sección "*Anticuerpos Preferidos para Poner en Práctica la Presente Invención*".

De acuerdo con otra realización preferida del decimosexto aspecto, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran en una dosis de alrededor de 50, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450 o 500 mg y preferiblemente de alrededor de 150, 200 o 300 mg.

De acuerdo con otra realización preferida del decimosexto aspecto, la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en: niveles totales de colesterol elevados, niveles de lipoproteína de baja densidad (C-LDL) elevados, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, y aterosclerosis, particularmente hipercolesterolemia primaria, hipercolesterolemia familiar, o hipercolesteremia que no está controlada por estatinas.

De acuerdo con otra realización preferida del decimosexto aspecto, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran al sujeto cada dos semanas (C2S), cada cuatro semanas (C4S) o una vez al mes.

De acuerdo con otra realización preferida del decimosexto aspecto, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo tienen una o más de las siguientes características:

(i) se utiliza en la reducción de lo niveles de lipoproteína de baja densidad (C-LDL) de al menos alrededor de -25 % a alrededor de -40% con respecto al nivel de

predosificación con una reducción sostenida a lo largo de al menos un período de 14 días, donde la reducción sostenida es preferiblemente de al menos -25% y más preferiblemente de al menos -30% con respecto al nivel de predosificación, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran preferiblemente en una dosis de alrededor de 40 mg a alrededor de 60 mg, de alrededor de 45 a alrededor de 55 mg o de alrededor de 50 mg C2S.

(ii) se utiliza en la reducción de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL) de al menos alrededor de -50 % a alrededor de -65% con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo de al menos un período de 14 días, donde la reducción sostenida es preferiblemente de al menos -40% y más preferiblemente de al menos -45% con respecto al nivel de predosificación, donde el anticuerpo o fragmento del mismo se administra preferiblemente a una dosis de alrededor de 100 mg C2S.

(iii) se utiliza en la reducción de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL) de al menos alrededor de -60 % a al menos alrededor de -75% [p. ej., al menos alrededor de -60%, al menos alrededor de -65%, al menos alrededor de -70% o al menos alrededor de -75%] con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo de al menos un período de 14 días, donde la reducción sostenida es preferiblemente de al menos -55% y más preferiblemente de al menos -60% con respecto al nivel de predosificación, donde el anticuerpo o fragmento del mismo se administran preferiblemente en una dosis de alrededor de 150 mg C2S.

(iv) se utiliza en la reducción de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL) de al menos alrededor de 40 % a alrededor de 75% con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo de un período de al menos a 28 días, donde la reducción sostenida es preferiblemente de al menos -35% y más preferiblemente de al menos -40% con respecto al nivel de predosificación, donde el anticuerpo o fragmento del mismo se administran preferiblemente en una dosis de alrededor de 200 mg C4S.

(v) se utiliza en la reducción de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL) de al menos alrededor de -50 % a alrededor de -75% con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo de un período de al menos a 28 días, donde la reducción sostenida es preferiblemente de al menos -40% y más preferiblemente de

al menos -45% con respecto al nivel de predosificación, donde el anticuerpo o fragmento del mismo se administran preferiblemente a una dosis de alrededor de 300 mg C4S.

(vi) se utiliza en el incremento de los niveles de colesterol HDL en suero de al menos 2%, al menos 2,5%, al menos, 3%, al menos 3,5%, al menos 4%, al menos 4,5%, al menos 5% o al menos 5,5% con respecto al nivel de predosificación.

(vii) se utiliza en la reducción del colesterol total en suero de al menos alrededor de 25% a alrededor de 35% con respecto al nivel de predosificación con reducción sostenida a lo largo de al menos un período de 24 días.

(viii) se utiliza en la reducción del colesterol total en suero de al menos alrededor de 65% a alrededor de 80% con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo de al menos un período de 24 días.

25. se utiliza en la reducción de los niveles de triglicéridos en suero de al menos alrededor de 25% a alrededor de 40% con respecto al nivel de predosificación.

26. tiene un efecto pequeño o no medible sobre la función del hígado, según se determina por medio de las mediciones de ALT y AST, o sobre los niveles de troponina.

27. se utiliza en el aumento de uno o más de: Niveles totales de colesterol, niveles de ApoB, niveles de C no HDL, razón de Apo-B/ApoA-1.

De acuerdo con otra realización preferida del decimosexto aspecto, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se utilizan junto con un inhibidor de HMG-CoA reductasa, donde el inhibidor de HMG-CoA reductasa se administra preferiblemente en una cantidad de dosificación en el intervalo de alrededor de 0,05 mg a alrededor de 100 mg y es preferiblemente una estatina, donde la estatina es seleccionada preferiblemente del grupo que consiste en: cerivastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina o pravastatina.

De acuerdo con otra realización preferida del decimosexto aspecto la estatina se administra de acuerdo con uno o más de los siguientes regímenes de dosificación o administración:

(i) la estatina se administra una vez al día,

(ii) la estatina se administra a una dosificación de alrededor de 0,5 a alrededor de 100 mg, alrededor de 5 a alrededor de 90 mg, de alrededor de 10, 20, 40 u 80 mg y es

preferiblemente atorvastatina.

Los regímenes de dosificación y administración adicionales del anticuerpo, el fragmento de antígeno del mismo o el inhibidor de HMG-CoA reductasa se describen en los otros aspectos de la presente invención y preferiblemente en el primer, segundo o decimonoveno aspectos.

En un decimoséptimo aspecto la presente invención se refiere a un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto,

donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran a un sujeto que entra al menos en uno de los siguientes grupos de sujetos: (i) sujetos que tienen un nivel de colesterol LDL (C-LDL) en suero de al menos 100 mg/dL, preferiblemente de al menos 130 mg/dL, más preferiblemente de al menos 160 mg/dL, incluso más preferiblemente de al menos 200 mg/dL; (ii) sujetos que tienen un nivel de C-HDL en suero de menos de 40 mg/dL; (iii) sujetos que tienen un nivel de colesterol en suero de al menos 200 mg/dL, preferiblemente de al menos 240 mg/dL; (iv) sujetos que tienen un nivel de triacilglicerol en suero de al menos 150 mg/dL, p. ej. al menos 200 mg/dL o al menos 500 mg/dL, donde dicho nivel de triacilglicerol se determina después de ayunar durante al menos 8 horas; (v) sujetos que tienen al menos 35 años de edad, p. ej. al menos 40 años de edad, al menos 45 años de edad, al menos 50 años de edad, al menos 55 años de edad, al menos 60 años de edad, al menos 65 años de edad, o al menos 75 años de edad; (vi) sujetos de menos de 75 años, p. ej. más joven de 70 años, más joven de 65 años, más joven de 60 años, más joven de 55 años, más joven de 50 años, más joven de 45 años, o más joven de 40 años; (vii) sujetos que tienen un IMC de 25 o más (p. ej. 26 o más, 27 o más, 28 o más, 29 o más, 30 o más, 31 o más, 32 o más, 33 o más, 34 o más, 35 o más, 36 o más, 37 o más, 38 o más, o 39 o más); (viii) sujetos masculinos; (ix) sujetos femeninos; (x) sujetos en los que la administración de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo conducen a una reducción del nivel de C-LDL en suero de al menos 30 mg/dL, preferiblemente de al menos 40 mg/dL, más preferiblemente de al menos 50 mg/dL, más preferiblemente de al menos 60 mg/dL, más preferiblemente de al menos 70 mg/dL, con respecto al nivel de predosificación; o (xi) sujetos en los que la administración de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo conducen a una reducción del nivel de C-LDL en suero de al menos 20%, preferiblemente de al menos 30%, más preferiblemente de al menos 40%, más

preferiblemente de al menos 50%, más preferiblemente de al menos 60%, con respecto al nivel de predosificación.

En un decimoctavo aspecto la presente invención se refiere a un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto,

donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran a un sujeto que no entra en uno o más de los siguientes grupos de sujetos: (i) fumadores; (ii) personas que tienen 70 años de edad o más; (iii) personas que padecen hipertensión; (iv) mujeres que están embarazadas; (v) mujeres que están intentando quedarse embarazadas; (vi) mujeres que están lactando; (vii) personas que tienen o han tenido una enfermedad que afecta al hígado; (viii) personas que tenían pruebas anómalas inexplicables de la función del hígado; (ix) personas que beben cantidades excesivas del alcohol; (x) personas que tienen problemas de riñón; (xi) personas que padecen hipotiroidismo; (xii) personas que padecen trastornos musculares; (xiii) personas que se han encontrado con problemas musculares previos durante el tratamiento con medicamentos para reducir el nivel de lípidos; (xiv) personas que tienen graves problemas con su respiración; (xv) personas que toman uno más de los siguientes medicamentos: medicamentos que alteran el modo en el que trabajan los sistemas inmunitarios (p. ej. ciclosporina o antihistaminas), antibióticos o medicamentos antifúngicos (p. ej. eritromicina, claritromicina, cetoconazol, itraconazol, rifampicina, ácido fusídico), medicamentos que regulan los niveles de lípidos (p. ej. gemfibrozil, colestipol), bloqueadores de los canales del calcio (p. ej. verapamilo, diltiazem), medicamentos que regulan el ritmo cardíaco (digoxina, amiodarona), inhibidores de proteasa utilizados en el tratamiento del VIH (p. ej. nelfinavir), warfarina, contraceptivos orales, antiácidos o hierba de San Juán; o (xvi) personas que beben más de 0,1 L de zumo de pomelo al día o que comen más de medio pomelo al día; (xvii) personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) de más de 40; (xviii) personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) de menos de 18; (xix) personas que padecen diabetes de tipo 1 o diabetes de tipo 2; (xx) personas positivas para la hepatitis B o la hepatitis C; (xxi) personas que tienen una sensibilidad conocida a agentes terapéuticos con anticuerpos monoclonales; (xxii) personas que tienen una concentración de neutrófilos de menos de 1.500/mm^3; (xxiii) personas que tienen una concentración de plaquetas de menos de 100.000/mm^3; (xxiv) hombres que tienen una concentración de creatinina en suero más alta que 1,5 x ULN (límite superior del normal);

(xxv) mujeres que tienen una concentración de creatinina en suero más alta que 1,4 x ULN (límite superior del normal); (xxvi) personas que tienen un nivel de alanina transaminasa (ALT) o un nivel de aspartato transaminasa (AST) mayor que 2 x ULN; o (xxvii) personas que tienen un nivel de CPK mayor que 3 x ULN.

En realizaciones preferidas del decimoquinto al decimoctavo aspectos, la enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto es aliviada, mejorada, inhibida o prevenida con un antagonista de PCSK9.

En realizaciones preferidas adicionales del decimoquinto al decimoctavo aspectos, la enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto se selecciona del grupo que consiste en: niveles de C-LDL elevados, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares o cualquiera de las otras enfermedades descritas en el primer o segundo aspectos.

En realizaciones preferidas del decimoquinto al decimoctavo aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo es para su administración a un sujeto indicada para la aféresis de LDL, un sujeto con mutaciones que activan PCSK9, un sujeto con hipercolesterolemia familiar heterozigótica, un sujeto con hipercolesterolemia primaria, p. ej. un sujeto con hipercolesterolemia familiar primaria o no familiar primaria, un sujeto con hipercolesterolemia tal como hipercolesterolemia primaria que no es controlado por estatinas, un sujeto en riesgo de desarrollar hipercolesterolemia, un sujeto con hipercolesterolemia, un sujeto con hiperlipidemia, un sujeto con dislipidemia, un sujeto con aterosclerosis o un sujeto con enfermedades cardiovasculares o cualquier otro de los sujetos descritos en el primer o segundo aspectos. Muy preferiblemente, el sujeto es un sujeto humano.

Los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de los mismos que se pueden utilizar para poner en práctica el decimoquinto a decimoctavo aspectos de la presente invención se describen en la sección "*Anticuerpos Preferidos para Poner en Práctica la Presente Invención*".

En realizaciones preferidas del decimosexto a decimoctavo aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran combinados con una dosificación de entre 0,05 mg y 100 mg de un inhibidor de HMG-CoA reductasa. En algunas realizaciones, el inhibidor de HMG-CoA reductasa se va a administrar tres veces al día, dos veces al día, o una vez al día. En algunas realizaciones, el inhibidor de HMG-CoA reductasa se va a administrar todos los días, en días alternos, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, o

cada seis días. En algunas realizaciones, el inhibidor de HMG-CoA reductasa se va a administrar cada semana, en semanas alternas, cada tres semanas, o cada cuatro semanas. En algunas realizaciones, el inhibidor de HMG-CoA reductasa se va a administrar por la mañana, por la tarde o por la noche. En realizaciones preferidas, el inhibidor de HMG-CoA reductasa se va a administrar una vez al día, preferiblemente oralmente, preferiblemente por la noche. Preferiblemente, el inhibidor de HMG-CoA reductasa es una estatina. Más preferiblemente, la estatina es seleccionada del grupo que consiste en cerivastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, y pravastatina. En una realización preferida adicional del decimosexto a decimoctavo aspectos, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran combinados con una estatina, donde la estatina es

- cerivastatina que se va a administrar a una dosificación diaria de entre 0,05 mg y 2 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 0,2 mg, 0,4 mg, o 0,8 mg;
- atorvastatina que se va a administrar a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 10 mg, 20 mg, 40 mg, u 80 mg;
- simvastatina que se va a administrar a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg, u 80 mg;
- pitavastatina que se va a administrar a una dosificación diaria de entre 0,2 mg y 100 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 1 mg, 2 mg, 5 mg, 10 mg, o 20 mg;
- rosuvastatin que se va a administrar a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 5 mg, 10 mg, 20 mg, o 40 mg;
- fluvastatin que se va a administrar a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 20 mg, 40 mg, u 80 mg;
- lovastatina que se va a administrar a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 10 mg, 20 mg, 40 mg, u 80 mg; o
- pravastatina que se va a administrar a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg, preferiblemente una dosificación diaria de 10 mg, 20 mg, 40 mg, u 80 mg.

Una realización preferida adicional de la presente invención combina las características del decimosexto y decimoséptimo o del decimosexto y decimoctavo o del decimoséptimo y decimoctavo o el decimosexto y decimoséptimo y decimoctavo aspectos descritos en la presente memoria.

En un decimonoveno aspecto la presente invención se refiere a una composición

farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con la presente invención junto con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

De acuerdo con una relización preferida del decimonoveno aspecto, el anticuerpo o fragmento del mismo se describen como en el decimoquinto, primer o segundo aspectos; los rasgos adecuados adicionales del anticuerpo se describen en la sección "*Anticuerpos Preferidos para Poner en Práctica la Presente Invención*".

De acuerdo con otra realización preferida, la composición farmacéutica comprende de alrededor de 40 a alrededor de 500 mg del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno por dosis.

De acuerdo con otra realización preferida, la composición farmacéutica comprende de alrededor de 50 mg a alrededor de 500 mg, de alrededor de 50 mg a alrededor de 300 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 350 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 450 mg o alrededor de 500 mg del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo.

De acuerdo con otra realización preferida, la composición farmacéutica comprende alrededor de 150, 200 o 300 mg del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo.

De acuerdo con otra realización preferida, la composición farmacéutica comprende una dosis eficaz de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana), donde la dosis es suficiente para la reducción sostenida de los niveles de lipoproteína de baja densidad (C-LDL) a lo largo de un período de al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 o al menos 28 días después de su administración, junto con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. De acuerdo con otra realización preferida, la dosis es suficiente para la reducción sostenida de los niveles de C-LDL a lo largo de un período de al menos 14 días, 28 días o 1 mes.

De acuerdo con otra realización preferida la composición farmacéutica comprende una cantidad eficaz de un inhibidor de HMG-CoA reductasa.

De acuerdo con otra realización preferida la composición farmacéutica se dispone junto con una cantidad eficaz de un inhibidor de HMG-CoA reductasa.

De acuerdo con otra realización preferida el inhibidor de HMG-CoA reductasa es una estatina, seleccionada preferiblemente de la lista que consiste en: cerivastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina o pravastatina y es preferiblemente atorvastatina.

De acuerdo con otra realización preferida, la composición farmacéutica comprende de alrededor de 0,05 mg a alrededor de 100 mg, de alrededor de 0,5 mg a alrededor de 100 mg, de alrededor de 5 mg a alrededor de 90 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 40 mg o alrededor de 80 mg del inhibidor de HMG-CoA reductasa y preferiblemente alrededor de 10, alrededor de 20, alrededor de 40 o alrededor de 80 mg.

De acuerdo con otra realización preferida, la composición farmacéutica comprende una dosis eficaz de inhibidor de HMG-CoA reductasa para reducir los niveles de D-LDL por medio de su administración una vez al día.

El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se van a utilizar para a composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención pueden ser cualquier anticuerpo descrito en la presente memoria, tal como en la sección "*Anticuerpos Preferidos para Poner en Práctica la Presente Invención*".

De acuerdo con una realización preferida, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo tienen una o más de las siguientes características cuando se administran a un sujeto, tal como un manífero humano o no humano:

a. reducción de los niveles de lipoproteína de baja densidad (C-LDL) de al menos alrededor de -25% a alrededor de -40% con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo de al menos un período de 14 días después de su administración a un sujeto, donde la reducción sostenida es preferiblemente de al menos -25% y más preferiblemente de al menos -30% con respecto al nivel de predosificación, particularmente si se administra a una dosis de alrededor de 40 a alrededor de 60 mg, preferiblemente alrededor de 45 a alrededor de 55 mg y más preferiblemente alrededor de 50 mg en un régimen de administración bisemanal (en semanas alternas, C2S);

b. reducción de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL) de al menos alrededor de -50% a alrededor de -65% con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo de al menos un período de 14 días después de su administración a un sujeto, donde la reducción sostenida es preferiblemente de al

menos -40% y más preferiblemente de al menos -45% con respecto al nivel de predosificación, particularmente si se administra a una dosis de alrededor de 100 mg C2S.

c. reducción de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL) de al menos alrededor de -60 % a al menos alrededor de -75% [p. ej. al menos alrededor de -60 %, al menos alrededor de -65%, al menos alrededor de -70 o al menos alrededor de -75%] con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo de al menos un período de 14 días después de su administración a un sujeto, donde la reducción sostenida es preferiblemente de al menos -55% y más preferiblemente de al menos -60% con respecto al nivel de predosificación, particularmente cuando se administra a una dosis de alrededor de 150 mg C2S,

d. reducción de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL) de al menos alrededor de 40% a alrededor de 75% con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo de al menos un período de 28 días, donde la reducción sostenida es preferiblemente de al menos -35% y más preferiblemente de al menos -40% con respecto al nivel de predosificación, particularmente cuando se administra a una dosis de alrededor de 200 mg C4S

e. reducción de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL) de al menos alrededor de -50% a alrededor de -75% con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo de al menos un período de 28 días después de su administración a un sujeto, donde la reducción sostenida es preferiblemente de al menos -40% y más preferiblemente de al menos -45% con respecto al nivel de predosificación, particularmente cuando se administra a una dosis de alrededor de 300 mg C4S,

f. aumento de los niveles de colesterol HDL en suero de al menos 2%, al menos 2,5%, al menos, 3%, al menos 3,5%, al menos 4%, al menos 4,5%, al menos 5% o al menos 5,5% con respecto al nivel de predosificación después de su administración a un sujeto, particularmente cuando se administra a una dosis de alrededor de 150 mg C2S,

g. efecto pequeño o no medible sobre los niveles de troponina después de su administración a un sujeto,

h. aumento de uno o más de: Niveles totales de colesterol, niveles de ApoB, niveles

de C no HDL, razón de Apo-B/ApoA-1, después de su administración a un sujeto.

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo son capaces de superar la resistencia a las estatinas cuando se administran a un sujeto con hipercolesterolemia resistente a las estatinas.

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden las CDR de la cadena pesada y ligera de un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92 secuencias sustancialmente idénticas que tienen al menos una identidad de 98% o 99% con las mismas.

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92 o un par de secuencias sustancialmente idénticas que tienen al menos una identidad de 98% o 99% con las mismas.

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo compiten por unirse a hPCSK9 con un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92.

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo se unen a un epítopo que comprende el residuo de aminoácido 238 de hPCSK9 (SEQ ID NO: 755).

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se unen a un epítopo que comprende un residuo de aminoácido en las posiciones 238, 153, 159 y/o 343 de hPCSK9 (SEQ ID NO: 755).

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se unen a un epítopo que no comprende un residuo de aminoácido en las posiciones 192, 194, 197 y/o 237 de hPCSK9 (SEQ ID NO: 755).

La composición farmacéutica se puede formular de acuerdo con cualquier formulación aplicable farmacéuticamente como es conocido en la técnica, y específicamente como se describe en el presente documento, tal como una formulación seca para su disolución o formulación líquida. Las formulaciones de anticuerpos adecuadas son conocidas en la técnica y comprenden formulaciones secas (p. ej. deshidratadas mediante congelación, secadas

mediante pulverización o liofilizadas, productos concentrados sin agua) así como formulaciones líquidas (p. ej. soluciones). Las formulaciones adecuadas de estatinas son también conocidas en la técnica y comprenden formulaciones secas así como formulaciones líquidas, p. ej. suspensiones, dispersiones y soluciones (para una referencia, véasep. ej. "Statins therapy: a review on conventional and novel formulation approaches" R. Tiwari y K. Pathak, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2011, que se incorpora a la presente en su totalidad).

De acuerdo con una realización preferida, la composición farmacéutica comprende el anticuerpo, el fragmento de unión al antígeno del mismo o la composición farmacéutica en forma de una formulación seca para su disolución tal como un polvo liofilizado, polvo deshidratado mediante congelación o producto concentrado sin agua.

De acuerdo con otra realización preferida, la composición farmacéutica comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo en forma de una formulación líquida, p. ej. solución para su inyección o infusión.

De acuerdo con otra realización preferida, la composición farmacéutica comprende el inhibidor de HMG-CoA reductasa en forma de una formulación oral o peroral, p. ej. cápsula o comprimido, o en forma de una formulación líquida, p. ej. suspensión, dispersión o solución, p. ej. para su administración peroral, inyección o infusion.

De acuerdo con otra realización preferida la composición farmacéutica se utiliza en el tratamiento de una enfermedad o trastorno para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto o para reducir los niveles de colesterol total elevados o de C-LDL elevados. Otros usos preferidos, regímenes de dosificación, regímenes de administración del anticuerpo o fragmento del mismo o del inhibidor de HMG-CoA reductasa, o poblaciones que se van a tratar con la composición farmacéutica descrita en la presente solicitud, por ejemplo los otros aspectos de la presente invención tales como el primer o segundo aspectos.

En un vigésimo aspecto, la presente invención tiene que ver con una solución inyectable como se describe en la presente memoria que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de la presente invención, y preferiblemente que comprende de alrededor de 40 mg a alrededor de 200 mg o de alrededor de 50 a alrededor de 200 mg, p. ej. alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg o de alrededor de 200 mg del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del

mismo por volumen de 1 ml.

En un vigesimoprimer aspecto la presente invención tiene que ver con una formulación seca como se describe en el presente documento que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de la presente invención, y que comprende preferiblemente de alrededor de 40 mg a alrededor de 500 mg, de 50 a alrededor de 500 mg, de alrededor de 50 a alrededor de 400, de alrededor de 50 a alrededor de 300 p. ej. alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 350 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 450 mg o alrededor de 500 mg y más preferiblemente alrededor de 50 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 300 mg e incluso más preferiblemente alrededor de 150 mg, alrededor de 200 mg o alrededor de 300 mg del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo por dosis.

Las formulaciones de la presente invención pueden comprender ingredientes activos adicionales tales como un inhibidor de HMG-CoA reductasa como se describe en la presente memoria. Las realizaciones preferidas del 20° o 21° aspectos se describen en otras secciones de la presente solicitud, por ejemplo en los otros aspectos de la presente invención tales como el decimoquinto, decimonoveno o vigésimo aspectos.

Las formulaciones de anticuerpos adecuadas en general son conocidas en la técnica y comprenden formulaciones secas (p. ej. deshidratadas mediante congelación, secadas mediante pulverización o liofilizadas, productos concentrados sin agua) así como formulaciones líquidas (p. ej. soluciones). Las formulaciones adecuadas de estatinas son también conocidas en la técnica y comprenden formulaciones secas así como formulaciones líquidas, p. ej. suspensiones, dispersiones y soluciones (para una referencia, véase p. ej. "Statins therapy: a review on conventional and novel formulation approaches" R. Tiwari y K. Pathak, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2011, que se incorpora a la presente en su totalidad).

De acuerdo con un vigesimosegundo aspecto, la presente invención tiene que ver con un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprendidos en una de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con el decimonoveno aspecto.

En un vigesimotercer aspecto la presente invención se refiere a una forma de dosificación unitaria que comprende el anticuerpo, el fragmento de unión al antígeno del

mismo o la composición farmacéutica de la presente invención. Las realizaciones adecuadas del anticuerpo, la composición farmacéutica o la formulación que se van a utilizar para poner en práctica el quinto aspecto de la presente invención se pueden obtener de las secciones respectivas de la presente solicitud, tal como el primer, segundo, decimonoveno, vigésimo, vigesimoprimer o vigesimosegundo aspectos o de la sección "*Anticuerpos Preferidos para Poner en Práctica la presente invención*".

De acuerdo con una realización preferida, la forma de dosificación unitaria comprende de alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 350 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 450 mg, o alrededor de 500 mg del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo.

De acuerdo con otra realización preferida, la forma de dosificación unitaria comprende el anticuerpo o fragmento del mismo en forma de una formulación seca para su disolución en un recipiente sellado herméticamente tal como un vial, una ampolla o un sobrecito.

De acuerdo con otra realización preferida, la forma de dosificación unitaria comprende el anticuerpo o fragmento del mismo en forma de una formulación líquida en un recipiente sellado herméticamente tal como un vial, un sobrecito, una jeringa precargada, un dispositivo autoinyectable precargado o un cartucho para una jeringa o aplicador reutilizables.

De acuerdo con otra realización preferida, la cantidad de ingrediente activo está indicada en el recipiente sellado herméticamente.

Según se utiliza en los diferentes aspectos y realizaciones de la presente invención y particularmente en el vigesimotercer aspecto, el término "forma de dosificación unitaria" hace referencia a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos animales y humanos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo (p. ej., alrededor de 40 mg o de alrededor de 50 mg a alrededor de 500 mg de anticuerpo PCSK5 y/o de p. ej. de 0,05 mg a 100 mg de inhibidor de HMG-CoA reductasa) calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el diluyente, portador o vehículo farmacéutico requeridos. Las especificaciones para las formas de dosificación unitarias novedosas de está invención vienen dictadas y dependen directamente de (a) las características únicas del material activo y el efecto terapéutico concreto que se vaya a lograr, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica para componer dicho material activo para uso terapéutico en animales o seres humanos, como se describe en esta memoria descriptiva,

siendo estos rasgos de la presente invención. Los ejemplos de las formas de dosificación unitarias de acuerdo con está invención son viales, comprimidos, cápsulas, trociscos, supositorios, paquetes de polvo, obleas, sellos, ampollas, múltiples segregados de cualquiera de los anteriores, y otras formas como se describe en el presente documento o se conoce generalmente en la técnica.

Una o más de tales formas de dosificación unitarias del anticuerpo pueden estar comprendidas en un artículo manufacturado de la presente invención, que comprende opcionalmente además una o más formas de dosificación unitarias de un inhibidor de HMG-CoA reductasa (p. ej. un blíster de comprimidos que comprenden como ingrediente activo el inhibidor de HMG-CoA reductasa).

El término "material activo" hace referencia a cualquier material con actividad terapéutica, tal como uno o más ingrediente activos. Los ingrediente activos que se van a emplear como agentes terapéuticos se pueden preparar fácilmente en dicha forma de dosificación unitaria con el uso de los materiales farmacéuticos que son a su vez asequibles en la técnica y se pueden preparar mediante procedimientos establecidos. Los ingrediente activos preferidos de la presente invención son el anticuerpo o fragmento del mismo o un inhibidor de HMG-CoA reductasa tal como una estatina.

En una realización preferida, la forma de dosificación unitaria comprende de 40 – alrededor de 500 mg del anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno de la presente invención. De acuerdo con otra realización preferida, la forma de dosificación unitaria comprende de alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 350 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 450 mg, o alrededor de 500 mg y más preferiblemente alrededor de 150 mg, alrededor de 200 mg o de alrededor de 300 mg del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo. Las dosificaciones preferidas adicionales, y los regímenes de dosificación son los descritos en cualquier parte de la solicitud, tal como el primer , segundo o decimoquinto a decimonoveno aspecto.

De acuerdo con otro aspecto preferido, la forma de dosificación unitaria comprende el anticuerpo, el fragmento de unión al antígeno del mismo o la composición farmacéutica en forma de una formulación seca para su disolución tal como un polvo liofilizado, polvo deshidratado mediante congelación o producto concentrado sin agua. De acuerdo con otra realización preferida la formulación seca está contenida en un recipiente sellado

herméticamente tal como un vial, una ampolla o un sobrecito.

De acuerdo con otra realización preferida, la forma de dosificación unitaria comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo o composición farmacéutica en forma de una formulación líquida, p. ej. solución para su inyección o infusión. De acuerdo con otra realización preferida la formulación líquida está contenida en un recipiente sellado herméticamente tal como un vial, un sobrecito, una jeringa precargada, un dispositivo autoinyectable precargado o un cartucho para una jeringa o aplicador reutilizables.

Se prefiere adicionalmente que la cantidad de ingrediente activo (p. ej. anticuerpo) esté indicada en el recipiente sellado herméticamente de la forma de dosificación unitaria.

Las siguientes preparaciones son ilustrativas de la preparación de las formas de dosificación unitarias de la presente invención, y no una limitación de la misma. Se pueden preparar varias formas de dosificación que encarnan la presente invención. Por ejemplo, una dosificación unitaria por vial puede contener 0,5 ml, 1 ml, 2 ml, 3 ml, 4 ml, 5 ml, 6 ml, 7 ml, 8 ml, 9 ml, 10 ml, 15 ml, o 20 ml de anticuerpo PCSK5 o un fragmento del mismo que oscila de alrededor de 40 a alrededor de 500 mg de anticuerpo PCSK5. Si fuera necesario, estas preparaciones se pueden ajustar a una concentración deseada añadiendo un diluyente estéril a cada vial.

En una realización, los ingredientes de las composiciones de la invención se suministran o bien separadamente o mezcladas entre sí en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en forma de una formulación seca para su disolución o una formulación líquida. La preparación de formulaciones farmacéuticamente aceptables de biomoleculas proteinaceas tales como anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno del mismo o de compuestos de molécula pequeña tales como estatinas es conocida generalmente en la técnica. De acuerdo con una realización preferida, la ingrediente activos, el material activo o la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención es una formulación seca para disolución líquida, tal como un polvo liofilizado, polvo deshidratado mediante congelación o producto concentrado sin agua, preferiblemente contenido en un recipiente sellado herméticamente tal como un vial, una ampolla o un sobrecito, y preferiblemente indicando la cantidad de agente activo. Cuando la composición se va a administrar por infusión, puede dispensarse con un frasco de infusión que contiene solución salina o agua estéril de calidad farmacéutica. Cuando la composición se administra mediante inyectable, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril o solución salina para inyectables, de forma que los ingredientes se pueden

mezclar antes de su administración.

Las formulaciones de la invención incluyen composiciones de fármacos a granel útiles en la fabricación de composiciones farmacéuticas (p. ej., composiciones que son adecuadas para su administración a un sujeto o paciente) que se pueden utilizar en la preparación de formas de dosificación unitarias. En una realización preferida, una composición de la invención es una composición farmacéutica. Tales composiciones comprenden una cantidad profilácticamente o terapéuticamente eficaz de uno o más agentes profilácticos o terapéuticos (p. ej., un anticuerpo de la invención u otro agente profiláctico o terapéutico), y un portador farmacéuticamente aceptable. preferiblemente, las composiciones farmacéuticas se formulan para que sean adecuadas para la ruta de administración a un sujeto.

En una realización específica, el término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por la agencia reguladora del gobierno Federal o estatal de los Estados Unidos o la EMA (Agencia Europea de Medicamentos) o enumerado en la Farmacopea de los Estados Unidos Pharmacopeia (United States Pharmacopeia-33/National Formulary-28 Reissue, publicado por the United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville Md., fecha de publicación: Abril de 2010) u otra farmacopea generalmente reconocida para su uso en animales, y más concretamente en seres humanos.

El término "portador" hace referencia a un diluyente, coadyuvante {p. ej., coadyuvante de Freund (completo e incompleto)), excipiente, o vehículo con el cual se administra el agente terapéutico. Dichos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo los derivados de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares. El agua es un vehículo preferido cuando la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. También pueden emplearse disoluciones salinas y disoluciones acuosas de dextrosa y glicerol como vehículos líquidos, particularmente para disoluciones inyectables. Los excipientes farmacéuticos adecuados incluyen almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, carbonato cálcico, gel de sílice, estearato sódico, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche desnatada deshidratada, glicerol, propilenglicol, agua, etanol y similares. La composición, si se desea, también puede contener cantidades minoritarias de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tamponantes del pH. Estas composiciones pueden tomar la forma de soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, píldoras, cápsulas, polvos, formulaciones de liberación sostenida y similares. La formulación oral puede incluir portadores convencionales tales como calidades farmacéuticas de manitol, lactosa, almidón,

estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, etc. Los ejemplos de los portadores farmacéuticos adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences" de E. W. Martin. Tales composiciones contendrán una cantidad profilácticamente o terapéuticamente eficaz del anticuerpo, preferiblemente en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de portador para proporcionar la forma para la administración apropiada al paciente. La composición puede contener adicionalmente uno o más ingrediente activos distintos tales como un inhibidor de HMG-CoA reductasa. La formulación debe adecuarse al modo de administración.

Generalmente, los ingredientes de las composiciones de la invención se suministran o bien separadamente o bien mezcladas entre sí en una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en forma de una formulación seca para su disolución tal como un polvo liofilizado, polvo deshidratado mediante congelación o producto concentrado sin agua en un recipiente sellado herméticamente tal como una ampolla o un sobrecito indicando la cantidad de agente activo. Los ingredientes de composiciones de la invención también se pueden suministrar como una formulación líquida mixta (es decir solución para su inyección o infusión) en un recipiente sellado herméticamente tal como una ampolla, sobrecito, una jeringa precargada o dispositivo autoinyectable, o un cartucho para una jeringa o aplicador reutilizables (p. ej. dispositivo de inyección tipo pluma o dispositivo autoinyectable). Cuando la composición se va a administrar por infusión, puede dispensarse con un frasco de infusión que contiene solución salina o agua estéril de calidad farmacéutica. Cuando la composición se administra mediante inyección, se puede proporcionar una ampolla de agua estéril para inyectables o solución salina, de forma que los ingredientes se puedan mezclar antes de su administración. La composición puede comprender también dos o más ingrediente activos que son formulados cada uno de la misma manera o de manera diferente, p. ej. una combinación de un anticuerpo de la presente invención junto con un inhibidor de HMG-CoA reductasa de la presente invención.

La invención también facilita que la formulación sea envasada en un recipiente sellado herméticamente tal como una ampolla o un sobrecito indicando la cantidad de anticuerpo. En una realización, la formulación de la invención que comprende un anticuerpo se suministra en forma de un polvo liofiizado esterilizado seco, polvo deshidratado mediante congelación o producto concentrado sin agua en un recipiente sellado herméticamente y se puede reconstituir, p. ej., con agua o solución salina hasta la concentración apropiada para su administración a un sujeto. En una realización, la formulación de la invención que comprende

un anticuerpo se suministra en forma de un polvo liofilizado estéril seco en un recipiente sellado herméticamente a una dosificación unitaria de al menos 40 mg, al menos 50 mg, más preferiblemente de al menos 75 mg, al menos 100 mg, al menos 150 mg, al menos 200 mg, al menos 250 mg, al menos 300 mg, al menos 350 mg, al menos 400 mg, al menos 450 mg, o al menos 500 mg, de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo. La formulación liofilizada de la invención que comprende un anticuerpo se debe almacenar entre 2 y 8° C en su recipiente original y el anticuerpo se debe administrar en 12 horas, preferiblemente en 6 horas, en 5 horas, en 3 horas, o en 1 hora después de ser reconstituido. La formulación de la invención que comprende los anticuerpos se puede formular como una forma neutra o salina. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las formadas con aniones tales como las derivadas de ácidos clorhídrico, fosfórico, acético, oxálico, tartárico, etc., y las formadas con cationes tales como las derivadas de sodio, potasio, amonio, calcio, hidróxidos férricos, isopropilamina, trietilamina, 2-etilaminoetanol, histidina, procaína, etc.

En un vigesimocuarto aspecto, la presente invención tiene que ver con un artículo manufacturado que comprende, la composición farmacéutica de la presente invención, la formulación líquida de la presente invención o la formulación seca de la presente invención, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de la presente invención o una o más formas de dosificación unitarias de la presente invención y un recipiente o envase.

De acuerdo con otra realización preferida, el artículo manufacturado comprende suficientes formas de dosificación unitarias de anticuerpo para un período de dos semanas (14 días), cuatro semanas (28 días) o un mes, con un régimen de administración C2S, C4S o una vez al mes.

El artículo manufacturado puede comprender una o más formas de dosificación unitaria que contiene o contienen, el anticuerpo y el inhibidor de HMG-CoA, p. ej. una forma de dosificación unitaria que comprende una formulación líquida para inyectable o infusion que comprende ambos ingredientes activos. El artículo manufacturado puede comprender también el anticuerpo (o fragmento de unión al antígeno del mismo) y el inhibidor de HMG-CoA reductasa en dos o más formas de dosificación unitarias separadas.

De acuerdo con una realización, el artículo manufacturado comprende una o más formas de dosificación unitarias separadas de y el inhibidor de HMG-CoA reductasa de acuerdo con la presente invención.

De acuerdo con una realización preferida, cada forma de dosificación unitaria del

inhibidor de HMG-CoA reductasa comprende de alrededor de 0,05 mg a alrededor de 100 mg de inhibidor de HMG-CoA reductasa.

De acuerdo con otra realización preferida el inhibidor de HMG-CoA reductasa es una estatina, seleccionada preferiblemente de la lista que contiene: cerivastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina o pravastatina y es preferiblemente atorvastatina.

De acuerdo con otra realización preferida el inhibidor de HMG-CoA reductasa, p. ej. la estatina, está en una dosis eficaz para la administración una vez al día.

De acuerdo con otra realización preferida, la forma de dosificación unitaria de inhibidor de HMG-CoA reductasa comprende de alrededor de 0,5 a alrededor de 100 mg, de alrededor de 5 a alrededor de 90 mg, alrededor de 10, 20, 40 u 80 mg de inhibidor de HMG-CoA reductasa.

De acuerdo con otra realización preferida, el artículo manufacturado comprende suficientes formas de dosificación unitarias de inhibidor de HMG-CoA reductasa para un régimen de administración diario.

De acuerdo con otra realización preferida, la forma de dosificación unitaria que comprende el anticuerpo es un sobrecito, una jeringa precargada, un dispositivo autoinyectable precargado o un cartucho para una jeringa o aplicador reutilizables, que comprende especialmente 1 ml o 2 ml de solución inyectable.

De acuerdo con otra realización, el artículo manufacturado comprende uno o más de los siguientes componentes:

i. Una o más formas de dosificación unitarias que comprenden el anticuerpo de la presente invención

j. Una o más formas de dosificación unitarias que comprenden el inhibidor de HMG-CoA reductasa de la presente invención;

k. Instrucciones para su uso;

l. Un dispositivo para la aplicación del anticuerpo tal como una jeringa.

De acuerdo con otra realización preferida, el artículo manufacturado comprende suficientes formas de dosificación unitarias del anticuerpo y preferiblemente también del inhibidor de HMG-CoA reductasa.

(a) para una sola administración del anticuerpo y el inhibidor de HMG-CoA reductasa, p. ej. que comprende una ampolla, sobrecito, vial, cartucho o jeringa precargada que comprende alrededor de 50 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 350 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 450 mg o alrededor de 500 mg de anticuerpo y preferiblemente alrededor de 150 mg de anticuerpo, alrededor de 200 mg de anticuerpo o alrededor de 300 mg de anticuerpo, junto con un comprimido o una cápsula, p. ej. para la administración oral o peroral que comprende el inhibidor de HMG-CoA, p. ej. que comprende alrededor de 10 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 40 mg o alrededor de 80 mg del inhibidor de HMG CoA tal como atorvastatina.

(b) para un tratamiento de dos semanas (esto es, 14-días) con anticuerpo e inhibidor de HMG-CoA reductasa, p. ej. que comprende una ampolla, sobrecito, vial, cartucho o jeringa precargada que comprende de alrededor de 50 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 350 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 450 mg o alrededor de 500 mg de anticuerpo y preferiblemente alrededor de 150 mg de anticuerpo, alrededor de 200 mg de anticuerpo o de alrededor de 300 mg de anticuerpo; junto con suficientes unidades que comprenden inhibidor de HMG-CoA reductasa (p. ej. comprimidos o cápsulas, p. ej. para la administración oral o peroral) para un tratamiento de 14-días, p. ej. 14 unidades para un régimen de administración una vez al día del inhibidor de HMG-CoA reductasa o 28 unidades para un régimen de administración de dos veces al día etc, donde las unidades por día de inhibidor de HMG-CoA preferiblemente comprenden alrededor de 10 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 40 mg o alrededor de 80 mg del inhibidor de HMG-CoA tal como atorvastatina. En el caso de que el anticuerpo se vaya a administrar en una dosificación de más de 200 mg, pueden ser preferibles dos formas de dosificación unitarias de anticuerpo juntas que comprendan la dosis total (p. ej. dos jeringas precargadas que comprenden de alrededor de 150 mg de anticuerpo en 1 ml de formulación líquida cada una para la administración total (p. ej. inyección subcutánea) de alrededor de 300 mg de anticuerpo en dos inyecciones) (o dos unidades con alrededor de 100 mg de cada uno para una

administración total de alrededor de 200 mg de anticuerpo, dos unidades con alrededor de 175 mg para una administración total de alrededor de 350 de anticuerpo, etc...).

(c) para un tratamiento de cuatro semanas (esto es, 28-días) con anticuerpo e inhibidor de HMG-CoA reductasa, p. ej.

1. para un régimen de administración C2S del anticuerpo con alrededor de 50 a alrededor de 200 mg de anticuerpo por dos semanas: comprende dos formas de dosificación unitarias (p. ej. como se ha ilustrado anteriormente) con alrededor de 50 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg o alrededor de 200 mg de cada uno del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo junto con 28 formas de dosificación unitarias del inhibidor de HMG-CoA reductasa (como se ha ilustrado anteriormente) para un régimen de administración de una vez al día o junto con 56 formas de dosificación unitarias de inhibidor de HMG-CoA reductasa para un régimen de administración de dos veces al día, preferiblemente 28 formas de dosificación unitarias (p. ej. cápsulas o comprimidos) de alrededor de 10 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 40 mg o alrededor de 80 mg de atorvastatina

2. para un régimen de administración C4S del anticuerpo o fragmento del mismo con una administración de alrededor de 200 mg por cuatro semanas (28 días): p. ej. que comprende una forma de dosificación unitaria del anticuerpo con alrededor de 200 mg de anticuerpo (p. ej. como se ha ilustrado anteriormente) junto con 28 o 56, y preferiblemente 28 formas de dosificación unitarias de inhibidor de HMG-CoA reductasa (p. ej. como se ha ilustrado anteriormente)

3. para un régimen de administración C4S del anticuerpo con más de 200 mg por cuatro semanas (28 días): comprende dos formas de dosificación unitarias que comprenden juntas la dosis de anticuerpo total (p. ej. dos jeringas precargadas que comprenden cada una 1 ml de formulación de anticuerpo líquida con 150 mg de anticuerpo cada una) o comprende una forma de dosificación unitaria que comprende la cantidad total de anticuerpo que se va a administrar (p. ej.un vial que comprende de

alrededor de 300 mg de anticuerpo para su disolución o un vial, cartucho o jeringa precargada que comprende de alrededor de 300 mg del anticuerpo en formulación líquida (esto es, alrededor de 2 ml de formulación líquida, donde 1 ml de formulación líquida comprende alrededor de 150 mg del anticuerpo); junto con 28 o 56, y preferiblemente 28 formas de dosificación unitarias de inhibidor de HMG-CoA reductasa (p. ej. como se ha ilustrado anteriormente)

(d) para un tratamiento de un mes con anticuerpo e inhibidor de HMG-CoA reductasa: comprende el mismo número de formas de dosificación unitarias de anticuerpo ilustradas en (c) para una administración una vez o dos veces al mes, p. ej. cada primer día del mes o cada primer Lunes etc. del mes para una administración una vez al mes, o p. ej. cada primer y 14° o 15° día del mes para un régimen de administración de dos veces al mes; además el artículo manufacturado comprende 31 formas de dosificación unitarias de inhibidor de HMG-CoA reductasa, preferiblemente comprimidos o cápsulas dispuestos en un blíster que contiene una numeración consecutiva de 1-31 para los días del mes (donde los comprimidos o cápsulas sobrantes para los días en exceso se deben descartar).

En un vigesimoquinto aspecto la presente invención se refiere a un artículo manufacturado que comprende: (a) un material de envasado; (b) un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9; y (c) una etiqueta o prospecto contenido en el material de envasado que indica que los pacientes que reciben tratamiento con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se pueden tratar de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares y que indica adicionalmente qué sujetos que entran en uno o más de los grupos de sujetos citados en el vigesimotercer aspecto se pueden tratar.

En un vigesimosexto aspecto la presente invención se refiere a un artículo manufacturado que comprende: (a) un material de envasado; (b) un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9; y (c) una etiqueta o prospecto contenido en el material de envasado que indica que los pacientes que reciben tratamiento con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se pueden tratar de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia,

hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares y que indica adicionalmente que el tratamiento de pacientes con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo está contraindicado para pacientes pertenecientes a uno o más grupos de sujetos citados en el decimocuarto aspecto.

Los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno de los mismos que se pueden utilizar para poner en práctica los diferentes artículos manufacturados de la presente invención se describen en la sección "*Anticuerpos Preferidos para Poner en Práctica la Presente Invención*".

En realizaciones preferidas del vigesimocuarto, vigesimoquinto o vigesimosexto aspectos, la etiqueta o prospecto contienen una referencia a un método de tratamiento de acuerdo con el primero de los usos médicos de acuerdo con el segundo aspecto y las realizaciones del primer y segundo aspectos como se describe en la presente memoria.

Los artículos manufacturados descritos en el 24º, el 25º o el 26º aspectos pueden comprender adicionalmente una o más de las características o componentes del artículo manufacturado comprendido en el 3º, 4º o 5º aspectos de la presente invención y viceversa. Una realización preferida adicional de la presente invención combina una o más de las características del 24º y el 25º, del 25º y el 26º o del 24º y el 25º y el 26º aspectos como se describe en la presente memoria.

De acuerdo con un 27º aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica o anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de la presente invención, por ejemplo de acuerdo con el decimonoveno aspecto de la presente invención, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto, preferiblemente para su uso en la reducción de los niveles de C-LDL (lipoproteína C de baja densidad) elevados.

De acuerdo con una realización preferida, la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en: niveles totales de colesterol elevados, niveles de lipoproteína de baja densidad (C-LDL) elevados, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, y aterosclerosis, particularmente hipercolesterolemia primaria, hipercolesterolemia familiar, o hipercolesteremia que no está controlada por estatinas.

De acuerdo con otra realización preferida, la composición, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran al sujeto en semanas alternas (C2S), cada cuatro semanas (C4S) o una vez al mes.

De acuerdo con otra realización preferida un inhibidor de HMG-CoA reductasa se co-administra con la composición farmacéutica, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, preferiblemente un inhibidor de HMG-CoA reductasa de acuerdo con uno de los diferentes aspectos de la presente invención, por ejemplo de acuerdo con el primer o segundo aspectos.

De acuerdo con otra realización preferida el inhibidor de HMG-CoA reductasa se administra una vez al día y preferiblemente todos los días.

En un vigesimoctavo aspecto, la presente invención tiene que ver con un método para la preparación de una composición farmacéutica de la presente invención, p. ej. de acuerdo con el decimonoveno aspecto, que comprende mezclar el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo y opcionalmente el inhibidor de HMG-CoA reductasa con uno o más excipientes o portadores farmacéuticos.

En un vigesimonoveno aspecto, la presente invención tiene que ver con un método para la preparación de una forma de dosificación unitaria de la presente que comprende distribuir una cantidad de la composición farmacéutica, del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, de la formulación líquida o de la formulación seca de acuerdo con la presente invención que comprende una o más dosis del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo y opcionalmente del inhibidor de HMG-CoA reductasa y adaptarlas como unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para su administración a seres humanos y/o animales.

En un trigésimo aspecto, la presente invención tiene que ver con un método para la preparación o el ensamblaje de un artículo manufacturado de la presente invención que comprende envasar la composición farmacéutica, del anticuerpo de acuerdo, de la formulación líquida, de la formulación seca de acuerdo o de o más de las formas de dosificación unitarias de la presente invención en un recipiente, opcionalmente junto con uno o más de los siguientes: una etiqueta, instrucciones para su uso, un dispositivo de aplicación.

En un trigesimoprimer aspecto la presente invención se refiere a un método para someter a ensayo la eficacia de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares o cualquier otra afección o enfermedad de acuerdo con el primer o segundo aspectos de la presente invención, comprendiendo dicho

método:

tratar una población de pacientes seleccionada con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, donde cada paciente de dicha población tiene un nivel de colesterol LDL (C-LDL) de más de 100 mg/dL; y

determinar la eficacia de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo determinando el nivel de C-LDL en la población de pacientes antes y después de la administración de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, donde una reducción del nivel de C-LDL de al menos 25% con respecto a un nivel de predosificación en al menos 75% de la población de pacientes indica que dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo son eficaces para el tratamiento de dicha enfermedad o afección en dicha población de pacientes;

donde cada paciente entra en uno o más grupos de sujetos citados en el decimotercer aspecto.

En un trigesimosegundo aspecto la presente invención se refiere a un método para someter a ensayo la eficacia de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en niveles de C-LDL elevados, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares (o cualquier otro método descrito en el primer o segundo aspectos), comprendiendo dicho método:

determinar la eficacia de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que han sido utilizados para el tratamiento de una población de pacientes seleccionada con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, donde cada paciente de dicha población tiene un nivel de colesterol LDL (C-LDL) de más de 100 mg/dL determinando el nivel de C-LDL en la población de pacientes antes y después de la administración de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, donde una reducción del nivel de C-LDL de al menos 25% con respecto a un nivel de predosificación en al menos 75% de la población de pacientes indica que dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo son eficaces para el tratamiento de dicha enfermedad o afección en dicha población de pacientes;

donde cada paciente entra en uno o más grupos de sujetos citados en el decimotercer aspecto.

En realizaciones preferidas del 31º o 32º aspectos, cada paciente de dicha población ha

recibido un tratamiento de reducción de lípidos mediante la administración de un inhibidor de HMG-CoA reductasa tal como una estatina durante al menos 6 semanas antes del tratamiento con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo.

Los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno de los mismos que se pueden utilizar para poner en práctica el decimonoveno y vigésimo aspectos de la presente invención se describen en la sección "*Anticuerpos Preferidos para Poner en Práctica la Presente Invención*" o la otra sección de la presente solicitud que describe los anticuerpos de la presente invención, tal como por ejemplo el decimoquinto aspecto.

En realizaciones preferidas del 31º o 32º aspectos, la población de pacientes seleccionada es o ha sido tratada con un método de tratamiento de acuerdo con el primer o segundo aspectos y las realizaciones del primer o segundo aspectos como se describe en la presente memoria.

En realizaciones preferidas adicionales del 31º y 32º aspectos, la eficacia de dicho anticuerpo o dicho fragmento de unión al antígeno del mismo se determina para los subgrupos de dicha población de pacientes seleccionada, donde dichos sub-grupos han sido estratificados en al menos un factor de estratificación seleccionado del grupo que consiste en: población con hipercolesterolemia familiar heterozigótica (heFH); historial previo de infarto de miocardio (MI); historial previo de ictus; recepción de terapia con estatinas de alta intensidad; y región geográfica del paciente (p. ej. América del Norte, Europa Occidental, Europa Oriental, y resto del mundo).

En hámsteres y otros roedores las estatinas no son eficaces en el aclaramiento de LDL de la sangre. Más específicamente, la administración de estatinas solas (p. ej. atorvastatina) no tiene efecto sobre la expresión del receptor de LDL (LDLR) en hámsteres u otros roedores, presumiblemente debido a la actividad de PCSK9 endógena. Los experimentos contenidos en la presente solicitud (véase el estudio 4) muestran que la inhibición de PCSK9 mediante la administración de un anticuerpo anti-PCSK9 produce roedores (p. ej. hámsteres) sensibles al tratamiento con estatinas. Por lo tanto, la presente solicitud proporciona un nuevo modelo animal para someter a ensayo la eficacia de estatinas u otros fármacos que reducen los niveles de colesterol.

De este modo, en un trigesimotercer aspecto la presente invención se refiere a un método para someter a ensayo la eficacia de un compuesto para reducir los niveles de colesterol en un sujeto, que comprende las etapas de:

(a) proporcionar un roedor;

(b) administrar un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a PCSK9 al roedor;

(c) administrar un compuesto de ensayo a dicho roedor;

(d) determinar el efecto del compuesto de ensayo en el roedor, donde una reducción del nivel de colesterol en el roedor en comparación con el nivel de colesterol de un animal de control indica que el compuesto de ensayo es eficaz para reducir los niveles de colesterol en un sujeto, donde el animal de control es de la misma especie que dicho roedor, y donde el animal de control no ha sido sensibilizado con el compuesto de ensayo.

En realizaciones preferidas de trigesimotercer aspecto, el roedor se selecciona del grupo que consiste en hámster, ratón, rata, cobaya y conejo.

Los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno de los mismos que se pueden utilizar para poner en práctica el vigesimoprimer aspecto de la presente invención se describen en las otras secciones de la presente solicitud tales como el quinto aspecto de la sección "*Anticuerpos Preferidos para Poner en Práctica la Presente Invención*". Preferiblemente, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran al roedor en una concentración de 1 mg/kg de peso corporal, 3 mg/kg de peso corporal, o 10 mg/kg de peso corporal.

En realizaciones preferidas del 33º aspecto, la reducción del nivel de colesterol se determina midiendo el nivel de colesterol total en suero. En realizaciones más preferidas, la reducción del nivel de colesterol se determina midiendo el nivel de colesterol LDL (C-LDL) en suero.

En realizaciones preferidas del 33º aspecto, el animal de control es de la misma cepa que el roedor. Preferiblemente, se administra el mismo anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo al roedor y al animal de control. Preferiblemente, se administra la misma concentración (medida en mg/kg de peso corporal) del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo al roedor y al animal de control.

En una realización del 33º aspecto, el animal de control es un animal diferente, esto es un individuo diferente, del roedor. También es posible determinar el nivel de colesterol en dos o más animales de control y calcular el valor medio del nivel de colesterol en estos dos o más animales de control. Del mismo modo, es posible sensibilizar dos o más roedores con el

anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, para determinar el nivel de colesterol en estos dos o más roedores y calcular el valor medio del nivel de colesterol en estos dos o más roedores.

En una realización alternativa del 33º aspecto, el animal de control es exactamente el mismo animal que el roedor pero se examina en un momento diferente. Más específicamente, el nivel de colesterol en el roedor después de la administración del compuesto de ensayo se puede comparar con el nivel de colesterol pre-dosificación en el mismo animal. Preferiblemente, dicho nivel de colesterol pre-dosificación se determina entre las etapas (b) y (c) citadas antes.

De acuerdo con el trigesimocuarto aspecto, la presente invención se refiere a un método para aumentar la actividad reductora de C-LDL en un sujeto sometido a terapia con estatinas, comprendiendo el método administrar al sujeto un anticuerpo, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, que se unen específicamente a la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana (hPCSK9), donde el anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo se administra a una cantidad de dosificación en el intervalo de alrededor de 5 mg a alrededor de 500 mg, aumentando de esta manera la actividad reductora de C-LDL de la terapia con estatinas en el sujeto.

De acuerdo con una realización preferida del 34º aspecto, el sujeto es resistente a la terapia con estatinas antes de la administración del anticuerpo.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto padece una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia y aterosclerosis.

De acuerdo con otra realización preferida, la enfermedad o afección es hipercolesterolemia primaria o hipercolesterolemia familiar.

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se administra en una cantidad de dosificación en el intervalo de alrededor de 50 mg a alrededor de 300 mg.

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se administra en una cantidad de dosificación de alrededor de 150 mg.

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administra al sujeto en semanas alternas (C2S).

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administra al sujeto cada cuatro semanas (C4S).

De acuerdo con otra realización preferida, el tratamiento reduce el colesterol total en suero al menos aproximadamente 25% a aproximadamente 35% respecto a un nivel de predosificación y mantiene la reducción durante al menos un periodo de 24 días.

De acuerdo con otra realización preferida, el tratamiento reduce el colesterol total en suero al menos aproximadamente 65% a aproximadamente 80% respecto a un nivel de predosificación y mantiene la reducción durante al menos un periodo de 24 días.

De acuerdo con otra realización preferida, el tratamiento reduce los niveles de triglicéridos en suero al menos aproximadamente 25% a aproximadamente 40% respecto a un nivel de predosificación.

De acuerdo con otra realización preferida, el tratamiento reduce el colesterol HDL en suero no más del 5% respecto a un nivel de predosificación.

De acuerdo con otra realización preferida, el tratamiento tiene un efecto pequeño o no mensurable en la función hepática, según se determina por las medidas de ALT y AST.

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno comprende las CDR de cadena pesada y ligera de un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NOs: 90/92.

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno comprende un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NOs: 90/92.

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo compite para la unión a hPCSK9 con un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que comprende un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NOs: 90/92.

De acuerdo con otra realización preferida, la estatina es seleccionada del grupo que consiste en cerivastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavasatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina y pravastatina.

De acuerdo con otra realización preferida, la estatina es atorvastatina administrada a una dosificación de 10 mg, 20 mg, 40 mg u 80 mg.

En un trigesimoquinto aspecto, la presente invención se refiere a un kit para tratar niveles elevados de colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL) en un sujeto, comprendiendo el kit (a) forma farmacéutica de dosificación unitaria que comprende un anticuerpo, o un fragmento de unión al antígeno del mismo, que se unen específicamente a hPCSK9, y portador farmacéuticamente aceptable, donde el anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno está presente en una cantidad de dosificación en el intervalo de alrededor de 5 mg a alrededor de 500 mg, y (b) una etiqueta o prospecto con instrucciones de uso.

De acuerdo con una realización preferida del 35º aspecto, la etiqueta indica que los pacientes que reciben tratamiento con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno pueden tratarse para una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia y aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares.

De acuerdo con otra realización preferida, la enfermedad o afección es hipercolesterolemia primaria o hipercolesterolemia familiar. De acuerdo con otra realización preferida, la enfermedad o afección es hipercolesterolemia que no está controlada por estatinas.

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno está presente en una cantidad de dosificación en el intervalo de alrededor de 50 mg a alrededor de 300 mg. De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno está presente en una cantidad de dosificación de alrededor de 150 mg.

De acuerdo con otra realización preferida, la etiqueta o prospecto indica que el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administra al sujeto en semanas alternas (C2S).

De acuerdo con otra realización preferida, la etiqueta o prospecto indica que el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administra al sujeto cada cuatro semanas (C4S).

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno comprende las CDR de cadena pesada y ligera de un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NOs: 90/92.

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno comprende un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NOs: 90/92.

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo compite para unión a hPCSK9 con un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que comprende un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NOs: 90/92.

De acuerdo con otra realización preferida, el kit comprende además un inhibidor de HMG-CoA reductasa. De acuerdo con otra realización preferida, el inhibidor está en una cantidad de dosificación en el intervalo de alrededor de 0,05 mg a 100 mg. De acuerdo con otra realización preferida, el inhibidor de HMG-CoA reductasa es una estatina. De acuerdo con otra realización preferida, la estatina es seleccionada del grupo que consiste en cerivastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavasatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina y pravastatina.

De acuerdo con otra realización preferida, las instrucciones indican que la estatina es atorvastatina administrada a una dosificación de 10 mg, 20 mg, 40 mg u 80 mg.

De acuerdo con otra realización preferida, las instrucciones indican que el tratamiento con el anticuerpo o un está contraindicado para pacientes que pertenecen a uno o más de los grupos siguientes:

(i) fumadores;

(ii) personas que tienen 70 años de edad o más;

(iii) personas que padecen hipertensión;

(iv) mujeres que están embarazadas;

(v) mujeres que están intentando quedarse embarazadas;

(vi) mujeres que están lactando;

(vii) personas que tienen o han tenido una enfermedad que afecta al hígado;

(viii) personas que tenían pruebas anómalas inexplicables de la función del hígado;

(ix) personas que beben cantidades excesivas del alcohol;

(x) personas que tienen problemas de riñón;

(xi) personas que padecen hipotiroidismo;

(xii) personas que padecen trastornos musculares;

(xiii) personas que se han encontrado con problemas musculares previos durante el

tratamiento con medicamentos para reducir el nivel de lípidos;

(xiv) personas que tienen graves problemas con su respiración;

(xv) personas que toman uno más de los siguientes medicamentos: medicamentos que alteran el modo en el que trabajan los sistemas inmunitarios (p. ej. ciclosporina o antihistaminas), antibióticos o medicamentos antifúngicos (p. ej. eritromicina, claritromicina, cetoconazol, itraconazol, rifampicina, ácido fusídico), medicamentos que regulan los niveles de lípidos (p. ej. gemfibrozil, colestipol), bloqueadores de los canales del calcio (p. ej. verapamilo, diltiazem), medicamentos que regulan el ritmo cardíaco (digoxina, amiodarona), inhibidores de proteasa utilizados en el tratamiento del VIH (p. ej. nelfinavir), warfarina, contraceptivos orales, antiácidos o hierba de San Juán; o

(xvi) personas que beben más de 0,1 L de zumo de pomelo al dia;

(xvii) personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) de más de 40;

(xviii) personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) de menos de 18;

(xix) personas que padecen diabetes de tipo 1 o diabetes de tipo 2;

(xx) personas positivas para la hepatitis B o la hepatitis C; o

(xxi) personas que tienen una sensibilidad conocida a agentes terapéuticos con anticuerpos monoclonales.

En un trigesimosexto aspecto, la presente invención se refiere a un método para tratar a un sujeto que padece una enfermedad o trastorno caracterizado por niveles elevados de colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL), comprendiendo el método:

(a) seleccionar un sujeto con un nivel de C-LDL en sangre mayor de 100 mg/dL, y

(b) administrar a dicho sujeto una composición que comprende un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana (hPCSK9), reduciendo de esta manera los niveles de colesterol en el sujeto que lo necesita.

De acuerdo con una realización preferida, la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia y aterosclerosis.

De acuerdo con otra realización preferida, la enfermedad o afección es hipercolesterolemia primaria o hipercolesterolemia familiar.

De acuerdo con otra realización preferida, la enfermedad o afección es hipercolesterolemia que no está controlada por estatinas.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto tiene un índice de masa corporal (IMC) de menos de 18 kg/m^2 o mayor de 40 kg/m^2.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto no había sido instruido previamente para llevar una dieta para reducir el colesterol.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto no ha tomado previamente un fármaco para reducir el colesterol excepto atorvastatina.

De acuerdo con otra realización preferida, la atorvastatina se administró a alrededor de 10 mg al día.

De acuerdo con otra realización preferida, el fármaco para reducir el colesterol se selecciona del grupo que consiste en fibratos, resinas captadoras de ácido biliar, niacina, bloqueadores de la absorción de colesterol intestinal (ICA), y ácidos grasos omega-3. De acuerdo con otra realización preferida, la niacina se administra a más de 500 mg al día. De acuerdo con otra realización preferida, los ácidos grasos omega 3 se administran a más de 1.000 mg al día.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto no padece diabetes. De acuerdo con otra realización preferida, la diabetes es diabetes de tipo 1. De acuerdo con otra realización preferida, la diabetes es diabetes de tipo 2. De acuerdo con otra realización preferida, la diabetes de tipo 2 se trata con insulina.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto tiene una concentración de hemoglobina glicosilada en sangre mayor de o igual a 8,5%.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto es negativo para el antígeno de superficie de la hepatitis B y C.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto tiene una concentración de triglicéridos en sangre de más de 350 mg/dL.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto tiene menos de 1.500 neutrófilos por mm cúbico de sangre.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto tiene menos de 100.000 plaquetas por mm cúbico de sangre.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto es hembra.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto no está embarazado.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto tiene una concentración de hormona estimuladora del tiroides en sangre que está por encima del límite inferior del normal y por debajo del límite superior del normal.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto tiene creatina en suero de menos de 1,4 del límite superior del normal.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto es un macho.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto tiene creatina en suero de menos de 1,5 el límite superior normal.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto tiene una cantidad de aspartato transaminasa que es menos de dos veces el límite superior del normal.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto tiene una cantidad de alanina transaminasa que es menos de dos veces el límite superior del normal.

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se administran en una cantidad de dosificación en el intervalo de alrededor de 5 mg a alrededor de 500 mg.

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se administran en una cantidad de dosificación en el intervalo de alrededor de 50 mg a alrededor de 300 mg.

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo se administra a 200-300 mg cada cuatro semanas.

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se administran en una cantidad de dosificación de alrededor de 150 mg.

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran al sujeto en semanas alternas (C2S).

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran al sujeto cada cuatro semanas (C4S).

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno comprenden las CDR de la cadena pesada y ligera de un par de secuencias de

aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92.

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92.

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo compiten por unirse a hPCSK9 con un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92.

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo se administra subcutáneamente.

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo se administra en el abdomen.

De acuerdo con otra realización preferida, un inhibidor de HMG-CoA reductasa se administra al sujeto.

De acuerdo con otra realización preferida, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se administra en una cantidad de dosificación en el intervalo de alrededor de 0,05 mg a 100 mg.

De acuerdo con otra realización preferida, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

De acuerdo con otra realización preferida, la estatina es seleccionada del grupo que consiste en cerivastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, y pravastatina.

De acuerdo con otra realización preferida, la estatina es atorvastatina administrada a una dosificación de 10 mg u 80 mg.

De acuerdo con otra realización preferida, la atorvastatina se administra a alrededor de 10 mg al día y a 80 mg un día en un período de 8 semanas.

En un trigesimoséptimo aspecto, la presente invención se refiere a un método para reducir los niveles de colesterol en un sujeto que lo necesita, que comprende:

(a) seleccionar un sujeto con un nivel de colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL) en sangre mayor de 100 mg/dL, y

(b) administrar a dicho sujeto una composición que comprende un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a la proproteína

convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana (hPCSK9), reduciendo de esta manera los niveles de colesterol en el sujeto que lo necesita.

De acuerdo con una realización preferida del 37º aspecto, la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia y aterosclerosis.

De acuerdo con otra realización preferida, la enfermedad o afección es hipercolesterolemia primaria o hipercolesterolemia familiar.

De acuerdo con otra realización preferida, la enfermedad o afección es hipercolesterolemia que no está controlada por estatinas.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto tiene un índice de masa corporal (IMC) de menos de 18 kg/m^2 o mayor de 40 kg/m^2.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto no había sido instruido previamente para llevar una dieta para reducir el colesterol.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto no ha tomado previamente un fármaco para reducir el colesterol excepto atorvastatina.

De acuerdo con otra realización preferida, la atorvastatina se administró a alrededor de 10 mg al día.

De acuerdo con otra realización preferida, el fármaco para reducir el colesterol se selecciona del grupo que consiste en fibratos, resinas captadoras de ácido biliar, niacina, bloqueadores de la absorción de colesterol intestinal (ICA), y ácidos grasos omega-3.

De acuerdo con otra realización preferida, la niacina se administra a más de 500 mg al día.

De acuerdo con otra realización preferida, los ácidos grasos omega 3 se administran a más de 1.000 mg al día.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto no padece diabetes.

De acuerdo con otra realización preferida, la diabetes es diabetes de tipo 1.

De acuerdo con otra realización preferida, la diabetes es diabetes de tipo 2.

De acuerdo con otra realización preferida, la diabetes de tipo 2 se trata con insulina.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto tiene una concentración de

hemoglobina glicosilada en sangre mayor de o igual a 8,5%.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto es negativo para el antígeno de superficie de la hepatitis B y C.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto tiene una concentración de triglicéridos en sangre de más de 350 mg/dL.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto tiene menos de 1.500 neutrófilos por mm cúbico de sangre.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto tiene menos de 100.000 plaquetas por mm cúbico de sangre.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto es hembra.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto no está embarazado.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto tiene una concentración de hormona estimuladora del tiroides en sangre que está por encima del límite inferior del normal y por debajo del límite superior del normal.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto tiene creatina en suero de menos de 1,4 del límite superior del normal.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto es un macho.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto tiene creatina en suero de menos de 1,5 el límite superior normal.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto tiene una cantidad de aspartato transaminasa que es menos de dos veces el límite superior del normal.

De acuerdo con otra realización preferida, el sujeto tiene una cantidad de alanina transaminasa que es menos de dos veces el límite superior del normal.

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se administran en una cantidad de dosificación en el intervalo de alrededor de 5 mg a alrededor de 500 mg.

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se administran en una cantidad de dosificación en el intervalo de alrededor de 50 mg a alrededor de 300 mg.

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo se administra a 200-300 mg cada cuatro semanas.

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se administran en una cantidad de dosificación de alrededor de 150 mg.

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran al sujeto en semanas alternas (C2S).

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran al sujeto cada cuatro semanas (C4S).

De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno comprenden las CDR de la cadena pesada y ligera de un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92. De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92. De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo compiten por unirse a hPCSK9 con un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92. De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo se administra subcutáneamente. De acuerdo con otra realización preferida, el anticuerpo se administra en el abdomen.

De acuerdo con otra realización preferida, el método comprende además administrar un inhibidor de la HMG-CoA reductasa al sujeto. De acuerdo con otra realización preferida, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se administra en una cantidad de dosificación en el intervalo de alrededor de 0,05 mg a 100 mg. De acuerdo con otra realización preferida, el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina. De acuerdo con otra realización preferida, la estatina es seleccionada del grupo que consiste en cerivastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, y pravastatina. De acuerdo con otra realización preferida, la estatina es atorvastatina administrada a una dosificación de 10 mg, 20 mg, 40 mg u 80 mg. De acuerdo con otra realización preferida, la atorvastatina se administra a alrededor de 10 mg al día y a 80 mg un día en un período de 8 semanas.

Se pueden combinar varios aspectos de la invención entre sí. Por ejemplo, el método para tratar una enfermedad o afección de acuerdo con el primer aspecto y el método para tratar una enfermedad o afección de acuerdo con el decimotercer aspecto se pueden combinar.

Como resultado de esta combinación la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o afección que caracteriza el tratamiento de ciertos grupos de sujetos mediante ciertos regímenes de dosificación. De una manera análoga, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección relacionadas con ciertos regímenes de dosificación de acuerdo con el segundo aspecto se pueden combinar con el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección de acuerdo con el decimoquinto aspecto. Como resultado de esta combinación la presente invención se refiere a un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo para su uso en el tratamiento de ciertos grupos de sujetos mediante ciertos regímenes de dosificación.

De acuerdo con otro ejemplo, el método para tratar una enfermedad o afección de acuerdo con el primer aspecto y el método para tratar una enfermedad o afección de acuerdo con el decimocuarto aspecto se pueden combinar. Como resultado de esta combinación la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o afección que excluye ciertos grupos de sujetos de un tratamiento mediante un cierto régimen de dosificación. De una manera análoga, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección de acuerdo con el segundo aspecto se pueden combinar con el anticuerpo o fragmentos de unión al antígeno para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección de acuerdo con el decimosexto aspecto. Como resultado de esta combinación la presente invención se refiere a un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo para su uso en el tratamiento mediante ciertos regímenes de dosificación, donde ciertos grupos de sujetos son excluidos del tratamiento.

El experto reconocerá otras realizaciones preferidas resultantes de combinaciones adecuadas de diferentes aspectos y realizaciones de la presente invención.

Los usos farmacéuticos de la presente invención como se describe en el presente documento también se refieren a los usos del anticuerpo dado o fragmento de unión al antígeno del mismo, de la composición farmacéutica dada, etc. para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una o más de las enfermedades o afecciones descritas en el presente documento.

ANTICUERPOS PREFERIDOS PARA PONER EN PRÁCTICA LA PRESENTE INVENCIÓN

La siguiente sección describe rasgos funcionales y estructurales de los anticuerpos y

fragmentos de unión al antígeno de los mismos que se pueden utilizar para poner en práctica los veintiún aspectos de la presente invención. De este modo, se debe entender que expresiones tales como "en las realizaciones preferidas ", "en algunas realizaciones ", "en otra realización preferida" y expresiones similares hacen referencia a realizaciones del primer aspecto de la presente invención, el segundo aspecto de la presente invención, el tercer aspecto de la presente invención, el cuarto aspecto de la presente invención, el quinto aspecto de la presente invención, el sexto aspecto de la presente invención, el séptimo aspecto de la presente invención, el octavo aspecto de la presente invención, el noveno aspecto de la presente invención, el décimo aspecto de la presente invención, el undécimo aspecto de la presente invención, el duodécimo aspecto de la presente invención, el decimotercer aspecto de la presente invención, el decimocuarto aspecto de la presente invención, el decimoquinto aspecto de la presente invención, el decimosexto aspecto de la presente invención, el decimoséptimo aspecto de la presente invención, el decimoctavo aspecto de la presente invención, el decimonoveno aspecto de la presente invención, el vigésimo aspecto, y el vigesimoprimer aspecto de la presente invención, el vigesimosegundo aspecto de la presente invención, el vigesimotrcer aspecto de la presente invención, el vigesimocuarto aspecto de la presente invención, el vigesimoquinto aspecto de la presente invención, el vigesimosexto aspecto de la presente invención, el vigesimoséptimo aspecto de la presente invención, el vigesimoctavo aspecto de la presente invención, el vigesimonoveno aspecto de la presente invención, el trigésimo aspecto de la presente invención, el vigesimoprimer aspecto de la presente invención, el trigesimoprimer aspecto de la presente invención, el trigesimosegundo aspecto de la presente invención, el trigesimotercer aspecto de la presente invención, el trigesimocuarto aspecto de la presente invención, el trigesimoquinto aspecto de la presente invención, el trigesimosexto aspecto de la presente invención, el trigesimoséptimo aspecto de la presente invención.

Todos los anticuerpos o fragmentos de unión al antígeno de los mismos adecuados para poner en práctica la presente invención se unen específicamente a hPCSK9. En realizaciones preferidas de cualquier aspecto de la presente invención, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo es un anticuerpo humano recombinante o un fragmento del mismo. En realizaciones más específicas, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo es un anticuerpo monoclonal totalmente humano o fragmento de unión al antígeno del mismo que se une específicamente a hPCSK9 y neutraliza la actividad de PCSK9.

Los mAb utilizables en la presente invención pueden ser completos (p. ej., un anticuerpo IgG1 o IgG4) o pueden comprender solamente una porción de unión al antígeno (p. ej., un fragmento Fab, F(ab')2 o scFv), y pueden estar modificados para afectar a la funcionalidad, p. ej., para eliminar funciones efectoras residuales (Reddy et al. (2000) J. Immunol. 164:1925-1933).

En realizaciones preferidas, los anticuerpos de la presente invención se caracterizan por uno o más de los rasgos siguientes tras la administración a un sujeto, preferiblemente un mamífero humano o no humano y más preferiblemente un ser humano:

- reducción de los niveles de lipoproteína de baja densidad (C-LDL) de al menos alrededor de -25% a alrededor de -40% con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo de al menos un período de 14 días, donde la reducción sostenida es preferiblemente de al menos -25% y más preferiblemente de al menos -30% con respecto al nivel de predosificación, particularmente si se administra a una dosis de alrededor de 40 a alrededor de 60 mg, preferiblemente alrededor de 45 a alrededor de 55 mg y más preferiblemente alrededor de 50 mg en un régimen de administración bisemanal (en semanas alternas, C2S);

- reducción de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL) de al menos alrededor de -50 % a alrededor de -65% con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo de al menos un período de 14 días, donde la reducción sostenida es preferiblemente de al menos -40% y más preferiblemente de al menos -45% con respecto al nivel de predosificación, particularmente cuando se administra a una dosis de alrededor de 100 mg C2S,

- reducción de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL) de al menos alrededor de -60% a al menos alrededor de -75% [p. ej. al menos alrededor de -60 %, al menos alrededor de -65%, al menos alrededor de -70 o al menos alrededor de -75%] con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo de al menos un período de 14 días, donde la reducción sostenida es preferiblemente de al menos -55% y más preferiblemente de al menos -60% con respecto al nivel de predosificación, particularmente cuando se administra a una dosis de alrededor de 150 mg C2S,

- reducción de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL) de al menos alrededor de 40% a alrededor de 75% con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo de al menos un período de 28 días, donde la reducción sostenida es

preferiblemente de al menos -35% y más preferiblemente de al menos -40% con respecto al nivel de predosificación, particularmente cuando se administra a una dosis de alrededor de 200 mg C4S,

- reducción de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL) de al menos alrededor de -50% a alrededor de -75% con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo al menos un período de 28 días, donde la reducción sostenida es preferiblemente de al menos -40% y más preferiblemente de al menos -45% con respecto al nivel de predosificación, particularmente cuando se administra a una dosis de alrededor de 300 mg C4S,

- aumento de los niveles de colesterol HDL en suero de al menos 2%, al menos 2,5%, al menos, 3%, al menos 3,5%, al menos 4%, al menos 4,5%, al menos 5% o al menos 5,5% con respecto al nivel de predosificación, particularmente cuando se administra a una dosis de alrededor de 150 mg C2S,

- efecto pequeño o no detectable en los niveles de troponina,

- aumento de uno o más de: Niveles totales de colesterol, niveles de ApoB, niveles de C no HDL, razón de Apo-B/ApoA-1.

Los anticuerpos de acuerdo con la presente invención exhiben las propiedades anteriores preferiblemente cuando se administran en combinación con un tratamiento con inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Las realizaciones preferidas de inhibidores de la HMG-CoA reductasa para usarse junto con el anticuerpo de la invención y los regímenes de dosificación y administración del mismo pueden encontrarse a lo largo de la especificación, particularmente como se describe en aspectos relacionados con los usos médicos y los métodos de tratamiento.

De acuerdo con otra realización preferida de los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno de los mismos de la presente invención, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo tienen una o más de las siguientes características:

– El anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno comprenden las CDR de la cadena pesada y ligera de un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92.

– El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO:

90/92.

- El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo compiten por unirse a hPCSK9 con un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92.

De acuerdo con otra realización preferida de los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno de los mismos de la presente invención, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo tienen una o más de las siguientes características:

- superación de la resistencia a las estatinas en mamíferos, especialmente en roedores tales como el hámster

- aumento de la expresión de LDLR en mamíferos, particularmente en roedores tales como el hámster

- reducción del C-LDL en suero en roedores tales como el hámster

- reducción sinérgica del C-LDL junto con la administración de inhibidor de HMG-CoA reductasa, particularmente en roedores tales como el hámster, donde el inhibidor de HMG-CoA reductasa es preferiblemente la atorvastatina.

En realizaciones preferidas, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo se caracterizan por uno o más de los siguientes:

(i) capaz de reducir colesterol total en suero al menos de alrededor de 25 a alrededor de 35% y sosteniendo la reducción a lo largo de al menos un período de 24 días con respecto al nivel de predosificación, preferiblemente la reducción del colesterol total en suero es de al menos alrededor de 30-40%;

(ii) capaz de reducir el colesterol LDL en suero al menos alrededor de 65-80% y sosteniendo la reducción a lo largo de al menos un período de 24 días con respecto al nivel de predosificación;

(iii) capaz de reducir los triglicéridos en suero al menos alrededor de 25-40% con respecto al nivel de predosificación;

(iv) logra uno o más de (i)-(iii) sin reducir el colesterol HDL en suero o reducir el colesterol HDL en suero no más de 5% con respecto al nivel de predosificación;

(v) logra uno o más de (i)-(iii) con efecto pequeño o no medible sobre la función del hígado,

según se determina por medio de las mediciones de ALT y AST.

En realizaciones preferidas, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo se caracterizan por uno o más de los siguientes:

(i) capaz de reducir el colesterol LDL al menos alrededor de 40-70% y sosteniendo la reducción a lo largo de al menos un período de 60 o 90 días con respecto al nivel de predosificación;

(ii) capaz de reducir los triglicéridos en suero al menos alrededor de 25-40% con respecto al nivel de predosificación;

(iii) no reduce el colesterol HDL en suero o reduce el colesterol HDL en suero no más de 5% con respecto al nivel de predosificación.

En una realización, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo se caracterizan porque se unen a un epítopo que comprende el residuo de aminoácido 238 de hPCSK9 (SEQ ID NO: 755). En una realización más específica, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se une a un epítopo que comprende uno o más de los residuos de aminoácidos en las posiciones 238, 153, 159 y 343 de hPCSK9 (SEQ ID NO: 755). En una realización más específica, el anticuerpo o fragmento del mismo está caracterizado porque se une a un epítopo que no comprende un residuo de aminoácido en las posiciones 192, 194, 197 o 237 del SEQ ID NO: 755.

En una realización, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo se caracterizan porque se unen a un epítopo que comprende el residuo de aminoácido 366 de hPCSK9 (SEQ ID NO: 755). En una realización más específica, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se une a un epítopo que comprende uno o más de los residuos de aminoácidos en las posiciones 147, 366 y 380 de hPCSK9 (SEQ ID NO: 755). En una realización más específica, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo está caracterizado porque se une a un epítopo que no comprende un residuo de aminoácido en la posición 215 o 238 del SEQ ID NO: 755.

En una realización, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden una región variable de la cadena pesada (HCVR) seleccionada del grupo que consiste en el SEQ ID NO: 2, 18, 22, 26, 42, 46, 50, 66, 70, 74, 90, 94, 98, 114, 118, 122, 138, 142, 146, 162, 166, 170, 186, 190, 194, 210, 214, 218, 234, 238, 242, 258, 262, 266, 282, 286, 290, 306, 310, 314, 330, 334, 338, 354, 358, 362, 378, 382, 386, 402, 406, 410, 426, 430, 434, 450, 454, 458, 474, 478, 482, 498, 502, 506, 522, 526, 530, 546, 550, 554, 570, 574, 578,

594, 598, 602, 618, 622, 626, 642, 646, 650, 666, 670, 674, 690, 694, 698, 714, 718, 722, 738 y 742, o una secuencia sustancialmente similar del mismo que tiene al menos 90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia. En una realización, la HCVR comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en el SEQ ID NO: 50, 66, 70, 74, 90, 94, 122, 138, 142, 218, 234, 238, 242, 258, 262, 314, 330 y 334. En una realización más específica, la HCVR comprende el SEQ ID NO: 90 o 218.

En una realización, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden una región variable de la cadena ligera (LCVR) seleccionada del grupo que consiste en el SEQ ID NO: 10, 20, 24, 34, 44, 48, 58, 68, 72, 82, 92, 96, 106, 116, 120, 130, 140, 144, 154, 164, 168, 178, 188, 192, 202, 212, 216, 226, 236, 240, 250, 260, 264, 274, 284, 288, 298, 308, 312, 322, 332, 336, 346, 356, 360, 370, 380, 384, 394, 404, 408, 418, 428, 432, 442, 452, 456, 466, 476, 480, 490, 500, 504, 514, 524, 528, 538, 548, 552, 562, 572, 576, 586, 596, 600, 610, 620, 624, 634, 644, 648, 658, 668, 672, 682, 692, 696, 706, 716, 720, 730, 740 y 744, o una secuencia sustancialmente similar del mismo que tiene al menos 90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia. En una realización, la LCVR comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en el SEQ ID NO: 58, 68, 72, 82, 92, 96, 130, 140, 144, 226, 236, 240, 250, 260, 264, 322, 332 y 336. En una realización más específica, la LCVR comprende el SEQ ID NO: 92 o 226.

En realizaciones específicas, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden un par de secuencias de HCVR y LCVR (HCVR/LCVR) seleccionado del grupo que consiste en SEQ ID NO: 2/10, 18/20, 22/24, 26/34, 42/44, 46/48, 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 98/106, 114/116, 118/120, 122/130, 138/140, 142/144, 146/154, 162/164, 166/168, 170/178, 186/188, 190/192, 194/202, 210/212, 214/216, 218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260, 262/264, 266/274, 282/284, 286/288, 290/298, 306/308, 310/312, 314/322, 330/332, 334/336, 338/346, 354/356, 358/360, 362/370, 378/380, 382/384, 386/394, 402/404, 406/408, 410/418, 426/428, 430/432, 434/442, 450/452, 454/456, 458/466, 474/476, 478/480, 482/490, 498/500, 502/504, 506/514, 522/524, 526/528, 530/538, 546/548, 550/552, 554/562, 570/572, 574/576, 578/586, 594/596, 598/600, 602/610, 618/620, 622/624, 626/634, 642/644, 646/648, 650/658, 666/668, 670/672, 674/682, 690/692, 694/696, 698/706, 714/716, 718/720, 722/730, 738/740 y 742/744. En una realización, el par de secuencias de HCVR y LCVR comprende uno del SEQ ID NO: 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 122/130, 138/140, 142/144, 218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260, 262/264, 314/322, 330/332 y 334/336. En realizaciones preferidas, el anticurpo o fragmento de unión al antígeno del

mismo comprenden una secuencia de aminoácidos de HCVR como se muestra en el SEQ ID NO: 90 y una secuencia de aminoácidos de LCVR como se muestra en el SEQ ID NO: 92. En otra realización preferida, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden una secuencia de aminoácidos de HCVR como se muestra en el SEQ ID NO: 218 y una secuencia de aminoácidos de LCVR como se muestra en el SEQ ID NO: 226.

En realizaciones preferidas, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden un dominio CDR3 de la cadena pesada (HCDR3) seleccionado del grupo que consiste en el SEQ ID NO: 8, 32, 56, 80, 104, 128, 152, 176, 200, 224, 248, 272, 296, 320, 344, 368, 392, 416, 440, 464, 488, 512, 536, 560, 584, 608, 632, 656, 680, 704 y 728, o una secuencia sustancialmente similar del mismo que tiene al menos 90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia; y un dominio CDR3 de la cadena ligera (LCDR3) seleccionado del grupo que consiste en el SEQ ID NO: 16, 40, 64, 88, 112, 136, 160, 184, 208, 232, 256, 280, 304, 328, 352, 376, 400, 424, 448, 472, 496, 520, 544, 568, 592, 616, 640, 664, 688, 712 y 736, o secuencias sustancialmente similares del mismo que tienen al menos 90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia. En una realización, el par de secuencias HCDR3/LCDR3 se selecciona del grupo que consiste en el SEQ ID NO: 56/64, 80/88, 128/136, 224/232, 248/256 y 320/328. En realizaciones más preferidas, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden un dominio HCDR3 como se muestra en el SEQ ID NO: 80 y un dominio LCDR3 como se muestra en el SEQ ID NO: 88. En otra realización preferida, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden un dominio HCDR3 como se muestra en el SEQ ID NO: 224 y un dominio LCDR3 como se muestra en el SEQ ID NO: 232.

En una realización adicional, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden adicionalmente un dominio CDR1 de la cadena pesada (HCDR1) seleccionado del grupo que consiste en el SEQ ID NO: 4, 28, 52, 76, 100, 124, 148, 172, 196, 220, 244, 268, 292, 316, 340, 364, 388, 412, 436, 460, 484, 508, 532, 556, 580, 604, 628, 652, 676, 700 y 724, o una secuencia sustancialmente similar del mismo que tiene al menos 90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia; un dominio CDR2 de la cadena pesada (HCDR2) seleccionado del grupo que consiste en el SEQ ID NO: 6, 30, 54, 78, 102, 126, 150, 174, 198, 222, 246, 270, 294, 318, 342, 366, 390, 414, 438, 462, 486, 510, 534, 558, 582, 606, 630, 654, 678, 702 y 726, o una secuencia sustancialmente similar del mismo que tiene al menos 90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99% de

identidad de secuencia; un dominio CDR1 de la cadena ligera (LCDR1) seleccionado del grupo que consiste en el SEQ ID NO: 12, 36, 60, 84, 108, 132, 156, 180, 204, 228, 252, 276, 300, 324, 348, 372, 396, 420, 444, 468, 492, 516, 540, 564, 588, 612, 636, 660, 684, 708 y 732, o una secuencia sustancialmente similar del mismo que tiene al menos 90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia; y un dominio CDR2 de la cadena ligera (LCDR2) seleccionado del grupo que consiste en el SEQ ID NO: 14, 38, 62, 86, 110, 134, 158, 182, 206, 230, 254, 278, 302, 326, 350, 374, 398, 422, 446, 470, 494, 518, 542, 566, 590, 614, 638, 662, 686, 710 y 734, o una secuencia sustancialmente similar del mismo que tiene al menos 90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia. En una realización, las secuencias CDR de la cadena pesada y ligera comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste en el SEQ ID NO: 52, 54, 56, 60, 62, 64; 76, 78, 80, 84, 86, y 88. 124, 126, 128, 132, 134, y 136. 220, 222, 224, 228, 230, y 232. 244, 246, 248, 252, 254, y 256. 316, 318, 320, 324, 326, y 328. En realizaciones más específicas, las secuencias CDR comprenden el SEQ ID NO: 76, 78, 80, 84, 86, y 88. o 220, 222, 224, 228, 230, y 232. En realizaciones preferidas, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden secuencias de aminoácidos de CDR de la cadena pesada y ligera como se muestra en los SEQ ID NO: 76, 78, 80, 84, 86 y 88. En otra realización preferida, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden secuencias de aminoácidos de CDR de la cadena pesada y ligera como se muestra en los SEQ ID NO: 220, 222, 224, 228, 230 y 232.

En una realización relacionada, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden dominios CDR de la cadena pesada y ligera contenidos en pares de secuencias de cadena pesada y ligera seleccionados del grupo que consiste en el SEQ ID NO: 2/10, 18/20, 22/24, 26/34, 42/44, 46/48, 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 98/106, 114/116, 118/120, 122/130, 138/140, 142/144, 146/154, 162/164, 166/168, 170/178, 186/188, 190/192, 194/202, 210/212, 214/216, 218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260, 262/264, 266/274, 282/284, 286/288, 290/298, 306/308, 310/312, 314/322, 330/332, 334/336, 338/346, 354/356, 358/360, 362/370, 378/380, 382/384, 386/394, 402/404, 406/408, 410/418, 426/428, 430/432, 434/442, 450/452, 454/456, 458/466, 474/476, 478/480, 482/490, 498/500, 502/504, 506/514, 522/524, 526/528, 530/538, 546/548, 550/552, 554/562, 570/572, 574/576, 578/586, 594/596, 598/600, 602/610, 618/620, 622/624, 626/634, 642/644, 646/648, 650/658, 666/668, 670/672, 674/682, 690/692, 694/696, 698/706, 714/716, 718/720, 722/730, 738/740 y 742/744. En una realización, las secuencias de CDR están contenidas en HCVR y LCVR

seleccionados de los pares de secuencias de aminoácidos del SEQ ID NO: 50/58, 66/68, 70/72, 74/82, 90/92, 94/96, 122/130, 138/140, 142/144, 218/226, 234/236, 238/240, 242/250, 258/260, 262/264, 314/322, 330/332 y 334/336. En realizaciones más específicas, las secuencias de CDR están comprendidas en las secuencias HCVR/LCVR seleccionadas del SEQ ID NO: 90/92 ó 218/226. En realizaciones preferidas, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden las CDR de la cadena pesada y ligera de un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en el SEQ ID NO: 90/92. En otra realización preferida, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden las CDR de la cadena pesada y ligera de un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en el SEQ ID NO: 218/226.

En una realización específica, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo comprende la región variable de la cadena pesada (HCVR), de SEQ ID NO: 90 o una secuencia sustancialmente similar del mismo que tiene al menos 90% al menos 95%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia.

En una realización específica, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo comprende además la región variable de la cadena ligera (LCVR), de SEQ ID NO: 92 o una secuencia sustancialmente similar del mismo que tiene al menos 90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia.

En realizaciones específicas, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo comprende la secuencia de aminoácidos de HCVR como se muestra en SEQ ID NO: 90 y una secuencia de aminoácidos de LCVR como se muestra en SEQ ID NO: 92.

En realizaciones específicas, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo comprende un dominio CDR3 de la cadena pesada (HCDR3) de SEQ ID NO: 80 o una secuencia sustancialmente similar del mismo que tiene al menos 90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia; y/o un dominio CDR3 de la cadena ligera (LCDR3) de SEQ ID NO: 88, o secuencias sustancialmente similares del mismo que tienen al menos 90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia. En una realización, el par de secuencias HCDR3/LCDR3 es SEQ ID NO: 80/88. En realizaciones más preferidas, el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden un dominio HCDR3 como se muestra en el SEQ ID NO: 80 y un dominio LCDR3 como se muestra en el SEQ ID NO: 88.

En una realización específica adicional, el anticuerpo o el fragmento de unión al

antígeno del mismo comprenden adicionalmente el dominio CDR1 de la cadena pesada (HCDR1) de SEQ ID NO: 76, o una secuencia sustancialmente similar del mismo que tiene al menos 90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia y/o el dominio CDR2 de la cadena pesada (HCDR2) de SEQ ID NO: 78, o una secuencia sustancialmente similar del mismo que tiene al menos 90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia y/o un dominio CDR1 de la cadena ligera (LCDR1) de SEQ ID NO: 84, o una secuencia sustancialmente similar del mismo que tiene al menos 90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia; y/o un dominio CDR2 de la cadena ligera (LCDR2) de SEQ ID NO: 86, o una secuencia sustancialmente similar del mismo que tiene al menos 90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia. En una realización, las secuencias de CDR de la cadena pesada y ligera comprenden una secuencia seleccionada del grupo que consiste en el SEQ ID NO: 76, 78, 80, 84, 86, 88. En realizaciones preferidas, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden secuencias de aminoácidos de CDR de la cadena pesada y ligera como se muestra en el SEQ ID NO: 76, 78, 80, 84, 86 y 88.

En otra realización específica, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden dominios CDR de la cadena pesada y ligera contenidos en el par de secuencias de la cadena pesada y ligera del SEQ ID NO: 90/92.

Una realización particularmente preferida se refiere a un anticuerpo que comprende secuencias de HCVR/LCVR SEQ ID No: 90/92 y/o secuencias de CDR SEQ ID No: 76, 78, 80 y/o secuencias de CDR SEQ ID NO: 84, 86, 88. Otra realización particularmente preferida se refiere a un anticuerpo que comprende las secuencias de HCVR/LCVR SEQ ID No: 90/92 y las secuencias de CDR SEQ ID No: 76, 78, 80 y las secuencias de CDR SEQ ID NO: 84, 86, 88 ("316P").

En una realización, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprende una HCVR codificada por una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en el SEQ ID NO: 1, 17, 21, 25, 41, 45, 49, 65, 69, 73, 89, 93, 97, 113, 117, 121, 137, 141, 145, 161, 165, 169, 185, 189, 193, 209, 213, 217, 233, 237, 241, 257, 261, 265, 281, 285, 289, 305, 309, 313, 329, 333, 337, 353, 357, 361, 377, 381, 385, 401, 405, 409, 425, 429, 433, 449, 453, 457, 473, 477, 481, 497, 501, 505, 521, 525, 529, 545, 549, 553, 569, 573, 577, 593, 597, 601, 617, 621, 625, 641, 645, 649, 665, 669, 673, 689, 693, 697, 713, 717, 721, 737 y 741, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos 90%, al menos 95%, al menos 98%, o al menos 99% de identidad de secuencia de la misma. En una realización, la

HCVR es codificada por una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en el SEQ ID NO: 49, 65, 69, 73, 89, 93, 121, 137, 141, 217, 233, 237, 241, 257, 261, 313, 329 y 333. En realizaciones más específicas, la LCVR es codificada por una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en el SEQ ID NO: 89 y 217.

En una realización, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende adicionalmente una LCVR codificada por una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en el SEQ ID NO: 9, 19, 23, 33, 43, 47, 57, 67, 71, 81, 91, 95, 105, 115, 119, 129, 139, 143, 153, 163, 167, 177, 187, 191, 201, 211, 215, 225, 235, 239, 249, 259, 263, 273, 283, 287, 297, 307, 311, 321, 331, 335, 345, 355, 359, 369, 379, 383, 393, 403, 407, 417, 427, 431, 441, 451, 455, 465, 475, 479, 489, 499, 503, 513, 523, 527, 537, 547, 551, 561, 571, 575, 585, 595, 599, 609, 619, 623, 633, 643, 647, 657, 667, 671, 681, 691, 695, 705, 715, 719, 729, 739 y 743, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos 90%, al menos 95%, al menos 98%, o al menos 99% de identidad de secuencia de la misma. En una realización, la LCVR es codificada por una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en el SEQ ID NO: 57, 67, 71, 81, 91, 95, 129, 139, 143, 225, 235, 239, 249, 259, 263, 321, 331 y 335. En realizaciones más específicas, la LCVR es codificada por una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en el SEQ ID NO: 91 y 225.

En una realización, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden un dominio HCDR3 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en el SEQ ID NO: 7, 31, 55, 79, 103, 127, 151, 175, 199, 223, 247, 271, 295, 319, 343, 367, 391, 415, 439, 463, 487, 511, 535, 559, 583, 607, 631, 655, 679, 703 y 727, o una secuencia sustancialmente similar del mismo que tiene al menos 90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia de la misma; y un dominio LCDR2 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en el SEQ ID NO: 15, 39, 63, 87, 111, 135, 159, 183, 207, 231, 255, 279, 303, 327, 351, 375, 399, 423, 447, 471, 495, 519, 543, 567, 591, 615, 639, 663, 687, 711 y 735, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos 90%, al menos 95%, al menos 98%, o al menos 99% de identidad de secuencia de la misma. En una realización las HCDR3 y LCDR3 comprenden comprenden un par de secuencias codificado por la secuencia de ácido nucleico del SEQ ID NO: 55/63, 79/87, 127/135, 223/231, 247/255 y 319/327, respectivamente. En realizaciones más específicas, las HCDR3 y LCDR3 comprenden un par de secuencias codificado por la secuencia de ácido nucleico del SEQ ID NO: 79/87 y 223/231.

En una realización adicional, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del

mismo comprenden adicionalmente: un dominio HCDR1 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en el SEQ ID NO: 3, 27, 51, 75, 99, 123, 147, 171, 195, 219, 243, 267, 291, 315, 339, 363, 387, 411, 435, 459, 483, 507, 531, 555, 579, 603, 627, 651, 675, 699 y 723, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos 90%, al menos 95%, al menos 98%, o al menos 99% de identidad de secuencia de la misma; un dominio HCDR2 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en el SEQ ID NO: 5, 29, 53, 77, 101, 125, 149, 173, 197, 221, 245, 269, 293, 317, 341, 365, 389, 413, 437, 461, 485, 509, 533, 557, 581, 605, 629, 653, 677, 701 y 725, o una secuencia sustancialmente similar del mismo que tiene al menos 90%, al menos 95%, al menos 98% o al menos 99% de identidad de secuencia; un dominio LCDR1 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en el SEQ ID NO: 11, 35, 59, 83, 107, 131, 155, 179, 203, 227, 251, 275, 299, 323, 347, 371, 395, 419, 443, 467, 491, 515, 539, 563, 587, 611, 635, 659, 683, 707 y 731, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos 90%, al menos 95%, al menos 98%, o al menos 99% de identidad de secuencia de la misma; y un dominio LCDR2 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en el SEQ ID NO: 13, 37, 61, 85, 109, 133, 157, 181, 205, 229, 253, 277, 301, 325, 349, 373, 397, 421, 445, 469, 493, 517, 541, 565, 589, 613, 637, 661, 685, 709 y 733, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos 90%, al menos 95%, al menos 98%, o al menos 99% de identidad de secuencia de la misma. En una realización, las secuencias de las CDR de la cadena pesada y ligera están codificadas por las secuencias de ácidos nucleicos del SEQ ID NO: 51, 53, 55, 59, 61, y 63. 75, 77, 79, 83, 85, y 87. 123, 125, 127, 131, 133, y 135. 219, 221, 223, 227, 229, y 231. 243, 245, 247, 251, 253, y 255. y 315, 317, 319, 323, 325, 327. En realizaciones más específicas, las secuencias de las CDR de la cadena pesada y ligera están codificadas por las secuencias de ácidos nucleicos del SEQ ID NO: 75, 77, 79, 83, 85, y 87. y 219, 221, 223, 227, 229, 231.

En una realización adicional, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden una HCDR3 y una LCDR3, donde HCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} - X^{13} - X^{14} - X^{15} - X^{16} - X^{17} - X^{18} - X^{19} - X^{20} (SEQ ID NO: 747), donde X^1 es Ala, X^2 es Arg o Lys, X^3 es Asp, X^4 es Ser o Ile, X^5 es Asn o Val, X^6 es Leu o Trp, X^7 es Gly o Met, X^8 es Asn o Val, X^9 es Phe o Tyr, X^{10} es Asp, X^{11} es Leu o Met, X^{12} es Asp o está ausente, X^{13} es Tyr o está ausente, X^{14} es Tyr o está ausente, X^{15} es Tyr o está ausente, X^{16} es Tyr o está ausente, X^{17} es Gly o está ausente, X^{18} es Met o está ausente, X^{19} es Asp o está ausente, y X^{20} es Val o está

ausente; y LCDR3 comprende una secuencia de aminoácidos de fórmula X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 (SEQ ID NO: 750), donde X^1 es Gln o Met, X^2 es Gln, X^3 es Tyr o Thr, X^4 es Tyr o Leu, X^5 es Thr o Gln, X^6 es Thr, X^7 es Pro, X^8 es Tyr o Leu, y X^9 es Thr.

En una realización adicional, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden adicionalmente una secuencia de HCDR1 de fórmula X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 (SEQ ID NO: 745), donde X^1 es Gly, X^2 es Phe, X^3 es Thr, X^4 es Phe, X^5 es Ser o Asn, X6 es Ser o Asn, X7 es Tyr o His, y X8 es Ala o Trp; una secuencia de HCDR2 de fórmula X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 (SEQ ID NO: 746), donde X^1 es Ile, X^2 es Ser o Asn, X^3 es Gly o Gln, X^4 es Asp o Ser, X^5 es Gly, X^6 es Ser o Gly, X^7 es Thr o Glu, y X^8 es Thr o Lys; una secuencia de LCDR1 de fórmula X^1 - X^2 - X^3 - X^4 - X^5 - X^6 - X^7 - X^8 - X^9 - X^{10} - X^{11} - X^{12} (SEQ ID NO: 748) donde X^1 es Gln, X^2 es Ser, X^3 es Val o Leu, X^4 es Leu, X^5 es His o Tyr, X^6 es Arg o Ser, X^7 es Ser o Asn, X^8 es Asn o Gly, X^9 es Asn, X^{10} es Arg o Asn, X^{11} es Asn o Tyr, y X^{12} es Phe o está ausente; una secuencia de LCDR2 de fórmula X^1 - X^2 - X^3 (SEQ ID NO: 749) donde X^1 es Trp o Leu, X^2 es Ala o Gly, y X^3 es Ser.

En una realización adicional, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo es un anticuerpo anti-PCSK9 humana o fragmento de unión al antígeno del mismo que comprende una región variable de la cadena pesada (HCVR) codificada por segmentos de secuencias de nucleótidos derivados de secuencias de las líneas germinales $_{VH}$, D_H y J_H, y una región variable de la cadena ligera (LCVR) codificada por segmentos de secuencias de nucleótidos derivados de secuencias de las líneas germinales V_K y J_K , donde las secuencias de las líneas germinales son (a) el segmento génico V_H 3-23, el segmento génico D_H 7-27, el segmento génico J_H 2, el segmento génico V_K 4-1 y el segmento génico J_K 2; o (b) el segmento génico V_H 3-7, el segmento génico D_H 2-8, el segmento génico J_H 6, el segmento génico V_K 2-28 y el segmento génico J_K 4.

En realizaciones preferidas, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se une al mismo epítopo de hPCSK9 como un anticuerpo que comprende las secuencias de aminoácidos de la CDR de la cadena pesada y ligera como se muestra en los SEQ ID NO: 76, 78, 80, 84, 86, y 88 o como se muestra en los SEQ ID NO: 220, 222, 224, 228, 230 y 232.

En realizaciones preferidas, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo compiten por unirse a hPCSK9 con un anticuerpo que comprende las secuencias de aminoácidos de la CDR de la cadena pesada y ligera como se muestra en los SEQ ID NO: 76, 78, 80, 84, 86, y 88 o como se muestra en los SEQ ID NO: 220, 222, 224, 228, 230 y 232.

La invención abarca anticuerpos anti-PCSK9 que tienen un patrón de glicosilación modificado. En algunas aplicaciones, puede ser útil la modificación para eliminar los sitios de glicosilación no deseables , o p. ej., la eliminación de un radical fucosa para incrementar la función de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) (véase Shield et al. (2002) JBC 277:26733). En otras aplicaciones, se puede realizar una modificación de galactosilación con el fin de modificar la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC).

Algunas secuencias preferidas relacionadas con anticuerpos preferidos para poner en práctica la presente invención:

SEQ ID NO: 76: Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr Ala

SEQ ID NO:78: Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr

SEQ ID NO: 80: Ala Lys Asp Ser Asn Trp Gly Asn Phe Asp Leu

SEQ ID NO: 84: Gln Ser Val Leu Tyr Arg Ser Asn Asn Arg Asn Phe

SEQ ID NO: 86: Trp Ala Ser

SEQ ID NO: 88: Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr

SEQ ID NO: 90:

```
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr
            20                  25                  30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
        35                  40                  45
Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys His Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Lys Asp Ser Asn Trp Gly Asn Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
            100                 105                 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115
```

SEQ ID NO:92:

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1               5                  10                  15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Arg
            20                  25                  30
Ser Asn Asn Arg Asn Phe Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45
Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
```

65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys

SEQ ID NO: 755 (hPCSK9):

Met Gly Thr Val Ser Ser Arg Arg Ser Trp Trp Pro Leu Pro Leu Leu
1 5 10 15
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ala Arg Ala Gln Glu
20 25 30
Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Val Leu Ala Leu Arg Ser Glu
35 40 45
Glu Asp Gly Leu Ala Glu Ala Pro Glu His Gly Thr Thr Ala Thr Phe
50 55 60
His Arg Cys Ala Lys Asp Pro Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr Val Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Glu Glu Thr His Leu Ser Gln Ser Glu Arg Thr Ala Arg
85 90 95
Arg Leu Gln Ala Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Leu Thr Lys Ile Leu
100 105 110
His Val Phe His Gly Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Lys Met Ser Gly
115 120 125
Asp Leu Leu Glu Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Asp Tyr Ile Glu
130 135 140
Glu Asp Ser Ser Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu Glu Arg
145 150 155 160
Ile Thr Pro Pro Arg Tyr Arg Ala Asp Glu Tyr Gln Pro Pro Asp Gly
165 170 175
Gly Ser Leu Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln Ser Asp
180 185 190
His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Met Val Thr Asp Phe Glu Asn Val
195 200 205
Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys Cys Asp
210 215 220
Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp Ala Gly
225 230 235 240
Val Ala Lys Gly Ala Ser Met Arg Ser Leu Arg Val Leu Asn Cys Gln
245 250 255
Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe Ile Arg
260 265 270
Lys Ser Gln Leu Val Gln Pro Val Gly Pro Leu Val Val Leu Leu Pro
275 280 285
Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Val Leu Asn Ala Ala Cys Gln Arg Leu
290 295 300
Ala Arg Ala Gly Val Val Leu Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe Arg Asp
305 310 315 320
Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile Thr Val
325 330 335
Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr Leu Gly
340 345 350
Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu Asp Ile
355 360 365
Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Val Ser Gln Ser Gly
370 375 380
Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met Met Leu
385 390 395 400
Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ile
405 410 415

```
His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro Glu Asp
            420                 425                 430
Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro Ser Thr
        435                 440                 445
His Gly Ala Gly Trp Gln Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser Ala His
    450                 455                 460
Ser Gly Pro Thr Arg Met Ala Thr Ala Val Ala Arg Cys Ala Pro Asp
465                 470                 475                 480
Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Lys Arg Arg
                485                 490                 495
Gly Glu Arg Met Glu Ala Gln Gly Gly Lys Leu Val Cys Arg Ala His
            500                 505                 510
Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Ile Ala Arg Cys Cys Leu
        515                 520                 525
Leu Pro Gln Ala Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala Glu Ala
    530                 535                 540
Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val Leu Thr
545                 550                 555                 560
Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His Lys Pro
                565                 570                 575
Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly His Arg
            580                 585                 590
Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu Glu Cys
        595                 600                 605
Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Glu Gln Val Thr Val
    610                 615                 620
Ala Cys Glu Glu Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Ala Leu Pro Gly
625                 630                 635                 640
Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys Val Val
                645                 650                 655
Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Glu Gly Ala Val
            660                 665                 670
Thr Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Ala Gln Ala Ser
        675                 680                 685
Gln Glu Leu Gln
    690
```

Preparación de Anticuerpos Humanos

Los métodos para generar anticuerpos humanos en ratones transgénicos son conocidos (véase por ejemplo, el documento US 6.596.541, Regeneron Pharmaceuticals, VELOCIMMUNE™). La tecnología VELOCIMMUNE™ implica la generación de un ratón transgénico que tiene un genoma que comprende regiones variables de las cadenas pesada y ligera humanas conectadas operablemente a loci de la región constante de ratón endógenos de manera que el ratón produce un anticuerpo que comprende una región variable humana y una región constante de ratón en respuesta a la estimulación antigénica. Se aísla el ADN que codifica las regiones variables de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo y se liga funcionalmente al ADN que codifica las regiones constantes de la cadena pesada y la ligera humanas. Después se expresa el ADN en una célula capaz de expresar el anticuerpo humano completo. En una realización específica, la célula es una célula CHO.

Los anticuerpos pueden ser terapéuticamente útiles al bloquear una interacción

ligando-receptor o al inhibir la interacción del componente del receptor, en lugar de destruir las células a través de la fijación del complemento y la participación en la citotoxicidad dependiente del complemento (CDC), o de destruir las células a través de la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC). La región constante de un anticuerpo es de este modo importante en la capacidad de un anticuerpo para fijar el complemento y mediar la citotoxicidad dependiente de células. Por tanto, el isotipo de un anticuerpo puede ser seleccionado sobre la base de si es deseable que el anticuerpo intervenga en la citotoxicidad.

Los anticuerpos humanos pueden existir en dos formas que están asociadas con la heterogeneidad de la bisagra. En una forma, una molécula de anticuerpo comprende un constructo de cuatro cadenas estable de aproximadamente 150-160 kDa en el que los dímeros se mantienen juntos por un enlace disulfuro de la cadena pesada intercatenario. En una segunda forma, los dímeros no están conectados a través de enlaces disulfuro intercatenarios y se forma una molécula de alrededor de 75-80 kDa compuesta de una cadena pesada y ligera acopladas covalentemente (semi-anticuerpo). Estas formas han sido muy difíciles de separar, incluso después de purificación por afinidad.

La frecuencia de la aparición de la segunda forma en diversos isotipos de IgG intacta se debe, aunque no está limitado a ello, a diferencias estructurales asociadas con el isotipo de la región bisagra del anticuerpo. Una sustitución de un solo aminoácido en la region bisagra de la bisagra de IgG4 humana puede reducir significativamente la aparición de la segunda forma (Angal et al. (1993) Molecular Immunology 30:105) a niveles observados típicamente utilizando una bisagra de IgG1 humana. La presente invención abarca anticuerpos que tienen una o más mutaciones en la bisagra, la región CH2 o la CH3 que pueden ser deseables, por ejemplo, en producción, a fin de mejorar el rendimiento de la forma de anticuerpo deseada.

Generalmente, un ratón VELOCIMMUNE™ es sensibilizado con el antígeno de interés, y las células linfáticas (tales como las células B) se recuperan de los ratones que expresan los anticuerpos. Las células linfaticas se pueden fusionar con una línea celular de mieloma para preparar líneas celulares de hibridoma immortales, y tales líneas celulares de hibridoma se escrutan y se seleccionan para identificar las líneas celulares de hibridoma que producen los anticuerpos específicos para el antígeno de interés. Se puede aislar el ADN que codifica las regiones variables de la cadena pesada y la cadena ligera, y ligarlo a regiones constantes isotípicamente deseadas de la cadena pesada y la cadena ligera. Dicha proteína del anticuerpo se puede producir en una célula, por ejemplo una célula CHO. Alternativamente,

el ADN que codifica los anticuerpos quiméricos específicos para antígeno de los dominios variables de las cadenas pesada y ligera puede ser aislado directamente de linfocitos específicos para antígenos.

Inicialmente se aíslan anticuerpos quiméricos con alta afinidad que tienen una región variable humana y una región constante de ratón. Como se describe más abajo, los anticuerpos se caracterizan y se seleccionan en busca de las características deseables, incluyendo la afinidad, la selectividad, el epítopo, etc. Las regiones constantes de ratón se remplazan por una región constante humana deseada para generar el anticuerpo humano completo de la invención, por ejemplo IgG1 o IgG4 de tipo salvaje o modificado (por ejemplo, SEQ ID NO: 751, 752, 753). Aunque la región constante elegida puede variar de acuerdo con el uso específico, las características de la unión al antígeno con alta afinidad y de especificidad de la diana, residen en la región variable.

Cartografiado del Epítopo y Tecnologías Relacionadas

Para el escrutinio en busca de los anticuerpos que se unen a un epítopo concreto (p. ej., los que bloquean la unión de IgE a su receptor de alta afinidad), se puede realizar un análisis de bloqueo cruzado rutinario tal como el descrito en Antibodies, Harlow y Lane (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harb., NY). Otros métodos incluyen mutantes para escanear alanina, la transferencia de péptidos (Reineke (2004) Methods Mol. Biol. 248:443-63) (incorporada en esta memoria específicamente como referencia en su totalidad), o análisis por escisión de péptidos. Se pueden utilizar, además, métodos tales como la escisión de epítopos, la extracción de epítopos y la modificación química de antígenos (Tomer (2000) proteína Science 487-496 (incorporado específicamente en su totalidad en la presente memoria, por referencia).

El término "epítopo" se refiere a un sitio en un antígeno al cual responden células B y/o células T. Los epítopos para células B pueden estar formados por aminoácidos, tanto contiguos como no contiguos, yuxtapuestos por el plegamiento terciario de una proteína. Los epítopos formados por aminoácidos contiguos quedan típicamente conservados tras la exposición a disolventes desnaturalizantes, mientras que los epítopos formados por el plegamiento terciario típicamente se pierden tras el tratamiento con disolventes desnaturalizantes. Un epítopo incluye típicamente al menos 3 aminoácidos, y más usualmente al menos 5 u 8-10 aminoácidos en una conformación espacial única.

El Perfilado de Modificación Asistida (MAP), también conocido como Perfilado de

Anticuerpos basado en la Estructura de los Antígenos (ASAP) es un método que cataloga un gran número de anticuerpos monoclonales (mAb) dirigidos al mismo antígeno de acuerdo con las similitudes del perfil de union de cada anticuerpo con respecto a las superficies antigénicas modificadas químicamente o enzimáticamente (documento US 2004/0101920, incorporada específicamente a la presente memoria como referencia en su totalidad). Cada categoría puede reflejar un epítopo único, bien sea claramente diferente de cualquier epítopo representado por otra categoría, o bien parcialmente solapado con alguno. Esta tecnología permite filtrar rápidamente mAbs genéticamente idénticos, de manera que la caracterización se puede enfocar a los mAbs genéticamente distintos. Cuando se aplica al escrutinio de hibridomas, el MAP puede facilitar la identificación de clones raros de hibridoma productores de mAbs que tengan las características deseadas. El MAP se puede utilizar para clasificar los mAb anti-PCSK9 de la invención en grupos de mAb que se unen a epítopos diferentes.

En diversas realizaciones, el anticuerpo anti-hPCSK9 o fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo se une a un epítopo dentro del dominio catalítico, que es alrededor de 153 a 425 del SEQ ID NO: 755); Más específicamente, an epítopo de alrededor de 153 a alrededor de 250 o de alrededor de 250 a alrededor de 425; Más específicamente, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la invención se une a un epítopo dentro del fragmento de alrededor de 153 a alrededor de 208, de alrededor de 200 a alrededor de 260, de alrededor de 250 a alrededor de 300, y/o de alrededor de 275 a alrededor de 325, de alrededor de 300 a alrededor de 360, de alrededor de 350 a alrededor de 400, y/o de alrededor de 375 a alrededor de 425.

En diversas realizaciones, el anticuerpo anti-hPCSK9 o fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo se une a un epítopo dentro del dominio del propéptido, (residuos 31 a 152 del SEQ ID NO: 755); Más específicamente, un epítopo de alrededor del residuo 31 a alrededor del residuo 90 o de alrededor del residuo 90 a alrededor del residuo 152; más específicamente, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la invención se une a un epítopo dentro del fragmento de alrededor del residuo 31 a alrededor del residuo 60, de alrededor del residuo 60 a alrededor del residuo 90, de alrededor del residuo 85 a alrededor del residuo 110, y/o de alrededor del residuo 100 a alrededor del residuo 130, de alrededor del residuo 125 a alrededor del residuo 150, de alrededor del residuo 135 a alrededor del residuo 152, y/o de alrededor del residuo 140 a alrededor del residuo 152.

En diversas realizaciones, el anticuerpo anti-hPCSK9 o fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo se une a un epítopo dentro del dominio C-terminal, (residuos 426 a

692 del SEQ ID NO: 755); más específicamente, un epítopo de alrededor del residuo 426 a alrededor del residuo 570 o de alrededor del residuo 570 a alrededor del residuo 692; Más específicamente, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la invención se une a un epítopo dentro del fragmento de alrededor del residuo 450 a alrededor del residuo 500, de alrededor del residuo 500 a alrededor del residuo 550, de alrededor del residuo 550 a alrededor del residuo 600, y/o de alrededor del residuo 600 a alrededor del residuo 692.

En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo se unen a un epítopo que incluye más de uno de los epítopos enumerados dentro del dominio catalítico, propeptídico o C-terminal, y/o dentro de dos o tres dominios diferentes (por ejemplo, epítopos dentro de los dominios catalítico y C-terminal, o dentro de los dominios propeptídico y catalítico, o dentro de los dominios propeptídico, catalítico y C-terminal.

En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se une a un epítopo en hPCSK9 que comprende el residuo de aminoácido 238 de hPCSK9 (SEQ ID NO: 755). Los resultados experimentales (véase el documento US 2010/0166768) mostraron que cuando E366 fue mutado, la K_D del mAb 316P mostró una reducción de >400 veces (~1 $x10^{-9}$ M a ~410 $x10^{-9}$ M) y $T_{1/2}$ se redujo >30 veces (de ~37 a ~1 min). En una realización específica, la mutación fue D238R. En realizaciones específicas, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de la invención se une a un epítopo de hPCSK9 que comprende uno o más de los residuos de aminoácidos en las posiciones 153, 159, 238 y 343.

Como se ha mostrado antes (véase el documento US 2010/0166768), una mutación en el residuo de aminoácido 153, 159 o 343 dio como resultado un descenso de la afinidad de alrededor de 5 a 10 veces o una reducción similar de $T_{1/2}$. En realizaciones específicas, la mutación fue S153R, E159R y/o D343R.

En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se une a un epítopo en hPCSK9 que comprende el residuo de aminoácido 366 de hPCSK9 (SEQ ID NO: 755). Los resultados experimentales (véase el documento US 2010/0166768) mostraron que cuando E366 fue mutado, la afinidad de mAb 300N exhibió un descenso de alrededor de 50 veces (~0,7 $x10^{-9}$ M a ~36 $x10^{-9}$ M) y una reducción similar en $T_{1/2}$ (de ~120 a ~2 min). En una realización específica, la mutación es E366K.

La presente invención incluye anticuerpos anti-PCSK9 que se unen al mismo epítopo que cualquiera de los anticuerpos ilustrativos específicos descritos en la presente memoria. Asimismo, la presente invención también incluye anticuerpos anti-PCSK9 que compiten por

unirse a PCSK9 o a un fragmento PCSK9 con cualquiera de los anticuerpos ilustrativos específicos descritos en la presente memoria.

Se puede determinar fácilmente si un anticuerpo se une al mismo epítopo que, o compite para unirse con, un anticuerpo de referencia anti-PCSK9 utilizando métodos rutinarios conocidos en la técnica. Por ejemplo, para determinar si un anticuerpo de ensayo se une al mismo epítopo que un anticuerpo de referencia anti-PCSK9 de la invención, se permite que el anticuerpo de referencia se una a una proteína o péptido PCSK9 en condiciones de saturación. A continuación, se evalúa la capacidad de un anticuerpo de ensayo para unirse a la molécula de PCSK9. Si el anticuerpo de ensayo es capaz de unirse a PCSK9 después de la unión de saturación con el anticuerpo de referencia anti-PCSK9, se puede concluir que el anticuerpo de ensayo se une a un epípopo diferente que el anticuerpo de referencia anti-PCSK9. Por otra parte, si el anticuerpo de ensayo no es capaz de unirse a la molécula de PCSK9 después de la unión de saturación con el anticuerpo de referencia anti-PCSK9, el anticuerpo de ensayo se puede unir al mismo epítopo que el epítopo unido al anticuerpo de referencia anti-PCSK9 de la invención.

Para determinar si un anticuerpo compite para unirse con un anticuerpo de referencia anti-PCSK9, la metodología de unión descrita anteriormente se realiza en dos orientaciones: En una primera orientación, se permite que el anticuerpo de referencia se una a una molécula de PCSK9 en condiciones de saturación seguido de la evaluación de la unión del anticuerpo de ensayo a la molécula de PCSK9. En una segunda orientación, se permite que el anticuerpo de ensayo se una a una molécula de PCSK9 en condiciones de saturación seguido de la evaluación de la unión del anticuerpo de referencia a la molécula de PCSK9. Si, en ambas orientaciones, solo el primer anticuerpo (saturación) es capaz de unirse a la molécula de PCSK9, se concluye que el anticuerpo de ensayo y el anticuerpo de referencia compiten por unirse a PCSK9. Como apreciará un experto normal en la técnica, un anticuerpo que compite por unirse con un anticuerpo de referencia puede no necesariamente unirse al epítopo idéntico como el anticuerpo de referencia, pero puede bloquear estéricamente la unión del anticuerpo de referencia uniéndose a un epítopo solapante o adyacente.

Dos anticuerpos se unen al mismo epítopo o a un epítopo solapante si cada uno inhibe competitivamente (bloquea) la unión del otro al antígeno. Esto es, un exceso de 1, 5, 10, 20 o 100 veces de un anticuerpo inhibe la unión del otro en al menos 50% pero preferiblemente 75%, 90% o incluso 99% según se midió en un análisis de unión competitiva (véase, p. ej., Junghans et al., Cancer Res. 1990 50:1495-1502). Alternativamente, dos anticuerpos tienen

el mismo epítopo si esencialmente todas las mutaciones de aminoácidos en el antígeno que reducen o eliminan la unión de un anticuerpo reducen o eliminan la unión del otro. Dos anticuerpos tienen epítopos solapantes si algunas mutaciones de aminoácidos que reducen o eliminan la unión de un anticuerpo reducen o eliminan la unión del otro.

Se puede llevar a cabo a continuación experimentación rutinaria adicional (p. ej., mutación de péptidos y análisis de unión) para confirmar si la ausencia de unión observada del anticuerpo de ensayo está debida de hecho a la unión del mismo epítopo que el anticuerpo de referencia o si el bloqueo estérico (u otro fenómeno) es responsable de la ausencia de unión observada. Experimentos de esta clase se pueden realizar utilizando ELISA, RIA, resonancia de plasmón superficial, citometría de flujo o cualquier otro análisis de unión de anticuerpos cuantitativo o cualitativo disponible en la técnica.

En una realización específica, la invención comprende un anticuerpo anti-PCSK9 o fragmento de unión al antígeno de un anticuerpo que se une a una proteína PCSK9 del SEQ ID NO: 755, donde la unión entre el anticuerpo o fragmento del mismo a PCSK9 y una proteína PCSK9 variante es menos de 50% de la unión entre el anticuerpo o fragmento y la proteína PCSK9 del SEQ ID NO: 755. En una realización específica, la proteína PCSK9 variante comprende al menos una mutación de un residuo en una posición seleccionada del grupo que consiste en 153, 159, 238 y 343. En una realización más específica, la al menos una mutación es S153R, E159R, D238R, y/o D343R. En otra realización específica, la proteína PCSK9 variante comprende al menos una mutación de un residuo en una posición seleccionada del grupo que consiste en, 366. En una realización específica, la proteína PCSK9 variante comprende al menos una mutación de un residuo en una posición seleccionada del grupo que consiste en 147, 366 y 380. En una realización más específica, la mutación es S147F, E366K y V380M.

Productos Inmunoconjugados

La invención abarca un anticuerpo monoclonal anti-PCSK9 humano conjugado con un radical terapéutico ("producto inmunoconjugado"), tal como una citotoxina, un fármaco quimioterapéutico, un inmunosupresor o un radioisótopo. Los agentes de citotoxinas incluyen cualquier agente que sea perjudicial para las células. Los ejemplos de los agentes citotóxicos y agentes quimioterapéuticos adecuados para formar productos inmunoconjugados son

conocidos en la técnica, véase por ejemplo, el documento WO 05/103081.

Biespecíficos

Los anticuerpos de la presente invención pueden ser monoespecíficos, biespecíficos, o multiespecíficos. Los mAb multiespecíficos pueden ser específicos para epítopos diferentes de un polipéptido diana o pueden contener dominios de unión al antígeno específicos para más de un polipéptido diana. Véase, p. ej., Tutt et al. (1991) J. Immunol. 147:60-69. Los mAb anti-PCSK9 humanos pueden ser conectados o co-expresados con otra molécula funcional, p. ej., otro péptido o proteína. Por ejemplo, un anticuerpo o fragmento del mismo se puede conectar funcionalmente (p. ej., mediante acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente o de otro modo) a una o más entidades moleculares diferentes, tales como otro anticuerpo o fragmento de anticuerpo, para producir un anticuerpo biespecífico o multiespecífico con una segunda especificidad de unión.

Un formato de anticuerpo biespecífico ilustrativo que se puede utilizar en el contexto de la presente invención implica el uso de un primer dominio CH3 de inmunoglobulina (Ig) y un segundo mominio CH3 de Ig, donde el primer y el segundo dominio CH3 de Ig difieren entre sí en al menos un aminoácido, y donde al menos una diferencia de un aminoácido reduce la unión del anticuerpo biespecífico a la proteína A en comparación con un anticuerpo bi-específico que carece de la diferencia de aminoácido. En una realización, el primer dominio CH3 de Ig se une a la proteína A y el segundo dominio CH3 de Ig contiene una mutación que reduce o anula la unión a la proteína A tal como una modificación H95R (mediante la numeración exónica IMGT; H435R mediante numeración EU). El segundo CH3 puede comprender adicionalmente una modificación Y96F (mediante IMGT; Y436F mediante EU). Las modificaciones adicionales que se pueden encontrar con el segundo CH3 incluyen: D16E, L18M, N44S, K52N, V57M, y V82I (mediante IMGT; D356E, L358M, N384S, K392N, V397M, y V422I mediante EU) en el caso de los anticuerpos IgG1; N44S, K52N, y V82I (IMGT; N384S, K392N, y V422I mediante EU) en el caso de los anticuerpos IgG2; y Q15R, N44S, K52N, V57M, R69K, E79Q, y V82I (mediante IMGT; Q355R, N384S, K392N, V397M, R409K, E419Q, y V422I mediante EU) en el caso de los anticuerpos IgG4. Las variaciones del formato de anticuerpo biespecífico descrito anteriormente se contemplan dentro del alcance de la presente invención.

Bioequivalentes

Los anticuerpos y fragmentos de anticuerpos anti-PCSK9 de la presente invención

abarcan proteínas que tienen secuencias de aminoácidos que varían a partir de las de los mAb descritos, pero que conservan la capacidad para unirse a PCSK9 humana. Tales mAb y fragmentos de anticuerpos variantes comprenden una o más adiciones, deleciones, o sustituciones de aminoácidos cuando se comparan con la secuencia de origen, pero exhiben una actividad biológica que es esencialmente equivalente a la de los mAb descritos. Asimismo, las secuencias de ADN que codifican el anticuerpo anti-PCSK9 de la presente invención abarcan secuencias que comprenden una o más adiciones, deleciones, o sustituciones de nucleótidos cuando se comparan con la secuencia descrita, pero que codifican un anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-PCSK9 que es esencialmente bioequivalente a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo anti-PCSK9 de la invención. Los ejemplos de tales aminoácidos y secuencias de ADN variantes se han comentado anteriormente.

Dos proteínas de unión a antígenos, o anticuerpos, se consideran bioequivalentes si, por ejemplo, son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas cuya tasa y grado de absorción no muestran una diferencdia significativa cuando se administran a la misma dosis molar en condiciones experimentales similares, ya sea en una sola dosis o en dosis múltiples. Algunos anticuerpos se considerarán alternativas equivalentes o farmacéuticas si son equivalentes en su grado de absorción pero no en su tasa de absorción y todavía se pueden considerar bioequivalentes puesto que tales diferencias en la tasa de absorción son deliberadas y se reflejan en el etiquetado, no son esenciales para la consecución de concentraciones de fármaco en el organismo eficaces durante, p. ej., el uso crónico, y se consideran médicamente insignificantes para el producto farmacéutico concreto estudiado. En una realización, dos proteínas de unión a antígenos son bioequivalentes si no hay diferencias clínicamente significativas en su seguridad, pureza, y potencia.

En una realización, dos proteínas de unión a antígenos son bioequivalentes si un paciente se puede cambiar una o más veces entre el producto de referencia y el producto biológico sin un aumento esperado del riesgo de efectos adversos, incluyendo un cambio clínicamente significativo en la inmunogenicidad, o reducción de la eficacia, en comparación con la terapia continuada sin tales cambios.

En una realización, dos proteínas de unión a antígenos son bioequivalentes si ambas actúan por medio de uno o varios mecanismos de acción comunes para la condición o condiciones de uso, en la medida en que tales mecanismos sean conocidos.

La bioequivalencia se puede demostrar mediante métodos in vivo y in vitro. Las

medidas de bioequivalencia incluyen, p. ej., (a) un ensayo in vivo en seres humanos u otros mamíferos, en el que la concentración del anticuerpo o sus metabolitos se mide en sangre, plasma, suero, u otros fluidos biológicos como una función del tiempo; (b) un ensayo in vitro que ha sido correlacionado con y es razonablementer predictivo de los datos de biodisponibilidad in vivo para seres humanos; (c) un ensayo in vivo en seres humanos u otros mamíferos en el que el efecto farmacológico agudo apropiado del anticuerpo (o su diana) se mide como una función del tiempo; y (d) en una prueba clínica bien controlada que establece la seguridad, la eficacia, o la biodisponibilidad o bioequivalencia de un anticuerpo.

Las variantes bioequivalentes de los anticuerpos anti-PCSK9 de la invención se pueden construir, por ejemplo, realizando varias sustituciones de residuos o secuencias o suprimiendo residuos o secuencias terminales o internas no necesarias para la actividad biológica. Por ejemplo, residuos de cisteína no esenciales para la actividad biológica pueden ser suprimidos o remplazados por otros aminoácidos para prevenir la formación de puentes disulfuro intramoleculares innecesarios o incorrectos después de la renaturalización.

Población de Tratamiento

La invención proporciona métodos terapéuticos para tratar a un paciente humano que necesite una composición de la invención. Si bien las modificaciones del estido de vida y el tratamiento con fármacos convencionales son a menudo satisfactorios para reducir los niveles de colesterol, no todos los pacientes son capaces de lograr los niveles de colestrerol objetivo recomendados con tales propuestas. Varias afecciones, tales como la hipercolesterolemia familiar (FH), parecen ser resistentes a la reducción de los niveles de C-LDL a pesar del uso agresivo de la terapia convencional. La hipercolesterolemia familiar homozigótica y heterozigótica (hoFH, heFH) es una afección asociada con la enfermedad vascular aterosclerótica prematura. Sin embargo, pacientes diagnosticados de hoFH han resultado insensibles durante mucho tiempo a la terapia con fármacos convencional y tienen opciones de tratamiento limitadas. Específicamente, el tratamiento con estatinas, que reduce C-LDL por medio de la inhibición de la síntesis de colesterol y la regulación al alza del receptor de LDL hepático, puede tener un pequeño efecto en pacientes cuyos receptores de LDL son inexistentes o defectuosos. Recientemente se ha informado de una reducción media de C-LDL de solo menos de alrededor de 20% en pacientes con genotipo confirmado de hoFH tratados con la dosis máxima de estatinas. La adición de 10 mg/día de ezetimiba a este régimen dio como resultado una reducción total de los niveles de C-LDL de 27%, que todavía se encuentra lejos de la óptima. Asimismo, muchos pacientes son no sensibles a las estatinas,

escasamente controlados con la terapia con estatinas, o no pueden tolerar la terapia con estatinas; en general, estos pacientes son incapaces de lograr el control del colesterol con tratamientos alternativos. Existe una necesidad médica no satisfecha desde hace mucho tiempo de nuevos tratamientos que puedan corregir estas deficiencias de las opciones de tratamiento actuales.

Las poblaciones específicas tratables con los métodos terapéuticos de la invención incluyen sujetos indicados para la aféresis de LDL, sujetos con mutaciones que activan PCSK9 (mutaciones de ganancia de función, "GOF"), sujetos con hipercolesterolemia familiar heterozigótica (heFH); sujetos con hipercolesterolemia, especialmente hipercolesterolemia primaria, que no toleran las estatinas o que no son controlados con estatinas; y sujetos en riesgo de desarrollar hipercolesterolemia que se pueden tratar preventivamente. Otras indicaciones incluyen hiperlipidemia y dislipidemia asociadas con causas secundarias tales como diabetes mellitus de Tipo 2, enfermedades hepáticas colestáticas (cirrosis biliar primaria), síndrome nefrótico, hipotiroidismo, obesidad; y prevención y el tratamiento de la aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, dependiendo de la gravedad de las enfermedades y afecciones anteriormente mencionadas, el tratamiento de sujetos con los anticuerpos y fragmentos de unión al antígeno de la invención puede estar contraindicado para ciertas enfermedades y afecciones.

Administración Terapéutica y Formulaciones

La invención proporciona composiciones terapéuticas que comprenden los anticuerpos anti-PCSK9 o los fragmentos de unión al antígeno del mismo de la presente invención. La administración de las composiciones terapéuticas de acuerdo con la invención se administrarán con portadores, excipientes, y otros agentes adecuados que son incorporados a las formulaciones para proporcionar transferencia, liberación, tolerancia mejoradas, y similares. Se pueden encontrar multitud de formulaciones adecuadas en el vademécum conocido por todos los químicos farmacéuticos: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Estas formulaciones incluyen, por ejemplo, polvos, pastas, pomadas, jaleas, ceras, aceites, lípidos, vesículas que contienen lípidos (catiónicos o aniónicos) (tales como LIPOFECTIN™), productos conjugados de ADN, pastas de absorpción anhidras, emulsiones de aceite-en-agua y de agua-en-aceite, emulsiones de carbowax (polietilenglicoles de varios pesos moleculares), geles semi-sólidos, y mezclas semi-sólidas que contienen carbowax. Véase también Powell et al. "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311.

La dosis puede variar dependiendo de la edad y del tamaño de una persona a la que se le va a administrar, de la enfermedad objetivo, de la vía de administración y similares. Cuando el anticuerpo de la presente invención se utiliza para tratar diversas afecciones y enfermedades asociadas con PCSK9, incluyendo la hipercolesterolemia, trastornos asociados con los LDL y la apolipoproteína B, y trastornos del metabolismo de lípidos, y similares, en un paciente adulto, es ventajoso administrar intravenosamente el anticuerpo de la presente invención normalmente en una sola dosis de alrededor de 0,01 a alrededor de 20 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de alrededor de 0,02 a alrededor de 7, de alrededor de 0,03 a alrededor de 5, o de alrededor de 0,05 a alrededor de 3 mg/kg de peso corporal. Dependiendo de la gravedad de la afección, se pueden ajustar la frecuencia y la duración del tratamiento.

Se conocen varios sistemas de liberación y se pueden utilizar para administrar la composición farmacéutica de la invención, p. ej., encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, células recombinantes capaces de expresar los virus mutantes, endocitosis mediada por receptores (véase, p. ej., Wu et al. (1987) J. Biol. Chem. 262:4429-4432). Los métodos de introducción incluyen, pero no están limitados a las rutas, intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural, y oral o peroral. Si el anticuerpo de la presente invención se administra por inyección, se prefiere la inyección subcutánea. La administración oral o peroral se prefiere para el inhibidor de la HMG-CoA, p. ej. la estatina.

La composición puede administrarse por cualquier ruta conveniente, por ejemplo por infusión o inyección en bolo, por absorción a través de los recubrimientos epiteliales o mucocutáneos (p. ej., mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.) y puede administrarse junto con otros agentes biológicamente activos. La administración puede ser sistémica o local. La composición farmacéutica también se puede suministrar en una vesícula, en particular un liposoma (véase Langer (1990) Science 249:1527-1533; Treat et al. (1989) en Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer, Lopez Berestein y Fidler (eds.), Liss, New York, págs. 353-365; Lopez-Berestein, ídem, págs. 317-327; véase generalmente ídem).

En ciertas situaciones, la composición farmacéutica se puede administrar en un sistema de liberación controlada. En una realización, se puede emplear una bomba (véase Langer, más arriba; Sefton (1987) CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 14:201). En otra realización, se pueden utilizar materiales poliméricos; véase, Medical Applicaciones of Controlled Release, Langer y Wise (eds.), CRC Pres., Boca Raton, Florida (1974). En otra realización

más, un sistema de liberación controlada se puede colocar en la proximidad de la diana de las composiciones, requiriendo únicamente de este modo una fracción de la dosis sistémica (véase, p. ej., Goodson, en Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, págs. 115-138, 1984).

Las preparaciones inyectables pueden incluir formas de dosificación para inyecciones intravenosas, subcutáneas, intracutáneas e intramusculares, infusiones por vía intravenosa, etc. Estas preparaciones inyectables se pueden preparar por métodos conocidos públicamente. Por ejemplo, las preparaciones inyectables se pueden preparar, p. ej., disolviendo, suspendiendo o emulsionando el anticuerpo o su sal descritos anteriormente en un medio acuoso estéril o un medio oleoso utilizado convencionalmente para inyectables. Un medio acuoso para inyectables, puede ser, por ejemplo, una solución salina fisiológica, una solución isotónica que contiene glucosa y otros agentes auxiliares, etc., que se puede utilizar junto con un agente solubilizante adecuado, tal como un alcohol (p. ej., etanol), un polialcohol (p. ej., propilenglicol, polietilenglicol), un tensioactivo no iónico [p. ej., polisorbato 80, HCO-50 (un aducto de polioxietileno (50 mol) con aceite de ricino hidrogenado)], etc. Como medio oleoso, se emplea, p. ej., aceite de sésamo, aceite de soja, etc., el cual se puede utilizar junto con un agente solubilizante, tal como benzoato de bencilo, alcohol bencílico, etc. El inyectable preparado de este modo se carga preferentemente en una ampolla adecuada. Una composición farmacéutica de la presente invención se puede liberar subcutáneamente o intravenosamente con una aguja y una jeringa convencionales. Además, con respecto a la liberación subcutánea, un dispositivo de liberación mediante inyección de tipo pluma fácilmente tiene aplicaciones en la liberación de una composición farmacéutica de la presente invención. Tal dispositivo de liberación mediante inyección de tipo pluma puede ser reutilizable o desechable. Un dispositivo de inyección tipo pluma desechable utiliza generalmente un cartucho remplazable que contiene una composición farmacéutica. Una vez que toda la composición farmacéutica del interior del cartucho ha sido administrada y el cartucho está vacío, el cartucho vacío se puede descartar fácilmente y remplazar por un nuevo cartucho que contiene la composición farmacéutica. El dispositivo de liberación mediante inyección de tipo pluma se puede reutilizar a continuación. En un dispositivo de liberación mediante inyección de tipo pluma desechable, no hay un cartucho remplazable. En lugar de eso, el dispositivo de liberación mediante inyección de tipo pluma desechable viene precargado con la composición farmacéutica contenida en un reservorio en el interior del dispositivo. Una vez que el reservorio se ha vaciado de la composición farmacéutica, se

descarta el dispositivo completo.

Numerosos dispositivos de liberación mediante inyección de tipo pluma y autoinyectables reutilizables tienen aplicaciones en la liberación subcutánea de una composición farmacéutica de la presente invención. Los ejemplos incluyen, pero ciertamente no están limitados a AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, UK), DISETRONIC™ dispositivo de inyección tipo pluma (Disetronic Medical Systems, Burghdorf, Switzerland), dispositivo de inyección tipo pluma HUMALOG MIX 75/25™, dispositivo de inyección tipo pluma HUMALOG™, dispositivo de inyección tipo pluma HUMALIN 70/30™ (Eli Lilly y Co., Indianapolis, IN), NOVOPEN™ I, II y III (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhagen, Denmark), dispositivo de inyección tipo pluma BD™ (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™, y OPTICLIK™ (sanofi-aventis, Frankfurt, Germany), por nombrar solo unos pocos. Los ejemplos de los dispositivos de liberación mediante inyección de tipo pluma que tienen aplicaciones en la liberación subcutánea de una composición farmacéutica de la presente invención incluyen, pero ciertamente no están limitados al dispositivo de inyección tipo pluma SOLOSTAR™ (sanofi-aventis), FLEXPEN™ (Novo Nordisk), y KWIKPEN™ (Eli Lilly).

De forma ventajosa, las composiciones farmacéuticas para uso oral o parenteral descritas anteriormente, se preparan en formas de dosificación en una dosis unitaria, ajustada para adaptarse a una dosis de los ingredientes activos. Tales formas de dosificación en una dosis unitaria incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, inyectables (ampollas), supositorios, etc. La cantidad del anticuerpo anteriormente mencionado contenido es generalmente de alrededor de 4 a alrededor de 500 mg o de alrededor de 5 a alrededor de 500 mg por forma de dosificación en una dosis unitaria; especialmente en la forma de inyectable, se prefiere que el anticuerpo anteriormente mencionado esté contenido en alrededor de 5 a alrededor de 100 mg o de alrededor de 5 a 400 mg (tal como de alrededor de 50 a alrededor de 200 mg por 1 ml de solución inyectable) y en alrededor de 10 a alrededor de 250 mg o a alrededor de 500 mg para las otras formas de dosificación.

La invención proporciona métodos terapéuticos en los que el anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la invención es útil para tratar la hipercolesterolemia asociada con una variedad de afecciones que implican la hPCSK9. Los anticuerpos o fragmentos de anticuerpos anti-PCSK9 de la invención son particularmente útiles para el tratamiento de la hipercolesterolemia y similares. Las terapias combinadas pueden incluir el anticuerpo anti-

PCSK9 de la invención con, por ejemplo, uno o más de cualquier agente que (1) induzca una caída celular de la síntesis de colesterol inhibiendo la 3-hidroxi-3-metilglutaril (HMG)-coenzima A (CoA) reductasa, tal como cerivastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina; (2) inhiba la absorción de colesterol y o la reabsorción de ácidos biliares; (3) aumente el catabolismo de lipoproteínas (tal como la niacina); y activadores del factor de transcripción LXR que juega un papel en la eliminación del colesterol tal como 22-hidroxicolesterol o combinaciones fijadas tales como ezetimiba más simvastatina; una estatina con una resina biliar (p. ej., colestiramina, colestipol, colesevelam), una combinación fijada de niacina más una estatina (p. ej., niacina con lovastatina); o con otros agentes que reduzcan los lípidos tales como ésteres de ácido graso omega-3 (por ejemplo, omacor).

ASPECTOS PREFERIDOS DE LA PRESENTE INVENCIÓN

A continuación, se enumerarán algunos aspectos y realizaciones preferidos de la presente invención:

ASPECTOS RELACIONADOS CON LAS POBLACIONES DE PACIENTES – A)

1. Un método para tratar una enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto que comprende

administrar una cantidad terapéutica de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana) a un sujeto que lo necesite,

donde el sujeto que lo necesita entra en uno o más de los siguientes grupos de sujetos:

(i) sujetos que tienen un nivel de colesterol LDL (C-LDL) en suero de al menos 100 mg/dL, *[al menos 130 mg/dL, al menos 160 mg/dL / al menos 200 mg/dL]*;

(ii) sujetos que tienen un nivel de C-HDL en suero de menos de 40 mg/dL;

(iii) sujetos que tienen un nivel de colesterol en suero de al menos 200 mg/dL *[240 mg/dL]*;

(iv) sujetos que tienen un nivel de triacilglicerol en suero de al menos 150 mg/dL *[al menos 200 mg/dL; al menos 500 mg/dL]*, donde dicho nivel de triacilglicerol se determina después de ayunar durante al menos 8 horas;

(v) sujetos que tienen al menos 35 años de edad *[al menos 40 / 50 / 55 / 60 / 65 / 70 años de edad]*;

(vi) sujetos de menos de 75 años *[65 / 60 / 55 / 50 / 45 / 40 años]*;

(vii) sujetos que tienen un IMC de 25 *[26 / 27 / 28 / 29 / 30 / 31 / 32 / 33 / 34 / 35 / 36 / 37 / 38 / 39]* o más;

(viii) sujetos masculinos;

(ix) sujetos femeninos;

(x) sujetos en los que la administración de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo conducen a una reducción del nivel de C-LDL en suero de al menos 30 mg/dL *[40 mg/dL; 50 mg/dL; 60 mg/dL; 70 mg/dL]* con respecto al nivel de predosificación; o

(xi) sujetos en los que la administración de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo conducen a una reducción del nivel de C-LDL en suero de al menos 20% *[30%; 40 %, 50 %, 60%]* con respecto al nivel de predosificación.

2. Un método para tratar una enfermedad o afección en el que la expresión o la actividad de PCSK9 ocasionan un impacto que comprende

administrar una cantidad terapéutica de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana) a un sujeto que lo necesite,

donde el sujeto que lo necesita entra en uno o más de los siguientes grupos de sujetos:

(i) fumadores;

(ii) personas que tienen 70 años de edad o más;

(iii) personas que padecen hipertensión;

(iv) mujeres que están embarazadas;

(v) mujeres que están intentando quedarse embarazadas;

(vi) mujeres que están lactando;

(vii) personas que tienen o han tenido una enfermedad que afecta al hígado;

(viii) personas que tenían pruebas anómalas inexplicables de la función del hígado;

(ix) personas que beben cantidades excesivas del alcohol;

(x) personas que tienen problemas de riñón;

(xi) personas que padecen hipotiroidismo;

(xii) personas que padecen trastornos musculares;

(xiii) personas que se han encontrado con problemas musculares previos durante el tratamiento con medicamentos para reducir el nivel de lípidos;

(xiv) personas que tienen graves problemas con su respiración;

(xv) personas que toman uno más de los siguientes medicamentos: medicamentos que alteran el modo en el que trabajan los sistemas inmunitarios (p. ej. ciclosporina o antihistaminas), antibióticos o medicamentos antifúngicos (p. ej. eritromicina, claritromicina, cetoconazol, itraconazol, rifampicina, ácido fusídico), medicamentos que regulan los niveles de lípidos (p. ej. gemfibrozil, colestipol), bloqueadores de los canales del calcio (p. ej. verapamilo, diltiazem), medicamentos que regulan el ritmo cardíaco (digoxina, amiodarona), inhibidores de proteasa utilizados en el tratamiento del VIH (p. ej. nelfinavir), warfarina, contraceptivos orales, antiácidos o hierba de San Juán; o

(xvi) personas que beben más de 0,1 L de zumo de pomelo al dia;

(xvii) personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) de más de 40;

(xviii) personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) de menos de 18;

(xix) personas que padecen diabetes de tipo 1 o diabetes de tipo 2;

(xx) personas positivas para la hepatitis B o la hepatitis C; o

(xxi) personas que tienen una sensibilidad conocida a agentes terapéuticos con anticuerpos monoclonales.

3. Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasiona un impacto,

donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran a un sujeto que entra en uno de los siguientes grupos de sujetos:

(i) sujetos que tienen un nivel de C-LDL en suero de al menos 100 mg/dL, *[al menos 130 mg/dL, al menos 160 mg/dL / al menos 200 mg/dL]*;

(ii) sujetos que tienen un nivel de C-HDL en suero de menos de 40 mg/dL;

(iii) sujetos que tienen un nivel de colesterol en suero de al menos 200 mg/dL *[240 mg/dL]*;

(iv) sujetos que tienen un nivel de triacilglicerol en suero de al menos 150 mg/dL *[al menos 200 mg/dL; al menos 500 mg/dL]*, donde dicho nivel de triacilglicerol se determina después de ayunar durante al menos 8 horas;

(v) sujetos que tienen al menos 35 años de edad *[al menos 40 / 50 / 55 / 60 / 65 / 70 años de edad]*;

(vi) sujetos de menos de 75 años *[65 / 60 / 55 / 50 / 45 / 40 años]*;

(vii) sujetos que tienen un IMC de 25 *[26 / 27 / 28 / 29 / 30 / 31 / 32 / 33 / 34 / 35 / 36 / 37 / 38 / 39]* o más;

(viii) sujetos masculinos;

(ix) sujetos femeninos;

(x) sujetos en los que la administración de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo conducen a una reducción del nivel de C-LDL en suero de al menos 20 mg/dL *[30 mg/dL, 40 mg/dL; 50 mg/dL; 60 mg/dL; 70 mg/dL]*; o

(xi) sujetos en los que la administración de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo conducen a una reducción del nivel de C-LDL en suero de al menos 10% *[20%, 30%; 40 %, 50 %, 60%]*.

4. Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasiona un impacto,

donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran a un sujeto que entra en uno o más de los siguientes grupos de sujetos:

(i) fumadores;

(ii) personas que tienen 70 años de edad o más;

(iii) personas que padecen hipertensión;

(iv) mujeres que están embarazadas;

(v) mujeres que están intentando quedarse embarazadas;

(vi) mujeres que están lactando;

(vii) personas que tienen o han tenido una enfermedad que afecta al hígado;

(viii) personas que tenían pruebas anómalas inexplicables de la función del hígado;

(ix) personas que beben cantidades excesivas del alcohol;

(x) personas que tienen problemas de riñón;

(xi) personas que padecen hipotiroidismo;

(xii) personas que padecen trastornos musculares;

(xiii) personas que se han encontrado con problemas musculares previos durante el tratamiento con medicamentos para reducir el nivel de lípidos;

(xiv) personas que tienen graves problemas con su respiración;

(xv) personas que toman uno más de los siguientes medicamentos: medicamentos que alteran el modo en el que trabajan los sistemas inmunitarios (p. ej. ciclosporina o antihistaminas), antibióticos o medicamentos antifúngicos (p. ej. eritromicina, claritromicina, cetoconazol, itraconazol, rifampicina, ácido fusídico), medicamentos que regulan los niveles de lípidos (p. ej. gemfibrozil, colestipol), bloqueadores de los canales del calcio (p. ej. verapamilo, diltiazem), medicamentos que regulan el ritmo cardíaco (digoxina, amiodarona), inhibidores de proteasa utilizados en el tratamiento del VIH (p. ej. nelfinavir), warfarina, contraceptivos orales, antiácidos o hierba de San Juán; o

(xvi) personas que beben más de 0,1 L de zumo de pomelo al dia;

(xvii) personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) de más de 40;

(xviii) personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) de menos de 18;

(xix) personas que padecen diabetes de tipo 1 o diabetes de tipo 2;

(xx) personas positivas para la hepatitis B o la hepatitis C; o

(xxi) personas que tienen una sensibilidad conocida a agentes terapéuticos con anticuerpos monoclonales.

5. El método del aspecto 1 o 2, o el anticuerpo del aspecto 2 o 3, donde la enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto es aliviada, mejorada, inhibida o evitada con un antagonista de PCSK9.

6. El método o el anticuerpo de uno cualquiera de los aspectos 1 a 5, donde la enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto se seleccionan del grupo que consiste en:

hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares.

7. El método o el anticuerpo de uno cualquiera de los aspectos 1 a 6, donde el sujeto que lo necesita es un sujeto indicado para la aféresis de LDL, un sujeto con mutaciones que activan PCSK9, un sujeto con hipercolesterolemia familiar heterozigótica, un sujeto con hipercolesterolemia primaria que no es controlado con estatina, un sujeto en riesgo de desarrollar hipercolesterolemia, un sujeto con hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis o enfermedades cardiovasculares.

8. El método o el anticuerpo de uno cualquiera de los aspectos 1 a 7, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo es un anticuerpo humano recombinante o un fragmento del mismo.

9. El método o el anticuerpo de uno cualquiera de los aspectos 1 a 8, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se caracterizan por uno o más de los siguientes:

(i) capaz de reducir el colesterol total en suero al menos alrededor de 25 a alrededor de 35% y sosteniendo la reducción a lo largo de al menos un período de 24 días con respecto al nivel de predosificación;

(ii) capaz de reducir el colesterol LDL en suero al menos alrededor de 65-80% y sosteniendo la reducción a lo largo de al menos un período de 24 días con respecto al nivel de predosificación;

(iii) capaz de reducir los triglicéridos en suero al menos alrededor de 25-40% con respecto al nivel de predosificación;

(iv) logra uno o más de (i)-(iii) sin reducir el colesterol HDL en suero o reducir el

colesterol HDL en suero no más de 5% con respecto al nivel de predosificación;

(v) logra uno o más de (i)-(iii) con efecto pequeño o no medible sobre la función del hígado, según se determina por medio de las mediciones de ALT y AST.

10. El método o el anticuerpo de uno cualquiera de los aspectos 1 a 9, donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden

- un dominio CDR3 de la cadena pesada (HCDR3) seleccionado del grupo que consiste en el SEQ ID NO: 8, 32, 56, 80, 104, 128, 152, 176, 200, 224, 248, 272, 296, 320, 344, 368, 392, 416, 440, 464, 488, 512, 536, 560, 584, 608, 632, 656, 680, 704 y 728; y
- un dominio CDR3 de la cadena ligera (LCDR3) seleccionado del grupo que consiste en el SEQ ID NO: 16, 40, 64, 88, 112, 136, 160, 184, 208, 232, 256, 280, 304, 328, 352, 376, 400, 424, 448, 472, 496, 520, 544, 568, 592, 616, 639, 664, 688, 712 y 736.

11. El método o el anticuerpo de uno cualquiera de los aspectos 1 a 9, donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden las CDR de la cadena pesada y ligera de un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92.

12. El método o el anticuerpo del aspecto 11, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden secuencias de aminoácidos de CDR de la cadena pesada y ligera como se muestra en los SEQ ID NO: 76, 78, 80, 84, 86, y 88.

13. El método o el anticuerpo del aspecto 12, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden una secuencia de aminoácidos de HCVR como se muestra en el SEQ ID NO: 90 y una secuencia de aminoácidos de LCVR como se muestra en el SEQ ID NO: 92.

14. El método o el anticuerpo de uno cualquiera de los aspectos 1 a 9, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se unen al mismo epítopo en hPCSK9 que un anticuerpo que comprende secuencias de aminoácidos de CDR de la cadena pesada y ligera como se muestra en los SEQ ID NO: 76, 78, 80, 84, 86, y 88.

15. El método o el anticuerpo de uno cualquiera de los aspectos 1 a 9, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo compiten por unirse a hPCSK9 con un anticuerpo que comprende secuencias de aminoácidos de CDR de la cadena pesada y ligera como se muestra en los SEQ ID NO: 76, 78, 80, 84, 86, y 88.

16. El método o el anticuerpo de uno cualquiera de los aspectos 1 a 15, que comprende adicionalmente:

administrar una cantidad terapéutica de un inhibidor de HMG-CoA reductasa al sujeto en una dosificación de entre 0,05 mg y 100 mg.

17. El método o el anticuerpo del aspecto 16, donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

18. El método o el anticuerpo del aspecto 17, donde la estatina es seleccionada del grupo que consiste en cerivastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, y pravastatina.

19. El método o el anticuerpo del aspecto 18, donde la estatina es

- cerivastatina administrada a una dosificación diaria de entre 0,05 mg y 2 mg;
- atorvastatina administrada a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg;
- simvastatina administrada a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg;
- pitavastatina administrada a una dosificación diaria de entre 0,2 mg y 100 mg;
- rosuvastatin administrada a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg;
- fluvastatin administrada a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg;
- lovastatina administrada a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg; o
- pravastatina administrada a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg.

20. Un artículo manufacturado que comprende

(a) un material de envasado;

(b) un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9; y

(c) una etiqueta o prospecto contenido en el material de envasado que indica que los pacientes que reciben tratamiento con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se pueden tratar de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares y que indica adicionalmente que los sujetos que entran en uno o más grupos de sujetos citados en el aspecto 1 se pueden tratar.

21. Un artículo manufacturado que comprende

(a) un material de envasado;

(b) un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9; y

(c) una etiqueta o prospecto contenido en el material de envasado que indica que los pacientes que reciben tratamiento con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se pueden tratar de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares y que indica adicionalmente que el tratamiento de pacientes con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo están contraindicados para pacientes pertenecientes a uno o más grupos de sujetos como se cita en el aspecto 2.

22. El artículo manufacturado de acuerdo con el aspecto 20 o 21, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno como se especifica en cualquiera de los aspectos 3 a 19.

23. El artículo manufacturado de acuerdo con cualquiera de los aspectos 20 a 22, donde la etiqueta o prospecto contiene la referencia a un método de tratamiento de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1, 2 , o 5-19.

24. Un método para someter a ensayo la eficacia de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares, comprendiendo dicho método:

tratar una población de pacientes seleccionada con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, donde cada paciente de dicha población tiene un nivel de colesterol LDL (C-LDL) de más de 100 mg/dL; y

determinar la eficacia de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo determinando el nivel de C-LDL en la población de pacientes antes y después de la administración de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, donde una reducción del nivel de C-LDL de al menos 25% con respecto a un nivel de predosificación en al menos 75% de la población de pacientes indica que dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo son eficaces para el tratamiento de dicha enfermedad o

afección en dicha población de pacientes;

donde cada paciente entra en uno o más grupos de sujetos citados en el aspecto 1.

25. Un método para someter a ensayo la eficacia de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares, comprendiendo dicho método:

determinar la eficacia de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que han sido utilizados para el tratamiento de una población de pacientes seleccionada con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, donde cada paciente de dicha población tiene un nivel de colesterol LDL (C-LDL) de más de 100 mg/dL determinando el nivel de C-LDL en la población de pacientes antes y después de la administración de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, donde una reducción del nivel de C-LDL de al menos 25% con respecto a un nivel de predosificación en al menos 75% de la población de pacientes indica que dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo son eficaces para el tratamiento de dicha enfermedad o afección en dicha población de pacientes;

donde cada paciente entra en uno o más grupos de sujetos citados en el aspecto 1.

26. El método del aspecto 25, donde cada paciente de dicha población ha recibido un tratamiento de reducción de lípidos mediante la administración de una estatina durante al menos 6 semanas antes del tratamiento con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo.

27. El método de cualquiera de los aspectos 24 a 26, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno como se especifica en cualquiera de los aspectos 3 a 19.

28. El método de cualquiera de los aspectos 24 a 27, donde la población de pacientes seleccionada es o ha sido tratada con un método de tratamiento de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1, 2, o 5-19.

29. Un método para someter a ensayo la eficacia de un compuesto para reducir los niveles de colesterol en un sujeto, que comprende las etapas de:

(a) proporcionar un roedor;

(b) administrar un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a PCSK9 al roedor;

(c) administrar un compuesto de ensayo a dicho roedor;

(d) determinar el efecto del compuesto de ensayo en el roedor, donde una reducción del nivel de colesterol en el roedor en comparación con el nivel de colesterol de un animal de control indica que el compuesto de ensayo es eficaz para reducir los niveles de colesterol en un sujeto, donde el animal de control es de la misma especie que dicho roedor, y donde el animal de control no ha sido sensibilizado con el compuesto de ensayo.

ASPECTOS RELACIONADOS CON LAS POBLACIONES DE PACIENTES – B)

1. Un método de tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad o trastorno caracterizado por niveles elevados de colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL), comprendiendo el método:

(a) seleccionar un sujeto con nivel de C-LDL en sangre mayor de 100 mg/dL; y

(b) administrar a dicho sujeto una composición que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a proteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana (hPCSK9); reduciendo de ese modo los niveles de colesterol en el sujeto que lo necesite.

2. El método del aspecto 1, donde la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en: hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, y aterosclerosis.

3. El método del aspecto 1, donde la enfermedad o afección es la hipercolesterolemia primaria o la hipercolesterolemia familiar.

4. El método del aspecto 1, donde la enfermedad o afección es la hipercolesterolemia que está controlada por estatinas.

5. El método del aspecto 1, donde el sujeto tiene un índice de masa corporal (IMC) de menos de 18 kg/m^2 o de más de 40 kg/m^2.

6. El método del aspecto 1, donde el sujeto no había sido instruido previamente para llevar una dieta para reducir el colesterol.

7. El método del aspecto 1, donde el sujeto no ha tomado previamente un fármaco para

reducir el colesterol excepto atorvastatina.

8. El método del aspecto 7, donde la atorvastatina fue administrada a alrededor de 10 mg al día .

9. El método del aspecto 7, donde el fármaco para reducir el colesterol se selecciona del grupo que consiste en fibratos, resinas captadoras de ácido biliar, niacina, bloqueadores de la absorción de colesterol intestinal (ICA), y ácidos grasos omega-3.

10. El método del aspecto 9, donde la niacina se administra a más de 500 mg al día.

11. El método del aspecto 9, donde los ácidos grasos omega-3 se administran a más de 1.000 mg al día .

12. El método del aspecto 1, donde el sujeto no padece diabetes.

13. El método del aspecto 12, donde la diabetes es diabetes de tipo 1.

14. El método del aspecto 12, donde la diabetes es diabetes de tipo 2.

15. El método del aspecto 12, donde la diabetes de tipo 2 se trata con insulina.

16. El método del aspecto 12, donde el sujeto tiene una concentración de hemoglobina glicosilada en sangre mayor o igual a 8,5%.

17. El método del aspecto 1, donde el sujeto es negativo para el antígeno de superficie de la hepatitis B y C.

18. El método del aspecto 1, donde el sujeto tiene una concentración de triglicéridos en sangre de más de 350 mg/dL.

19. El método del aspecto 1, donde el sujeto tiene menos de 1.500 neutrófilos por mm cúbico de sangre.

20. El método del aspecto 1, donde el sujeto tiene menos de 100.000 plaquetas por mm cúbico de sangre.

21. El método del aspecto 1, donde el sujeto es hembra.

22. El método del aspecto 21, donde el sujeto no está embarazado.

23. El método del aspecto 1, donde el sujeto tiene una concentración de hormona estimuladora del tiroides en sangre que está por encima del límite inferior del normal y por debajo del límite superior del normal.

24. El método del aspecto 23, donde el sujeto tiene creatina en suero de menos de 1,4 del

límite superior del normal.

25. El método del aspecto 1, donde el sujeto es un macho.

26. El método del aspecto 25, donde el sujeto tiene creatina en suero de menos de 1 del límite superior del normal.

27. El método del aspecto 1, donde el sujeto tiene una cantidad de aspartato transaminasa que es menos de dos veces el límite superior del normal.

28. El método del aspecto 1, donde el sujeto tiene una cantidad de alanina transaminasa que es menos de dos veces el límite superior del normal.

29. El método del aspecto 1, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se administran en una cantidad de dosificación en el intervalo de alrededor de 5 mg a alrededor de 500 mg.

30. El método del aspecto 29, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se administran en una cantidad de dosificación en el intervalo de alrededor de 50 mg a alrededor de 300 mg.

31. El método del aspecto 29, donde el anticuerpo se administra a 200-300 mg cada cuatro semanas.

32. El método del aspecto 29, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se administran en una cantidad de dosificación de alrededor de 150 mg.

33. El método del aspecto 1, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran al sujeto en semanas alternas (C2S).

34. El método del aspecto 1, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran al sujeto cada cuatro semanas (C4S).

35. El método del aspecto 1, donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno comprenden las CDR de la cadena pesada y ligera de un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92.

36. El método del aspecto 1, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92.

37. El método del aspecto 1, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo compiten por unirse a hPCSK9 con un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno

que comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92.

38. El método del aspecto 1, donde el anticuerpo se administra subcutáneamente.

39. El método del aspecto 38, donde el anticuerpo se administra en el abdomen.

40. El método del aspecto 1, que comprende adicionalmente administrar un inhibidor de HMG-CoA reductasa al sujeto.

41. El método del aspecto 40, donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se administra en una cantidad de dosificación en el intervalo de alrededor de 0,05 mg a 100 mg.

42. El método del aspecto 41, donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

43. El método del aspecto 42, donde la estatina es seleccionada del grupo que consiste en cerivastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, y pravastatina.

44. El método del aspecto 42, donde la estatina es atorvastatina administrada a una dosificación de 10 mg u 80 mg.

45. El método del aspecto 44, donde la atorvastatina se administra a alrededor de 10 mg al día y a 80 mg un día en un período de 8 semanas.

46. Un método de reducción de los niveles de colesterol en un sujeto que lo necesite, que comprende:

(a) seleccionar un sujeto con nivel de colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL) en sangre mayor de 100 mg/dL; y

(b) administrar a dicho sujeto una composición que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana (hPCSK9); reducendo de ese modo los niveles de colesterol en el sujeto que lo necesite.

47. El método del aspecto 46, donde la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en: hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, y aterosclerosis.

48. El método del aspecto 46, donde la enfermedad o afección es la hipercolesterolemia primaria o la hipercolesterolemia familiar.

49. El método del aspecto 46, donde la enfermedad o afección es la hipercolesterolemia

que no está controlada por estatinas.

50. El método del aspecto 46, donde el sujeto tiene un índice de masa corporal (IMC) de menos de 18 kg/m^2 o de más de 40 kg/m^2.

51. El método del aspecto 46, donde el sujeto no había sido instruido previamente para llevar una dieta para reducir el colesterol.

52. El método del aspecto 46, donde el sujeto no ha tomado previamente un fármaco para reducir el colesterol excepto atorvastatina.

53. El método del aspecto 52, donde la atorvastatina fue administrada a alrededor de 10 mg al día .

54. El método del aspecto 52, donde el fármaco para reducir el colesterol se selecciona del grupo que consiste en fibratos, resinas captadoras de ácido biliar, niacina, bloqueadores de la absorción de colesterol intestinal (ICA), y ácidos grasos omega-3.

55. El método del aspecto 54, donde la niacina se administra a más de 500 mg al día.

56. El método del aspecto 54, donde los ácidos grasos omega-3 se administran a más de 1.000 mg al día .

57. El método del aspecto 46, donde el sujeto no padece diabetes.

58. El método del aspecto 57, donde la diabetes es diabetes de tipo 1.

59. El método del aspecto 57, donde la diabetes es diabetes de tipo 2.

60. El método del aspecto 57, donde la diabetes de tipo 2 se trata con insulina.

61. El método del aspecto 57, donde el sujeto tiene una concentración de hemoglobina glicosilada en sangre mayor o igual a 8,5%.

62. El método del aspecto 46, donde el sujeto es negativo para el antígeno de superficie de la hepatitis B y C.

63. El método del aspecto 46, donde el sujeto tiene una concentración de triglicéridos en sangre de más de 350 mg/dL.

64. El método del aspecto 46, donde el sujeto tiene menos de 1.500 neutrófilos por mm cúbico de sangre.

65. El método del aspecto 46, donde el sujeto tiene menos de 100.000 plaquetas por mm cúbico de sangre.

66. El método del aspecto 46, donde el sujeto es hembra.

67. El método del aspecto 66, donde el sujeto no está embarazado.

68. El método del aspecto 46, donde el sujeto tiene una concentración de hormona estimuladora del tiroides en sangre que está por encima del límite inferior del normal y por debajo del límite superior del normal.

69. El método del aspecto 68, donde el sujeto tiene creatina en suero de menos de 1,4 del límite superior del normal.

70. El método del aspecto 46, donde el sujeto es macho.

71. El método del aspecto 70, donde el sujeto tiene creatina en suero de menos de 1,5 del límite superior del normal.

72. El método del aspecto 46, donde el sujeto tiene una cantidad de aspartato transaminasa que es menos de dos veces el límite superior del normal.

73. El método del aspecto 46, donde el sujeto tiene una cantidad de alanina transaminasa que es menos de dos veces el límite superior del normal.

74. El método del aspecto 46, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se administran en una cantidad de dosificación en el intervalo de alrededor de 5 mg a alrededor de 500 mg.

75. El método del aspecto 74, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se administran en una cantidad de dosificación en el intervalo de alrededor de 50 mg a alrededor de 300 mg.

76. El método del aspecto 74, donde el anticuerpo se administra entre 200 y 300 mg cada cuatro semanas.

77. El método del aspecto 74, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se administran en una cantidad de dosificación de alrededor de 150 mg.

78. El método del aspecto 46, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran al sujeto en semanas alternas (C2S).

79. El método del aspecto 46, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran al sujeto cada cuatro semanas (C4S).

80. El método del aspecto 46, donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno comprenden las CDR de la cadena pesada y ligera de un par de secuencias de aminoácidos de

HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92.

81. El método del aspecto 46, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92.

82. El método del aspecto 46, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo compiten por unirse a hPCSK9 con un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92.

83. El método del aspecto 46, donde el anticuerpo se administra subcutáneamente.

84. El método del aspecto 38, donde el anticuerpo se administra en el abdomen.

85. El método del aspecto 46, que comprende adicionalmente administrar un inhibidor de HMG-CoA reductasa al sujeto.

86. El método del aspecto 85, donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se administra en una cantidad de dosificación en el intervalo de alrededor de 0,05 mg a 100 mg.

87. El método del aspecto 86, donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

88. El método del aspecto 87, donde la estatina es seleccionada del grupo que consiste en cerivastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, y pravastatina.

89. El método del aspecto 88, donde la estatina es atorvastatina administrada a una dosificación de 10 mg u 80 mg.

90. El método del aspecto 89, donde la atorvastatina se administra a alrededor de 10 mg al día y a 80 mg un día en un período de 8 semanas.

ASPECTOS RELACIONADOS CON LOS REGÍMENES DE DOSIFICACIÓN – A)

1. Un método para tratar una enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto, que comprende:

- administrar una cantidad terapéutica de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana) a un sujeto que lo necesite, donde el anticuerpo o

fragmento de unión al antígeno del mismo se administran en una cantidad de dosificación que oscila de 5 mg a 500 mg, y

- administrar una cantidad terapéutica de un inhibidor de HMG-CoA reductasa a dicho sujeto, donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se administra en una cantidad de dosificación que oscila de 0,05 mg a 100 mg.

2. Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto,

donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran en una cantidad de dosificación que oscila de 5 mg a 500 mg,

donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran adicionalmente combinados con un inhibidor de HMG-CoA reductasa a una cantidad de dosificación que oscila de 0,05 mg a 100 mg.

3. El método del aspecto 1 o el anticuerpo del aspecto 2, donde la enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto es aliviada, mejorada, inhibida o prevenida con un antagonista de PCSK9.

4. El método o el anticuerpo de uno cualquiera de los aspectos 1-3, donde la enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto se selecciona del grupo que consiste en:

hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares.

5. El método o el anticuerpo de uno cualquiera de los aspectos 1 a 4, donde el sujeto que lo necesita es un sujeto indicado para la aféresis de LDL, un sujeto con mutaciones que activan PCSK9, un sujeto con hipercolesterolemia familiar heterozigótica, un sujeto con hipercolesterolemia primaria que no está controlado por estatinas, un sujeto en riesgo de desarrollar hipercolesterolemia, un sujeto con hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis o enfermedades cardiovasculares.

6. El método o el anticuerpo de uno cualquiera de los aspectos 1 a 5, donde el inhibidor de HMG-CoA reductasa se administra tres veces al día, dos veces al día, o una vez al día.

7. El método o el anticuerpo de uno cualquiera de los aspectos 1 a 6, donde el inhibidor de HMG-CoA reductasa se administra todos los días, en días alternos, cada tres días, cada cuatro días, cada cinco días, o cada seis días .

8. El método o el anticuerpo de uno cualquiera de los aspectos 1 a 6, donde el inhibidor de HMG-CoA reductasa se administra cada semana, en semanas alternas, cada tres semanas, o cada cuatro semanas.

9. El método o el anticuerpo de uno cualquiera de los aspectos 1 a 8, donde el inhibidor de HMG-CoA reductasa se administra por la mañana, por la tarde o por la noche.

10. El método o el anticuerpo de uno cualquiera de los aspectos 1 a 9, donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

11. El método o el anticuerpo del aspecto 10, donde la estatina es seleccionada del grupo que consiste en cerivastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, y pravastatina.

12. El método o el anticuerpo del aspecto 11, donde la estatina es

- cerivastatina administrada a una dosificación diaria de entre 0,05 mg y 2 mg;
- atorvastatina administrada a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg;
- simvastatina administrada a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg;
- pitavastatina administrada a una dosificación diaria de entre 0,2 mg y 100 mg;
- rosuvastatin administrada a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg;
- fluvastatin administrada a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg;
- lovastatina administrada a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg; o
- pravastatina administrada a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg.

13. El método o el anticuerpo de uno cualquiera de los aspectos 1 a 12, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran al sujeto en semanas alternas.

14. El método o el anticuerpo de uno cualquiera de los aspectos 1 a 13, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran en una cantidad de dosificación que oscila de 50 mg a 300 mg.

15. El método o el anticuerpo de uno cualquiera de los aspectos 1 a 14, donde el

anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo son un anticuerpo humano recombinante o un fragmento del mismo.

16. El método o el anticuerpo de uno cualquiera de los aspectos 1 a 15, donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo se caracterizan por uno o más de los siguientes:

(i) capaz de reducir colesterol total en suero al menos alrededor de 25 a alrededor de 35% y sosteniendo la reducción a lo largo de al menos un período de 24 días con respecto al nivel de predosificación;

(ii) capaz de reducir el colesterol LDL en suero al menos alrededor de 65-80% y sosteniendo la reducción a lo largo de al menos un período de 24 días con respecto al nivel de predosificación;

(iii) capaz de reducir los triglicéridos en suero al menos alrededor de 25-40% con respecto al nivel de predosificación;

(iv) logra uno o más de (i)-(iii) sin reducir el colesterol HDL en suero o reduciendo el colesterol HDL en suero no más de 5% con respecto al nivel de predosificación;

(v) logra uno o más de (i)-(iii) con efecto pequeño o no medible sobre la función del hígado, según se determina por medio de las mediciones de ALT y AST.

17. El método o el anticuerpo de uno cualquiera de los aspectos 1 a 16, donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden

- un dominio CDR3 de la cadena pesada (HCDR3) seleccionado del grupo que consiste en el SEQ ID NO: 8, 32, 56, 80, 104, 128, 152, 176, 200, 224, 248, 272, 296, 320, 344, 368, 392, 416, 440, 464, 488, 512, 536, 560, 584, 608, 632, 656, 680, 704 y 728; y

- un dominio CDR3 de la cadena ligera (LCDR3) seleccionado del grupo que consiste en el SEQ ID NO: 16, 40, 64, 88, 112, 136, 160, 184, 208, 232, 256, 280, 304, 328, 352, 376, 400, 424, 448, 472, 496, 520, 544, 568, 592, 616, 639, 664, 688, 712 y 736.

18. El método o el anticuerpo de uno cualquiera de los aspectos 1 a 16, donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden las CDR de la cadena pesada y ligera de un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92.

19. El método o el anticuerpo del aspecto 18, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden secuencias de aminoácidos de CDR de la cadena pesada y ligera como se muestra en los SEQ ID NO: 76, 78, 80, 84, 86 y 88.

20. El método o el anticuerpo del aspecto 19, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden una secuencia de aminoácidos de HCVR como se muestra en el SEQ ID NO: 90 y una secuencia de aminoácidos de LCVR como se muestra en el SEQ ID NO: 92.

21. El método o el anticuerpo de uno cualquiera de los aspectos 1 a 16, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se unen al mismo epítopo en hPCSK9 que un anticuerpo que comprende secuencias de aminoácidos de CDR de la cadena pesada y ligera como se muestra en los SEQ ID NO: 76, 78, 80, 84, 86, y 88.

22. El método o el anticuerpo de uno cualquiera de los aspectos 1 a 16, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo compiten por unirse a hPCSK9 con un anticuerpo que comprende secuencias de aminoácidos de CDR de la cadena pesada y ligera como se muestra en los SEQ ID NO: 76, 78, 80, 84, 86, y 88.

23. Un artículo manufacturado que comprende

(a) un material de envasado;

(b) un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9; y

(c) una etiqueta o prospecto contenido en el material de envasado que indica que los pacientes que recibieron tratamiento con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se pueden tratar de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares.

24. Un artículo manufacturado que comprende

(a) un material de envasado;

(b) un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9; y

(c) una etiqueta o prospecto contenido en el material de envasado que indica el tratamiento de los pacientes con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno

del mismo junto con la aplicación de una estatina.

25. Un artículo manufacturado que comprende

(a) un material de envasado;

(b) un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9; y

(c) una etiqueta o prospecto indicando que el tratamiento de pacientes con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo junto con una estatina está contraindicado para pacientes que pertenecen a uno o más de los siguientes grupos:

(i) fumadores;

(ii) personas que tienen 70 años de edad o más;

(iii) personas que padecen hipertensión;

(iv) mujeres que están embarazadas;

(v) mujeres que están intentando quedarse embarazadas;

(vi) mujeres que están lactando;

(vii) personas que tienen o han tenido una enfermedad que afecta al hígado;

(viii) personas que tenían pruebas anómalas inexplicables de la función del hígado;

(ix) personas que beben cantidades excesivas del alcohol;

(x) personas que tienen problemas de riñón;

(xi) personas que padecen hipotiroidismo;

(xii) personas que padecen trastornos musculares;

(xiii) personas que se han encontrado con problemas musculares previos durante el tratamiento con medicamentos para reducir el nivel de lípidos;

(xiv) personas que tienen graves problemas con su respiración;

(xv) personas que toman uno más de los siguientes medicamentos: medicamentos que alteran el modo en el que trabajan los sistemas inmunitarios (p. ej. ciclosporina o antihistaminas), antibióticos o medicamentos antifúngicos (p. ej. eritromicina, claritromicina, cetoconazol, itraconazol, rifampicina, ácido

fusídico), medicamentos que regulan los niveles de lípidos (p. ej. gemfibrozil, colestipol), bloqueadores de los canales del calcio (p. ej. verapamilo, diltiazem), medicamentos que regulan el ritmo cardíaco (digoxina, amiodarona), inhibidores de proteasa utilizados en el tratamiento del VIH (p. ej. nelfinavir), warfarina, contraceptivos orales, antiácidos o hierba de San Juán; o

(xvi) personas que beben más de 0,1 L de zumo de pomelo al dia;

(xvii) personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) de más de 40;

(xviii) personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) de menos de 18;

(xix) personas que padecen diabetes de tipo 1 o diabetes de tipo 2;

(xx) personas positivas para la hepatitis B o la hepatitis C; o

(xxi) personas que tienen una sensibilidad conocida a agentes terapéuticos con anticuerpos monoclonales.

26. El artículo manufacturado de acuerdo con uno de los aspectos 23 a 25, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno como se especifica en cualquiera de los aspectos 2 a 22.

27. El artículo manufacturado de acuerdo con uno de los aspectos 23 a 26, donde la etiqueta o prospecto contiene la referencia a un método de tratamiento de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1, o 3-22.

28. Un método para someter a ensayo la eficacia de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares, comprendiendo dicho método:

tratar una población de pacientes seleccionada con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, donde cada paciente de dicha población tiene un nivel de colesterol LDL (C-LDL) de más de 100 mg/dL; y

determinar la eficacia de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo determinando el nivel de C-LDL en la población de pacientes antes y después de la administración de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno

del mismo, donde una reducción del nivel de C-LDL de al menos 25% con respecto a un nivel de predosificación en al menos 75% de la población de pacientes indica que dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo son eficaces para el tratamiento de dicha enfermedad o afección en dicha población de pacientes.

29. Un método para someter a ensayo la eficacia de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares, comprendiendo dicho método:

determinar la eficacia de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que han sido utilizados para el tratamiento de una población de pacientes seleccionada con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, donde cada paciente de dicha población tiene un nivel de colesterol LDL (C-LDL) de más de 100 mg/dL determinando el nivel de C-LDL en la población de pacientes antes y después de la administración de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, donde una reducción del nivel de C-LDL de al menos 25% con respecto a un nivel de predosificación en al menos 75% de la población de pacientes indica que dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo son eficaces para el tratamiento de dicha enfermedad o afección en dicha población de pacientes.

30. El método del aspecto 28 o 29, donde cada paciente de dicha población ha recibido un tratamiento de reducción de lípidos mediante la administración de una estatina durante al menos 6 semanas antes del tratamiento con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo.

31. El método de cualquiera de los aspectos 28 a 30, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno como se especifica en cualquiera de los aspectos 2 a 22.

32. El método de cualquiera de los aspectos 28 a 31, donde la población de pacientes seleccionada está tratada con un método de tratamiento de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1, o 3-22.

33. Un envase que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de uno o más de aspectos 2 a 22 y una etiqueta, comprendiendo dicha etiqueta un

comunicado impreso que informa al paciente que el tratamiento del anticuerpo junto con una estatina está indicado en una o más de las indicaciones del aspecto 4.

34. Un envase que comprende un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de uno o más de los aspectos 2 a 22 y una etiqueta, comprendiendo dicha etiqueta un comunicado impreso que informa al paciente que tratamiento del anticuerpo junto con una estatina está contraindicado para pacientes de uno o más de los siguientes grupos:

(i) fumadores;

(ii) personas que tienen 70 años de edad o más;

(iii) personas que padecen hipertensión;

(iv) mujeres que están embarazadas;

(v) mujeres que están intentando quedarse embarazadas;

(vi) mujeres que están lactando;

(vii) personas que tienen o han tenido una enfermedad que afecta al hígado;

(viii) personas que tenían pruebas anómalas inexplicables de la función del hígado;

(ix) personas que beben cantidades excesivas del alcohol;

(x) personas que tienen problemas de riñón;

(xi) personas que padecen hipotiroidismo;

(xii) personas que padecen trastornos musculares;

(xiii) personas que se han encontrado con problemas musculares previos durante el tratamiento con medicamentos para reducir el nivel de lípidos;

(xiv) personas que tienen graves problemas con su respiración;

(xv) personas que toman uno más de los siguientes medicamentos: medicamentos que alteran el modo en el que trabajan los sistemas inmunitarios (p. ej. ciclosporina o antihistaminas), antibióticos o medicamentos antifúngicos (p. ej. eritromicina, claritromicina, cetoconazol, itraconazol, rifampicina, ácido fusídico), medicamentos que regulan los niveles de lípidos (p. ej. gemfibrozil, colestipol), bloqueadores de los canales del calcio (p. ej. verapamilo, diltiazem), medicamentos que regulan el ritmo cardíaco (digoxina, amiodarona), inhibidores de proteasa utilizados en el tratamiento del VIH (p.

ej. nelfinavir), warfarina, contraceptivos orales, antiácidos o hierba de San Juán; o

(xvi) personas que beben más de 0,1 L de zumo de pomelo al dia;

(xvii) personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) de más de 40;

(xviii) personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) de menos de 18;

(xix) personas que padecen diabetes de tipo 1 o diabetes de tipo 2;

(xx) personas positivas para la hepatitis B o la hepatitis C; o

(xxi) personas que tienen una sensibilidad conocida a agentes terapéuticos con anticuerpos monoclonales.

35. Un método para regular el nivel de LDL en sangre que comprende:

- administrar una cantidad terapéutica de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana) a un sujeto que lo necesite, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran en una cantidad de dosificación que oscila de 5 mg a 500 mg, y

- administrar una cantidad terapéutica de un inhibidor de HMG-CoA reductasa a dicho sujeto, donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se administra en una cantidad de dosificación que oscila de 0,05 mg a 100 mg.

36. Un método para prevenir los efectos de un nivel de LDL en sangre (persistentemente) aumentado que comprende:

- administrar una cantidad terapéutica de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana) a un sujeto que lo necesite, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran en una cantidad de dosificación que oscila de 5 mg a 500 mg, y

- administrar una cantidad terapéutica de un inhibidor de HMG-CoA reductasa a dicho sujeto, donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se administra en una cantidad de dosificación que oscila de 0,05 mg a 100 mg.

37. Un método para determinar si un compuesto farmacéutico es utilizable para aliviar, mejorar, inhibir o prevenir una enfermedad o afección en la que la actividad o

expresión de PCSK9 tiene un impacto que comprende

(a) administrar a un sujeto un compuesto que se une específicamente a PCSK9, preferiblemente un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a PCSK9, y

(b) determinar qué fracción de PCSK9 en sangre se ancla al compuesto de (a).

ASPECTOS RELACIONADOS CON LOS REGÍMENES DE DOSIFICACIÓN – B)

1. Un método de tratamiento de un sujeto que padece una enfermedad o trastorno caracterizado por niveles elevados de colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL), comprendiendo el método administrar al sujeto: (1) un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno del mismo, que se unen específicamente a una proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana (hPCSK9); y (2) un inhibidor de HMG-CoA reductasa, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran a una cantidad de dosificación en el intervalo de alrededor de 5 mg a alrededor de 500 mg, tratando de ese modo al sujeto.

2. El método del aspecto 1, donde la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en: hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, y aterosclerosis.

3. El método del aspecto 1, donde la enfermedad o afección es la hipercolesterolemia primaria o la hipercolesterolemia familiar.

4. El método del aspecto 1, donde la enfermedad o afección es la hipercolesterolemia que está controlada por estatinas.

5. El método del aspecto 1, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se administran en una cantidad de dosificación en el intervalo de alrededor de 50 mg a alrededor de 300 mg.

6. El método del aspecto 1, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se administran en una cantidad de dosificación de alrededor de 150 mg.

7. El método del aspecto 1, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran al sujeto en semanas alternas (C2S).

8. El método del aspecto 1, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran al sujeto cada cuatro semanas (C4S).

9. El método del aspecto 1, donde el tratamiento reduce el colesterol total en suero al

menos alrededor de 25% a alrededor de 35% con respecto al nivel de predosificación y sostiene la reducción a lo largo de al menos un período de 24 días.

10. El método del aspecto 1, donde el tratamiento reduce el colesterol total en suero al menos alrededor de 65% a alrededor de 80% con respecto al nivel de predosificación y sostiene la reducción a lo largo de al menos un período de 24 días.

11. El método del aspecto 1, donde el tratamiento reduce los niveles de triglicéridos en suero al menos alrededor de 25% a alrededor de 40% con respecto al nivel de predosificación.

12. El método del aspecto 1, donde el tratamiento reduce el colesterol HDL en suero no más de 5% con respecto al nivel de predosificación.

13. El método del aspecto 1, donde el tratamiento tiene un efecto pequeño o no medible sobre la función del hígado, según se determina por medio de las mediciones de ALT y AST.

14. El método del aspecto 1, donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno comprenden las CDR de la cadena pesada y ligera de un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92.

15. El método del aspecto 1, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92.

16. El método del aspecto 1, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo compiten por unirse a hPCSK9 con un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92.

17. El método del aspecto 1, donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa se administra en una cantidad de dosificación en el intervalo de alrededor de 0,05 mg a 100 mg.

18. El método del aspecto 1, donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

19. El método del aspecto 1, donde la estatina es seleccionada del grupo que consiste en cerivastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, y pravastatina.

20. El método del aspecto 1, donde la estatina es atorvastatina administrada a una

dosificación de 10 mg u 80 mg.

21. Un método de intensificación de la actividad de reducción de C-LDL en un sujeto que se encuentra en terapia con estatina, comprendiendo el método administrar al sujeto un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno del mismo, que se unen específicamente a proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana (hPCSK9), donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran a una cantidad de dosificación en el intervalo de alrededor de 5 mg a alrededor de 500 mg, intensificando de ese modo la actividad de reducción de LCL-C de la terapia con estatina en el sujeto.

22. El método del aspecto 21, donde el sujeto es resistente a la terapia con estatina antes de la administración del anticuerpo.

23. El método del aspecto 21, donde el sujeto padece una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, y aterosclerosis.

24. El método del aspecto 21, donde la enfermedad o afección es la hipercolesterolemia primaria o la hipercolesterolemia familiar.

25. El método del aspecto 21, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se administran en una cantidad de dosificación en el intervalo de alrededor de 50 mg a alrededor de 300 mg.

26. El método del aspecto 21, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se administran en una cantidad de dosificación de alrededor de 150 mg.

27. El método del aspecto 21, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran al sujeto en semanas alternas (C2S).

28. El método del aspecto 21, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran al sujeto cada cuatro semanas (C4S).

29. El método del aspecto 21, donde el tratamiento reduce el colesterol total en suero al menos alrededor de 25% a alrededor de 35% con respecto al nivel de predosificación y sostiene la reducción a lo largo de al menos un período de 24 días.

30. El método del aspecto 21, donde el tratamiento reduce el colesterol total en suero al menos alrededor de 65% a alrededor de 80% con respecto al nivel de predosificación y sostiene la reducción a lo largo de al menos un período de 24 días.

31. El método del aspecto 21, donde el tratamiento reduce los niveles de triglicéridos en suero al menos alrededor de 25% a alrededor de 40% con respecto al nivel de predosificación.

32. El método del aspecto 21, donde el tratamiento reduce el colesterol HDL en suero no más de 5% con respecto al nivel de predosificación.

33. El método del aspecto 21, donde el tratamiento tiene un efecto pequeño o no medible sobre la función del hígado, según se determina por medio de las mediciones de ALT y AST.

34. El método del aspecto 21, donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno comprenden las CDR de la cadena pesada y ligera de un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92.

35. El método del aspecto 21, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92.

36. El método del aspecto 21, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo compiten por unirse a hPCSK9 con un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92.

37. El método del aspecto 21, donde la estatina es seleccionada del grupo que consiste en cerivastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, y pravastatina.

38. El método del aspecto 21, donde la estatina es atorvastatina administrada a una dosificación de 10 mg u 80 mg.

39. Una forma de dosificación unitaria farmacéutica que comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno del mismo, que se unen específicamente a hPCSK9; y un portador farmacéuticamente aceptable, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno están presentes en una cantidad de dosificación en el intervalo de alrededor de 5 mg a alrededor de 500 mg.

40. La forma de dosificación del aspecto 39, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno están presentes en una cantidad de dosificación en el intervalo de alrededor de 50 mg a alrededor de 300 mg.

41. La forma de dosificación del aspecto 39, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno están presentes en una cantidad de dosificación de alrededor de 150 mg.

42. La forma de dosificación del aspecto 39, donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno comprenden las CDR de la cadena pesada y ligera de un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92.

43. La forma de dosificación del aspecto 39, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92.

44. La forma de dosificación del aspecto 39, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo compiten por unirse a hPCSK9 con un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92.

45. La forma de dosificación del aspecto 39, que comprende adicionalmente un inhibidor de HMG-CoA reductasa.

46. La forma de dosificación del aspecto 39, donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa está presente en una cantidad de dosificación en el intervalo de alrededor de 0,05 mg a 100 mg.

47. La forma de dosificación del aspecto 39, donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

48. La forma de dosificación del aspecto 39, donde la estatina es seleccionada del grupo que consiste en cerivastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, y pravastatina.

49. La forma de dosificación del aspecto 39, donde la estatina es atorvastatina presente en una cantidad de dosificación de 10 mg u 80 mg.

50. Un kit para tratar niveles elevados de colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL) en un sujeto, comprendiendo el kit (a) una forma de dosificación unitaria farmacéutica que comprende un anticuerpo, o fragmento de unión al antígeno del mismo, que se unen específicamente a hPCSK9; y un portador farmacéuticamente aceptable, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno están presentes en una cantidad de dosificación en el intervalo de alrededor de 5 mg a alrededor de 500 mg; y (b) una etiqueta o prospecto con Instrucciones para su uso.

51. El kit del aspecto 50, donde la etiqueta indica que los pacientes que recibieron tratamiento con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se pueden tratar de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares.

52. El kit del aspecto 51, donde la enfermedad o afección es la hipercolesterolemia primaria o la hipercolesterolemia familiar.

53. El kit del aspecto 51, donde la enfermedad o afección es la hipercolesterolemia que no está controlada por estatinas.

54. El kit del aspecto 50, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno están presentes en una cantidad de dosificación en el intervalo de alrededor de 50 mg a alrededor de 300 mg.

55. El kit del aspecto 50, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno están presentes en una cantidad de dosificación de alrededor de 150 mg.

56. El kit del aspecto 50, donde la etiqueta o prospecto indica que el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran al sujeto en semanas alternas (C2S).

57. El kit del aspecto 50, donde la etiqueta o prospecto indica que el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran al sujeto cada cuatro semanas (C4S).

58. El kit del aspecto 50, donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno comprenden las CDR de la cadena pesada y ligera de un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92.

59. El kit del aspecto 50, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92.

60. El kit del aspecto 50, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo compiten por unirse a hPCSK9 con un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92.

61. El kit del aspecto 50, que comprende adicionalmente un inhibidor de HMG-CoA

reductasa.

62. El kit del aspecto 61, donde el inhibidor en una cantidad de dosificación en el intervalo de alrededor de 0,05 mg a 100 mg.

63. El método del aspecto 50, donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

64. El kit del aspecto 50, donde la estatina es seleccionada del grupo que consiste en cerivastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, y pravastatina.

65. El método del aspecto 50, donde las instrucciones indican que la estatina es atorvastatina administrada a una dosificación de 10 mg u 80 mg.

66. El kit del aspecto 50, donde las instrucciones indican que el tratamiento con el anticuerpo o un está contraindicado para pacientes que pertenecen a uno o más de los siguientes grupos:

(xxii) fumadores;

(xxiii) personas que tienen 70 años de edad o más;

(xxiv) personas que padecen hipertensión;

(xxv) mujeres que están embarazadas;

(xxvi) mujeres que están intentando quedarse embarazadas;

(xxvii) mujeres que están lactando;

(xxviii) personas que tienen o han tenido una enfermedad que afecta al hígado;

(xxix) personas que tenían pruebas anómalas inexplicables de la función del hígado;

(xxx) personas que beben cantidades excesivas del alcohol;

(xxxi) personas que tienen problemas de riñón;

(xxxii) personas que padecen hipotiroidismo;

(xxxiii) personas que padecen trastornos musculares;

(xxxiv) personas que se han encontrado con problemas musculares previos durante el tratamiento con medicamentos para reducir el nivel de lípidos;

(xxxv) personas que tienen graves problemas con su respiración;

(xxxvi) personas que toman uno más de los siguientes medicamentos: medicamentos que alteran el modo en el que trabajan los sistemas inmunitarios (p. ej. ciclosporina o antihistaminas), antibióticos o medicamentos antifúngicos (p. ej. eritromicina, claritromicina, cetoconazol, itraconazol, rifampicina, ácido fusídico), medicamentos que regulan los niveles de lípidos (p. ej. gemfibrozil, colestipol), bloqueadores de los canales del calcio (p. ej. verapamilo, diltiazem), medicamentos que regulan el ritmo cardíaco (digoxina, amiodarona), inhibidores de proteasa utilizados en el tratamiento del VIH (p. ej. nelfinavir), warfarina, contraceptivos orales, antiácidos o hierba de San Juán; o

(xxxvii) personas que beben más de 0,1 L de zumo de pomelo al dia;

(xxxviii) personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) de más de 40;

(xxxix) personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) de menos de 18;

(xl) personas que padecen diabetes de tipo 1 o diabetes de tipo 2;

(xli) personas positivas para la hepatitis B o la hepatitis C; o

(xlii) personas que tienen una sensibilidad conocida a agentes terapéuticos con anticuerpos monoclonales.

ASPECTOS RELACIONADOS CON LAS COMPOSICIONES

1. La composición farmacéutica que comprende de alrededor de 40 a alrededor de 500 mg por dosis de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana) junto con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

2. La composición farmacéutica de acuerdo con el aspecto 1, que comprende de alrededor de 50 mg a alrededor de 500 mg, de alrededor de 50 mg a alrededor de 300 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 350 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 450 mg o alrededor de 500 mg del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo .

3. La composición farmacéutica de acuerdo con uno de los aspectos 1 o 2 que comprende alrededor de 150, 200 o 300 mg del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo.

4. La composición farmacéutica de acuerdo con uno de los aspectos 1-3 que comprende una dosis eficaz de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana), donde la dosis es suficiente para la reducción sostenida de los niveles de lipoproteína de baja densidad (C-LDL) a lo largo de un período de al menos 14, al menos 15, al menos 16, al menos 17, al menos 18, al menos 19, al menos 20, al menos 21, al menos 22, al menos 23 o al menos 28 días después de la administración, junto con un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

5. La composición farmacéutica de acuerdo con uno de los aspectos 1-4, donde la dosis es suficiente para la reducción sostenida de los niveles de C-LDL a lo largo de un período de al menos 14 días, 28 días o un mes.

6. La composición farmacéutica de acuerdo con uno de los aspectos 1-5 que comprende adicionalmente una cantidad eficaz de un inhibidor de HMG-CoA reductasa.

7. La composición farmacéutica de acuerdo con el aspecto 6, donde el inhibidor de HMG-CoA reductasa es una estatina, preferiblemente seleccionada de la lista que consiste en: cerivastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina o pravastatina y es preferiblemente atorvastatina.

8. La composición farmacéutica de acuerdo con el aspecto 6 o 7, que comprende de alrededor de 0,05 mg a alrededor de 100 mg, alrededor de 0,5 mg a alrededor de 100 mg, alrededor de 5 mg a alrededor de 90 mg, alrededor de 10 mg, alrededor de 20 mg, alrededor de 40 mg o alrededor de 80 mg de inhibidor de HMG-CoA reductasa y preferiblemente alrededor de 10, alrededor de 20, alrededor de 40 o de alrededor de 80 mg.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con uno de los aspectos 6 a 8, que comprende una dosis eficaz de inhibidor de HMG-CoA reductasa para reducir los niveles de D-LDL por medio de su administración una vez al día.

10. La composición farmacéutica de acuerdo con uno de los aspectos 1 a 9, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo tienen una o más de las siguientes características:

    a. reducción de los niveles de lipoproteína de baja densidad (C-LDL) de al menos alrededor de -25% a alrededor de -40% con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo de al menos un período

de 14 días después de su administración a un sujeto, donde la reducción sostenida es preferiblemente de al menos -25% y más preferiblemente de al menos -30% con respecto al nivel de predosificación, particularmente si se administra a una dosis de alrededor de 40 a alrededor de 60 mg, preferiblemente alrededor de 45 a alrededor de 55 mg y más preferiblemente alrededor de 50 mg en un régimen de administración bisemanal (en semanas alternas, C2S);

b. reducción de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL) de al menos alrededor de -50% a alrededor de -65% con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo de al menos un período de 14 días después de su administración a un sujeto, donde la reducción sostenida es preferiblemente de al menos -40% y más preferiblemente de al menos -45% con respecto al nivel de predosificación, particularmente si se administra a una dosis de alrededor de 100 mg C2S.

c. reducción de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL) de al menos alrededor de -60 % a al menos alrededor de -75% [p. ej. al menos alrededor de -60 %, al menos alrededor de -65%, al menos alrededor de -70 o al menos alrededor de -75%] con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo de al menos un período de 14 días después de su administración a un sujeto, donde la reducción sostenida es preferiblemente de al menos -55% y más preferiblemente de al menos -60% con respecto al nivel de predosificación, particularmente cuando se administra a una dosis de alrededor de 150 mg C2S,

d. reducción de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL) de al menos alrededor de 40% a alrededor de 75% con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo de al menos un período de 28 días, donde la reducción sostenida es preferiblemente de al menos -35% y más preferiblemente de al menos -40% con respecto al nivel de predosificación, particularmente cuando se administra a una dosis de alrededor de 200 mg C4S

e. reducción de la lipoproteína de baja densidad (C-LDL) de al menos alrededor de -50 % a alrededor de -75% con respecto al nivel de predosificación con una reducción sostenida a lo largo de al menos un período de 28 días después de su

administración a un sujeto, donde la reducción sostenida es preferiblemente de al menos -40% y más preferiblemente de al menos -45% con respecto al nivel de predosificación, particularmente cuando se administra a una dosis de alrededor de 300 mg C4S,

f. aumento de los niveles de colesterol HDL en suero de al menos 2%, al menos 2,5%, al menos, 3%, al menos 3,5%, al menos 4%, al menos 4,5%, al menos 5% o al menos 5,5% con respecto al nivel de predosificación después de su administración a un sujeto, particularmente cuando se administra a una dosis de alrededor de 150 mg C2S,

g. efecto pequeño o no medible sobre los niveles de troponina después de su administración a un sujeto,

h. aumento de uno o más de: Niveles totales de colesterol, niveles de ApoB, niveles de C no HDL, razón de Apo-B/ApoA-1, después de su administración a un sujeto.

11. La composición farmacéutica de acuerdo con uno de los aspectos 1-9, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo son capaces de superar la resistencia a las estatinas cuando se administran a un sujeto con hipercolesterolemia resistente a las estatinas.

12. La composición farmacéutica de acuerdo con uno de los aspectos 1-10, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden las CDR de la cadena pesada y ligera de un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92 secuencias sustancialmente idénticas que tienen al menos una identidad de 98% o 99% con las mismas.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con uno de los aspectos 1-11, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92 o un par de secuencias sustancialmente idénticas que tienen al menos una identidad de 98% o 99% con las mismas.

14. La composición farmacéutica de acuerdo con uno de los aspectos 1-10, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo compiten por unirse a hPCSK9 con un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno que comprenden un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO:

90/92.

15. La composición farmacéutica de acuerdo con uno de los aspectos 1-13, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se unen a un epítopo que comprende el residuo de aminoácido 238 de hPCSK9 (SEQ ID NO: 755).

16. La composición farmacéutica de acuerdo con uno de los aspectos 1-14, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se unen a un epítopo que comprende uno o más de los residuos de aminoácidos en las posiciones 238, 153, 159 y 343 de hPCSK9 (SEQ ID NO: 755).

17. La composición farmacéutica de acuerdo con uno de los aspectos 1-15, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se unen a un epítopo que no comprende un residuo de aminoácido en las posiciones 192, 194, 197 y/o 237 de hPCSK9 (SEQ ID NO: 755).

18. La composición farmacéutica de acuerdo con uno de los aspectos 1-16 que comprende el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo en forma de una formulación seca para su disolución tal como un polvo liofilizado, polvo deshidratado mediante congelación o producto concentrado sin agua.

19. La composición farmacéutica de acuerdo con uno de los aspectos 1-17 que comprende el anticuerpo o fragmento del mismo en forma de una formulación líquida, p. ej. solución para su inyección o infusión.

20. La composición farmacéutica de acuerdo con uno de los aspectos 4-18 que comprende el inhibidor de HMG-CoA reductasa en forma de formulación peroral, p. ej. cápsula o comprimido, o en forma de una formulación líquida, p. ej. suspensión, dispersión o solución, p. ej. para su administración peroral, inyección o infusion.

21. La solución inyectable de acuerdo con el aspecto 19, preferiblemente que comprende de alrededor de 40 mg a alrededor de 200 mg o de alrededor de 40 a alrededor de 200 mg, p. ej. alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg o alrededor de 200 mg del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo por volumen de 1 ml.

22. La formulación seca de acuerdo con el aspecto 17, preferiblemente que comprende de alrededor de 40 mg a alrededor de 500 mg, de 50 a alrededor de 500 mg, de alrededor de 50 a alrededor de 400, de alrededor de 50 a alrededor de 300 p. ej. alrededor de 40

mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 350 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 450 mg o alrededor de 500 mg y preferiblemente alrededor de 50 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 300 mg e incluso más preferiblemente alrededor de 150 mg, alrededor de 200 mg o de alrededor de 300 mg del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo por dosis.

23. El anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que forma parte de una de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con uno de los aspectos 1-17.

24. La forma de dosificación unitaria que comprende la composición farmacéutica de acuerdo con uno de los aspectos 1-20, la solución inyectable de acuerdo con el aspecto 21, la formulación seca de acuerdo con el aspecto 22, o el anticuerpo de acuerdo con el aspecto 23.

25. La forma de dosificación unitaria de acuerdo con la reivindicación 24, que comprende de alrededor de 40 mg, alrededor de 50 mg, alrededor de 75 mg, alrededor de 100 mg, alrededor de 150 mg, alrededor de 200 mg, alrededor de 250 mg, alrededor de 300 mg, alrededor de 350 mg, alrededor de 400 mg, alrededor de 450 mg, o alrededor de 500 mg del anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo.

26. La forma de dosificación unitaria de acuerdo con uno de los aspectos 24 o 25 que comprende el anticuerpo o fragmento del mismo en forma de una formulación seca para su disolución en un recipiente sellado herméticamente tal como un vial, una ampolla o un sobrecito.

27. La forma de dosificación unitaria de acuerdo con uno de los aspectos 24 o 25 que comprende el anticuerpo o fragmento del mismo en forma de una formulación líquida en un recipiente sellado herméticamente tal como un vial, un sobrecito, una jeringa precargada, un dispositivo autoinyectable precargado o un cartucho para una jeringa o aplicador reutilizables.

28. La forma de dosificación unitaria de acuerdo con el aspecto 26 o 27, donde la cantidad de ingrediente activo está indicada en el recipiente sellado herméticamente.

29. Un artículo manufacturado que comprende, la composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-20, la formulación líquida de acuerdo con el aspecto 21 o la formulación seca de acuerdo con el aspecto 22, el anticuerpo o fragmento de

unión al antígeno del mismo de acuerdo con el aspecto 23 o una o más formas de dosificación unitarias de acuerdo con una de los aspectos 24-28, y un recipiente.

30. Un artículo manufacturado de acuerdo con el aspecto 29 que comprende formas de dosificación unitarias separadas del anticuerpo de acuerdo con el aspecto 23 y el inhibidor de HMG-CoA reductasa de acuerdo con una de las reivindicaciones 5-9 o 20.

31. Un artículo manufacturado de acuerdo con el aspecto 30 que comprende uno o más de los siguientes componentes:

a. Una o más formas de dosificación unitarias que comprenden el anticuerpo de acuerdo con el aspecto 23;

b. Una o más formas de dosificación unitarias que comprenden el inhibidor de HMG-CoA reductasa de acuerdo con uno de los aspectos 6-9 o 20;

c. Instrucciones para su uso ;

d. Un dispositivo para la aplicación del anticuerpo tal como una jeringa.

32. Un artículo manufacturado de acuerdo con el aspecto 31, que comprende suficientes formas de dosificación unitarias del anticuerpo y preferiblemente también del inhibidor de HMG-CoA reductasa, para una sola administración del anticuerpo y el inhibidor de HMG-CoA reductasa, durante un tratamiento de dos semanas (es decir, 14 días) con anticuerpo e inhibidor de HMG-CoA reductasa, durante un tratamiento de cuatro semanas (es decir, 28 días) con anticuerpo e inhibidor de HMG-CoA reductasa o para un tratamiento de un mes con anticuerpo e inhibidor de HMG-CoA reductasa.

33. Un artículo manufacturado de acuerdo con el aspecto 32, que comprende suficientes formas de dosificación unitarias de anticuerpo para un régimen de administración bisemanal o un régimen de administración tetrasemanal o un régimen de administración mensual.

34. Un artículo manufacturado de acuerdo con el aspecto 32 o 33 que comprende suficientes formas de dosificación unitarias de inhibidor de HMG-CoA reductasa para un régimen de administración diario.

35. La composición farmacéutica de acuerdo con uno de los aspectos 1 a 20 o un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con el aspecto 21 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la expresión o

actividad de PCSK9 ocasionan un impacto, preferiblemente para su uso en la reducción de los niveles de C-LDL (lipoproteína C de baja densidad) elevados

36. La composición farmacéutica o anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con el aspecto 35, donde la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste en: niveles totales de colesterol elevados, niveles de lipoproteína de baja densidad (C-LDL) elevados, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, y aterosclerosis, particularmente hipercolesterolemia primaria, hipercolesterolemia familiar, o hipercolesteremia que no está controlada por estatinas.

37. La composición farmacéutica o anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con el aspecto 35 o 36, donde la composición, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran al sujeto en semanas alternas (C2S), cada cuatro semanas (C4S) o una vez al mes.

38. La composición farmacéutica o anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo de acuerdo con uno de los aspectos 35-37, que comprende la co-administración de un inhibidor de HMG-CoA reductasa, preferiblemente un inhibidor de HMG-CoA reductasa de acuerdo con uno de los aspectos 7-9 o 20.

39. La composición farmacéutica o anticuerpo de acuerdo con el aspecto 38, donde el inhibidor de HMG-CoA reductasa se administra una vez al día y preferiblemente todos los días.

40. Un método para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con uno de los aspectos 1-20 que comprende mezclar el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo y opcionalmente el inhibidor de HMG-CoA reductasa con uno o más excipientes o portadores farmacéuticos.

41. Un método para preparar una forma de dosificación unitaria de acuerdo con una de los aspectos 24 a 28 que comprende distribuir una cantidad de la composición farmacéutica de acuerdo con uno de los aspectos 1-20, el anticuerpo de acuerdo con el aspecto 21, la formulación líquida de acuerdo con el aspecto 22 o la formulación seca de acuerdo con el aspecto 23 que comprende una o más dosis del anticuerpo y opcionalmente del inhibidor de HMG-CoA reductasa y adaptarlas como unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para sujetos humanos y/o animales.

42. Un método para preparar un artículo manufacturado de acuerdo con uno de los

aspectos 29-34 que comprende envasar la composición farmacéutica de acuerdo con una de los aspectos 1-20, el anticuerpo de acuerdo con el aspecto 21, la formulación líquida de acuerdo con el aspecto 22, la formulación seca de acuerdo con el aspecto 23 o una o más de las formas de dosificación unitarias de uno de los aspectos 24 a 28 en un recipiente.

EJEMPLOS

Los ejemplos que siguen se ofrecen para proporcionar a los especialistas ordinarios en la técnica una completa divulgación y descripción de cómo preparar y usar los métodos y composiciones de la invención, y no están destinados a limitar el alcance de lo que los inventores consideran como su invención. Se han realizado esfuerzos para asegurarse de la exactitud con respecto a los números utilizados pero se deben justificar algunos errores y desviaciones experimentales. A no ser que se indique lo contrario, el peso molecular es el peso molecular medio, la temperatura es en grados Centígrados, y la presión es o casi es la atmosférica.

Estudio 1

Este fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, de 12 semanas para evaluar la eficacia y la seguridad de 316P en pacientes con colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL) (≥ 100 mg/dL o 2,59 mmol/L), cuando se trataron con atorvastatina (10 mg, 20 mg, o 40 mg) a una dosis estable durante al menos 6 semanas. La aleatorización es estratificada por la dosis de atorvastatina recibida antes de la aleatorización. Después de un período para el doble ciego los pacientes se siguieron durante un período de seguimiento de 8 semanas. El objetivo principal del estudio fue evaluar el efecto del anticuerpo 316P sobre los niveles de C-LDL después de 12 semanas de tratamiento en comparación con el placebo en pacientes con C-LDL (≥ 100 mg/dL o 2,59 mmol/L) durante la terapia con atorvastatina estable en curso.

Se evaluaron las siguientes dosis/regímenes de dosificación: 50 mg, 100 mg y 150 mg cada 2 semanas (C2S), 200 mg y 300 mg cada 4 semanas (C4S) en comparación con el placebo.

El presente estudio comprendió un total de 122 pacientes (20 con placebo, 19 en el grupo C2S de 50 mg, 20 en el grupo C2S de 100 mg, 20 en el grupo C2S de 150 mg, 22 en el grupo C4S de 200 mg, y 21 en el grupo C4S de 300 mg). Cuarenta y seis (37,7%) de estos pacientes se aleatorizaron en el estrato de 10 mg de atorvastatina, 43 (35,2%) en el estrato de 20 mg de atorvastatina, 33 (27,0%) en el estrato de 40 mg de atorvastatina.

Selección de los pacientes

Criterios de inclusión:

- Pacientes (pacientes que recibieron un tratamiento de reducción de lípidos distinto de

atorvastatina/ o una dosis no estable de 10 mg, 20 mg o 40 mg de atorvastatina durante al menos 6 semanas antes del período de selección, o pacientes no sometidos a tratamiento previo con fármaco) con hipercolesterolemia primaria que tenían probablemente colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL) ≥ 100 mg/dL (≥ 2,59 mmol/L) al final del período de preinclusión durante la terapia con atorvastatina (Semana -1).

o

- Pacientes con hipercolesterolemia primaria tratados con una dosis estable de atorvastatina de 10 mg, 20 mg, o 40 mg durante al menos 6 semanas antes del período de selección y que tienen probablemente colesterol de lipoproteína de baja densidad C-LDL≥ 100 mg/dL (≥ 2,59 mmol/L) en la Semana 1 de la visita de selección.

Criterios de exclusión:

- C-LDL < 100 mg/dL (< 2,59 mmol/L) en la Semana -1 (V1):

  - Después del período de preinclusión con atorvastatina (10 mg, 20 mg, o 40 mg) para los pacientes que recibieron un tratamiento de reducción de lípidos distinto de atorvastatina/ o una dosis no estable de 10 mg , 20 mg o 40 mg de atorvastatina durante al menos 6 semanas antes del período de selección, o pacientes no sometidos a tratamiento previo con fármaco.

    O

  - En la primera visita para los pacientes que están siendo tratados con una dosis estable de atorvastatina (10 mg, 20 mg, o 40 mg) durante al menos 6 semanas antes de la Semana 1 de la visita de selección.

- El uso de una estatina distinta de 10 mg, 20 mg, o 40 mg de atorvastatina, o el uso de otros fármacos que reducen los lípidos incluyendo pero no limitados a fibratos, resinas de ácidos biliares, niacina > 500 mg, bloqueadores de la absorción de colesterol intestinal (ICA), o ácidos grasos omega-3 a dosis > 1.000 mg durante el período de selección.

- Índice de masa corporal (IMC) < 18 o > 40 kg/m² en la Semana 7 o la Semana 1.

- Pacientes no informados previamente durante una dieta reductora del colesterol.

- Pacientes con diabetes de tipo 1.

- Pacientes con diabetes de tipo 2 tratados con insulina.

- Pacientes con diabetes de tipo 2 y con HbA1c ≥ 8,5% en la Semana 7 o la Semana 1 (considerados escasamente controlados).

- Descubrimientos del laboratorio medidos antes de la aleatorización:

  - Prueba positiva para el antígeno de superficie de la hepatitis B y/o anticuerpos de la hepatitis C.
  - Triglicéridos (TG) > 350 mg/dL (> 3,95 mmol/L) en la Semana 7 o la Semana 1.
  - Neutrófilos < 1.500/mm³ y/o plaquetas < 100.000/mm³.
  - Prueba de embarazo en suero u orina positiva en mujeres en edad de procrear.
  - Nivel de TSH sensible anormal (> ULN o < LLN) de acuerdo con los valores normales del Laboratorio Central.
  - Evidencia de deterioro renal determinado mediante:
    - -Hombres: creatinina en suero > 1,5 x ULN.
    - -Mujeres: creatinina en suero > 1,4 x ULN.
  - ALT o AST > 2xULN.
  - CPK > 3xULN (se permite 1 repetición por lab).

- Todas las contraindicaciones para el protocolo requirieron terapia de fondo (es decir, atorvastatina) o advertencias/precauciones de uso (cuando fue apropiado) presentadas en el National Product Labeling respectivo que se utilizó para definir estos criterios de exclusión.

- Sensibilidad conocida a los agentes terapéuticos con anticuerpos monoclonales.

- Mujeres embarazadas o durante la lactancia.

- Mujeres en edad de procrear sin métodos anticonceptivos eficaces.

Población de pacientes:

Las características demográficas y del inicio fueron similares en todos los grupos de tratamiento. La edad media de los pacientes fue de 58,0 años (28,7% de pacientes tuvieron ≥ 65 años de edad) con pacientes con una edad de 24-75 años. El intervalo medio para el C-

LDL del inicio y C Total entre los grupos de tratamiento fue similar y osciló entre 3,214 mmol/L y 3,500 mmol/L para el C-LDL y entre 5,284 mmol/L y 5,521 mmol/L para el C Total. El IMC (kg/m^2) fue de 19,7 a 40,5 con un valor medio de 29,04 y un valor medio de 28,4 (con 63,6% de los pacientes que tienen un IMC de <30 y 36,4% de los pacientes que tienen un IMC de >30). 80 (65,6%) de los 122 pacientes tuvieron hiperlipoproteinemia de Tipo IIa (hipercolesterinemia familiar) de acuerdo con la clasificación de Fredrickson, 41 (33,6%) de tipo IIb (hiperlipidemia combinada) y 1 (0,8%) de tipo IV (hiperlipidemia endógena). Un total de 82% de los pacientes había recibido tratamiento previo con un agente reductor de lípidos, mientras que 22% no.

Duración del período de estudio por sujeto:

La duración de la participación en el estudio dependió del estado del paciente en la selección:

- Para pacientes que recibieron 10 mg, 20 mg o 40 mg de atorvastatina a una dosis estable durante al menos 6 semanas antes de la selección, la participación en el estudio fue de aproximadamente 21 semanas incluyendo un período de selección de 1 semana, un período de tratamiento doble ciego de 12 semanas y un período de seguimiento de 8 semanas.

- Para pacientes que recibieron un tratamiento de reducción de lípidos distinto de atorvastatina/ o una dosis no estable de atorvastatina de 10 mg, 20 mg o 40 mg de durante al menos 6 semanas antes de la selección, o pacientes no sometidos a tratamiento previo con fármaco la participación en el estudio fue de aproximadamente 27 semanas incluyendo un período de selección de 7 semanas (incluyendo un período de preinclusión de 6 semanas), un período de tratamiento doble ciego de 12 semanas, y un período de seguimiento de 8 semanas.

Compuestos activos:

Anticuerpo 316P:

El anticuerpo 316P es un anticuerpo completamente humano que comprende una HCVR como se muestra en el SEQ ID NO: 90 y una LCVR como se muestra en el SEQ ID NO: 92 de la lista de secuencias. Las secuencias de las CDR se muestran en los SEQ ID NO: 76, 78, y 80 (CDR1, CDR2, CDR3 de la cadena pesada) así como en los SEQ ID NO: 84, 86, y 88 (CDR1, CDR2, CDR3 de la cadena ligera).

Anticuerpo 300N:

El anticuerpo 300N es un anticuerpo completamente humano que comprende una HCVR como se muestra en el SEQ ID NO: 218 y LCVR como se muestra en el SEQ ID NO: 226 de la lista de secuencias. Las secuencias de las CDR se muestran en los SEQ ID NO: 220, 222, y 224 (CDR1, CDR2, CDR3 de la cadena pesada) así como en los SEQ ID NO: 228, 230, y 232 (CDR1, CDR2, CDR3 de la cadena ligera).

Ramas del estudio:

Rama 1: El primer grupo de pacientes recibió dos inyecciones de 1 mL cada una de anticuerpo 316P, administradas subcutáneamente en el abdomen, con un régimen de dosificación a 50 mg, cada dos semanas, durante un período de tratamiento de 12 semanas;

La atorvastatina se administró una vez al día a una dosis estable de 10 mg, 20 mg, o 40 mg como terapia de fondo.

Rama 2: El segundo grupo de pacientes recibió dos inyecciones de 1 mL cada una de anticuerpo 316P, administradas subcutáneamente en el abdomen, con un régimen de dosificación a 100 mg, cada dos semanas, durante un período de tratamiento de 12 semanas;

La atorvastatina se administró una vez al día a una dosis estable de 10 mg, 20 mg, o 40 mg como terapia de fondo.

Rama 3: El tercer grupo de pacientes recibió dos inyecciones de 1 mL cada una de anticuerpo 316P, administradas subcutáneamente en el abdomen, con un régimen de dosificación a 150 mg, cada dos semanas, durante un período de tratamiento de 12 semanas;

La atorvastatina se administró una vez al día a una dosis estable de 10 mg, 20 mg, o 40 mg como terapia de fondo.

Rama 4: El cuarto grupo de pacientes recibió dos inyecciones de 1 mL cada una de una solución de placebo, administrada subcutáneamente en el abdomen cada dos semanas, durante un período de tratamiento de 12 semanas;

La atorvastatina se administró una vez al día a una dosis estable de 10 mg, 20 mg, o 40 mg como terapia de fondo.

Rama 5: El quinto grupo de pacientes recibió dos inyecciones de 1 mL cada una de anticuerpo 316P, administradas subcutáneamente en el abdomen, con un régimen de dosificación a 200 mg, cada cuatro semanas, durante un período de tratamiento de 12 semanas;

se administró una solución de placebo alternando con la administración del anticuerpo 316P de manera que el paciente tuviera el mismo esquema de inyección que los pacientes de las ramas 1 a 4, es dedir el paciente recibió dos inyecciones de 1 mL cada una de una solución de placebo en las semanas 2, 6, y 10 y dos inyecciones de 1 mL cada una de anticuerpo 316P en las semanas 0, 4, 8, y 12;

La atorvastatina se administró una vez al día a una dosis estable de 10 mg, 20 mg, o 40 mg como terapia de fondo.

Rama 6: El sexto grupo de pacientes recibió dos inyecciones de 1 mL cada una de anticuerpo 316P, administradas subcutáneamente en el abdomen, con un régimen de dosificación a 300 mg, cada cuatro semanas, durante un período de tratamiento de 12 semanas;

se administró una solución de placebo alternando con la administración del anticuerpo 316P de manera que el paciente tuviera el mismo esquema de inyección que los pacientes de las ramas 1 a 4, es dedir el paciente recibió dos inyecciones de 1 mL cada una de una solución de placebo en las semanas 2, 6, y 10 y dos inyecciones de 1 mL cada una de anticuerpo 316P en las semanas 0, 4, 8, y 12;

La atorvastatina se administró una vez al día a una dosis estable de 10 mg, 20 mg, o 40 mg como terapia de fondo.

Criterios de valoración principales y secundarios clave:

La variable de eficacia primaria es el cambio de porcentaje en el C-LDL calculado a partir del inicio para la Semana 12, que se define como: 100x (valor de C-LDL calculado en la Semana 12 - valor de C-LDL calculado en el inicio) / valor de C-LDL calculado en el inicio.

En el caso de un valor de C-LDL calculado no disponible en la Semana 12 como se ha definido antes, se utilizará el último valor de C-LDL calculado medido durante el período de

eficacia y antes del intervalo de tiempo de la Semana 12 para imputar el valor de C-LDL calculado de la Semana 12 perdido (procedimiento de Imputación de la Última Observación Realizada [LOCF]).

Los criterios de valoración de eficacia secundarios son:

El cambio absoluto (mmol/L y mg/dL) del inicio en el C-LDL calculado a la Semana 12, definido como: (valor de C-LDL calculado en la Semana 12-valor de C-LDL calculado en el inicio), utilizando las mismas definiciones y reglas de imputación que para el criterio de valoración principal.

El porcentaje de pacientes con C-LDL calculado < 70 mg/dL (1,81 mmol/L) y < 100 mg/dL (2,59 mmol/L) en la Semana 12.

Cambio de porcentaje en ApoB del inicio a la Semana 12: mismas definiciones y reglas que para C-LDL, excepto para el valor del inicio que será el valor de ApoB medido en la visita de aleatorización (Visita 2) y antes de la primera inyección IP, o, si se ha perdido, el último valor no programado obtenido a partir de la Visita 1 (Semana 1) hasta antes de la primera inyección IP.

Cambio de porcentaje y absoluto (mmol/L y mg/dL) en no C-HDL desde el inicio hasta la Semana 12: mismas definiciones y reglas que para C-LDL.

Cambio de porcentaje y absoluto (mmol/L y mg/dL) en Triglicéridos en ayunas del inicio a la Semana 12: mismas definiciones y reglas que para C-LDL, excluyendo las mediciones en pacientes que no han ayunado o mediciones con un estado de ayuno ausente.

Cambio de porcentaje en ApoA-1 del inicio a la Semana 12: mismas definiciones y reglas que para AboB.

Cambio absoluto en la razón AboB/ApoA-1 del inicio a la Semana 12: mismas definiciones y reglas que para AboB.

Cambio de porcentaje en Lp(a) del inicio a la Semana 12: mismas definiciones y reglas que para ApoB. En caso de un valor de Lp(a) por debajo del límite de detección, se utilizará un valor a medio camino entre cero y el límite de detección para el cálculo

Resultados:

Eficacia del tratamiento con 316P sobre la reducción del nivel de C-LDL

Tabla 1 - C-LDL en mmol/L (mg/dL) la Semana 12

Colesterol LDL mmol/L (mg/dL)	Placebo	50mg C2S	200 mg C4S	100 mg C2S	300 mg C4S	150 mg C2S
Número de pacientes	N=20	N=19	N=20	N=20	N=21	N=18
Valor inicial						
Media	3,489 (134,7)	3,214 (124,1)	3,318 (128,1)	3,422 (132,1)	3,500 (135,1)	3,238 (125,0)
Mediana	3,134 (121)	3,121 (120,5)	3,225 (124,5)	3,225 (124,5)	3,250 (125,5)	3,121 (120,5)
Semana 12						
Media	3,173 (122,5)	1,859 (71,8)	1,722 (66,5)	1,251 (48,3)	1,766 (68,2)	0,860 (33,2)
Mediana	3,121 (120,5)	1,813 (70,0)	1,567 (60,5)	1,101 (42,5)	1,632 (63,0)	0,984 (38,0)
Semana 12 - cambio desde el valor inicial						
Media	-0,317 (-12,2)	-1,355 (-52,3)	-1,595 (-61,6)	-2,171 (-83,8)	-1,733 (-66,9)	-2,378 (-91,8)
Mediana	-0,265 (-10,3)	-1,295 (-50,0)	-1,593 (-61,5)	-2,117 (-81,8)	-1,904 (-73,5)	-2,363 (-91,3)
Semana 12 - cambio desde el valor inicial						
Media	-6,08	-41,06	-47,23	-63,90	-48,29	-72,68
Mediana	-6,92	-37,04	-49,46	-64,28	-51,98	-74,83

Se observaron descensos estadísticamente significativos en el cambio de porcentaje del inicio en C-LDL a las 12 semanas en todos los grupos en comparación con el grupo de placebo. El mayor descenso se observó en los grupos de 100 mg C2S (-63,90%) y de 150 mg C2S (-72,68%) en comparación con un ligero descenso en el grupo con placebo (-6,08%)

(diferencia media de LS vs. placebo de -58,36% y -68,78%, respectivamente); estos descensos observados después de la primera inyección se mantuvieron a lo largo de todo el estudio y más concretamente a lo largo del período de intervalo entre las inyecciones. También se observaron grandes descensos desde el inicio en el C-LDL a las 12 semanas en los grupos de 200 mg y 300 mg C4S (-47,23% y 48,29%, respectivamente con una diferencia media de LS vs. placebo de -42,53% y –42,26%) también con descensos significativos de al menos alrededor de -40% durante los períodos de intervalo. Entre los 18 pacientes del grupo de 150 mg C2S, 17 tuvieron una reducción del C-LDL del inicio > 50% en la semana 12.

Efectos del tratamiento con 316P sobre otros criterios de valoración de eficacia claves

	Placebo	50 mg C2S	200 mg C4S	100 mg C2S	300 mg C4S	150 mg C2S
Número de pacientes	N=20	N=19	N=20	N=20	N=21	N=18
Colesterol mmol/L						
Valor inicial						
Media	5,521	5,286	5,305	5,386	5,416	5,388
Mediana	5,458	5,232	5,394	5,199	5,180	5,361
Semana 12						
Media	5,378	3,974	3,709	3,288	3,778	2,922
Mediana	5,258	3,937	3,587	3,238	3,393	2,823
Semana 12 cambio desde el inicio						
Media	-0,143	-1,313	-1,596	-2,098	-1,638	-2,466
Mediana	-0,188	-1,399	-1,716	-2,163	-2,020	-2,331
Semana 12 % de cambio desde el inicio						

Media	-1,47	-24,21	-29,54	-38,97	-29,61	-45,21
Mediana	-3,73	-23,34	-29,51	-40,21	-33,48	-45,03

Colesterol No HDL (mmol/L)

Semana 12 % de cambio desde el inicio						
Media	-2-29	-35,23	-40,07	-54,78	-41,17	-63,71
Mediana	-4,71	-36,62	-39,91	-55,91	-45,55	-65,94

Se observaron resultados coherentes (descenso) para C Total, ApoB, C no HDL. Para C-HDL hubo una tendencia de incremento en todos los grupos, se observó un patrón similar para ApoA-1. El anticuerpo 316P fue bien tolerado durante las 12 semanas de tratamiento en todas las dosis/regímenes de dosificación sometidos a ensayo. De una manera significativa, no se notó cambio en los niveles de troponina en ninguno de los grupos de tratamiento.

Conclusión:

Los resultados de este estudio demostraron que los regímenes de dosificación con esquemas de aplicación C2S o C4S y diferentes dosificaciones de anticuerpo anti-PCSK 9 316P según se utiliza en este estudio son terapias eficaces y seguras para reducir los niveles de C-LDL en pacientes con hiperlipoproteínemia y/o hiperlipidemia y de este modo para el tratamiento de hiperlipoproteínemia y/o hiperlipidemia. Los mejores resultados globales se lograron utilizando el régimen de dosificación de 150 mg C2S. Sin embargo, tomando en consideración la comodidad del paciente solo en la obtención de los tratamientos con anticuerpo una vez al mes, también ambos regímenes de dosificación C4S sometidos a ensayo en el presente estudio proporcionaron muy buenos resultados.

Estudio 2

Este fue un estudio aleatorizado, doble ciego, con 3 grupos paralelos, controlado con placebo, con un régimen de dosis fija/dosis, multicéntrico, de 8-semanas en sujetos con hipercolesterolemia primaria, de 18-75 años de edad. El estudio se diseñó para evaluar la eficacia y la seguridad de 316P en pacientes con un C-LDL elevado (≥ 100 mg/dL o 2,59 mmol/L) tratados con una dosis estable de 10 mg de atorvastatina.

Durante el período de selección, los pacientes tuvieron que ser estabilizados para 10 mg de atorvastatina durante al menos 6 semanas, si no lo estaban ya. Después de una semana de selección adicional, los pacientes se aleatorizaron por centros por medio de IVRS/IWRS a una razón 1:1:1 para uno de los 3 grupos de tratamiento (placebo para 316P + 80 mg de atorvastatina, 150 mg de 316P C2S + atrovastatina 80 mg, 150 mg de 316P C2S + 10 mg de atorvastatina) y se trataron mediante un doble ciego durante aproximadamente 8 semanas. 316P se administró cada 2 semanas in situ por medio de inyección subcutánea y la atorvastatina se administró oralmente una vez al día por la noche en el domicilio. El período de tratamiento doble ciego estuvo seguido después de un período de seguimiento de 8 semanas.

Aproximadamente 90 pacientes (30 pacientes por grupo de tratamiento) fueron reclutados y aleatorizados a partir de aproximadamente 20 sitios.

Objetivos

Objetivo principal

Para evaluar el efecto de 316P sobre los niveles de colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL) se comparó con el placebo cuando se co-administró con 80 mg de atorvastatina después de 8 semanas de tratamiento en pacientes con C-LDL $\geq$ 100 mg/dL ($\geq$ 2,59 mmol/L) con 10 mg de atorvastatina.

Objetivo Secundario

Los objetivos secundarios clave presentados en este KRM son:

- Evaluar los efectos de 316P sobre los niveles de otros lípidos en comparación con el placebo, cuando se co-administra con 80 mg de atorvastatina después de 8 semanas de tratamiento
- Evaluar la eficacia de 316P cuando se co-administra con una dosis elevada de atorvastatina (80 mg) versus 10 mg de atorvastatina
- Evaluar la seguridad y la tolerabilidad de 316P cuando se co-administra con 2 dosis diferentes de atorvastatina
- Evaluar los efectos de 316P sobre otros criterios de valoración exploratorios: glucosa en plasma en ayunas, hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c), proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP).

Selección de los pacientes

Criterios de inclusión:

- Pacientes (pacientes que recibieron un tratamiento de reducción de lípidos distinto de atorvastatina/ o una dosis no estable de 10 mg de atorvastatina durante al menos 6 semanas antes del período de selección, o pacientes no sometidos a tratamiento previo con fármaco) con hipercolesterolemia primaria que tenían probablemente colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL) ≥ 100 mg/dL (≥ 2,59 mmol/L) al final del período de preinclusión durante la terapia con atorvastatina (Semana -1).

O

- Pacientes con hipercolesterolemia primaria tratados con una dosis estable de atorvastatina de 10 mg, durante al menos 6 semanas antes del período de selección y que tienen probablemente colesterol de lipoproteína de baja densidad C-LDL≥ 100 mg/dL (≥ 2,59 mmol/L) en la visita de selección (Semana 1).

Criterios de exclusión:

- C-LDL < 100 mg/dL (< 2,59 mmol/L) en la Semana -1 (V1):
  - o Después del período de preinclusión con 10 mg de atorvastatina para los pacientes que recibieron un tratamiento de reducción de lípidos distinto de atorvastatina/ o una dosis no estable de 10 mg de atorvastatina durante al menos 6 semanas antes del período de selección, o pacientes no sometidos a tratamiento previo con fármaco.

    O

  - o En la primera visita para los pacientes que están siendo tratados con una dosis estable de 10 mg de atorvastatina durante al menos 6 semanas antes de la Semana 1 de la visita de selección.
- Índice de masa corporal (IMC) < 18 o > 40 kg/m² en la Semana -7 o la Semana -1.
- Pacientes no informados previamente durante una dieta reductora del colesterol.
- El uso de una estatina distinta de 10 mg de atorvastatina, o el uso de otros fármacos que reducen los lípidos incluyendo pero no limitados a fibratos, resinas de ácidos biliares, niacina > 500 mg, bloqueadores de la absorción de colesterol

intestinal (ICA), o ácidos grasos omega-3 a dosis > 1.000 mg durante el período de selección.

- Pacientes con diabetes de tipo 1.
- Pacientes con diabetes de tipo 2 tratados con insulina.
- Pacientes con diabetes de tipo 2 y con HbA1c ≥ 8,5% en la Semana -7 o la Semana -1 (considerados escasamente controlados).
- Descubrimientos del laboratorio medidos antes de la aleatorización:
  - o Prueba positiva para el antígeno de superficie de la hepatitis B y/o anticuerpos de la hepatitis C.
  - o Triglicéridos (TG) > 350 mg/dL (> 3,95 mmol/L) en la Semana -7 o la Semana -1.
  - o Neutrófilos < 1.500/mm³ y/o plaquetas < 100.000/mm³.
  - o Prueba de embarazo en suero u orina positiva en mujeres en edad de procrear.
  - o Nivel de TSH sensible anormal (> ULN o < LLN) de acuerdo con los valores normales del Laboratorio Central.
  - o Evidencia de deterioro renal determinado mediante:
    - Hombres: creatinina en suero > 1,5 x ULN.
    - Mujeres: creatinina en suero > 1,4 x ULN.
  - o ALT o AST > 2xULN (se permite 1 repetición por lab).
  - o CPK > 3xULN (se permite 1 repetición por lab).
- Todas las contraindicaciones para el protocolo requirieron terapia de fondo (es decir, atorvastatina) o advertencias/precauciones de uso (cuando fue apropiado) presentadas en el National Product Labeling respectivo que se utilizó para definir estos criterios de exclusión.
- Sensibilidad conocida a los agentes terapéuticos con anticuerpos monoclonales.
- Mujeres embarazadas o durante la lactancia.
- Mujeres en edad de procrear sin métodos anticonceptivos eficaces.

Duración del período de estudio por sujeto:

La duración de la participación en el estudio dependió del estado del paciente en la selección:

- Para pacientes que recibieron 10 mg de atorvastatina a una dosis estable durante al menos 6 semanas antes de la selección, la participación en el estudio fue de aproximadamente 17 semanas incluyendo un período de selección de 1 semana, un período de tratamiento doble ciego de 8 semanas y un período de seguimiento de 8 semanas (véase la Fig. 5).

- Para pacientes que recibieron un tratamiento de reducción de lípidos distinto de atorvastatina/ o una dosis no estable de atorvastatina de 10 mg durante al menos 6 semanas antes de la selección, o pacientes no sometidos a tratamiento previo con fármaco, la participación en el estudio fue de aproximadamente 23 semanas incluyendo un período de selección de 7 semanas (incluyendo un período de preinclusión de 6 semanas), un período de tratamiento doble ciego de 8 semanas, y un período de seguimiento de 8 semanas (véase la Fig. 4).

Compuestos activos:

Anticuerpo 316P

El anticuerpo 316P es un anticuerpo completamente humano que comprende una HCVR como se muestra en el SEQ ID NO: 90 y LCVR como se muestra en el SEQ ID NO: 92 de la lista de secuencias. Las secuencias de las CDR se muestran en los SEQ ID NO: 76, 78, y 80 (CDR1, CDR2, CDR3 de la cadena pesada) así como en los SEQ ID NO: 84, 86, y 88 (CDR1, CDR2, CDR3 de la cadena ligera).

Anticuerpo 300N

El anticuerpo 300N es un anticuerpo completamente humano que comprende una HCVR como se muestra en el SEQ ID NO: 218 y LCVR como se muestra en el SEQ ID NO: 226 de la lista de secuencias. Las secuencias de las CDR se muestran en los SEQ ID NO: 220, 222, y 224 (CDR1, CDR2, CDR3 de la cadena pesada) así como en los SEQ ID NO: 228, 230, y 232 (CDR1, CDR2, CDR3 de la cadena ligera).

Ramas del estudio:

Rama 1: El primer grupo de pacientes recibe una inyección subcutánea de 1 mL de anticuerpo 316P, administrada en el abdomen cada dos semanas, con un régimen de dosificación a 150 mg, durante un período de tratamiento doble ciego de 8 semanas.

La atorvastatina se administra una vez al día a una dosis estable de 10 mg como terapia de fondo.

La atorvastatina se administra a una dosis de 80 mg una vez durante el período de tratamiento doble ciego de 8 semanas.

Rama 2: El segundo grupo de pacientes recibe una inyección subcutánea de 1 mL de una solución de placebo, administrada en el abdomen cada dos semanas, con un régimen de dosificación a 150 mg, durante un período de tratamiento doble ciego de 8 semanas;

La atorvastatina se administra una vez al día a una dosis estable de 10 mg como terapia de fondo.

La atorvastatina se administra a una dosis de 80 mg (2 comprimidos de 40 mg de atorvastatina encapsulados) una vez durante el perído de tratamiento doble ciego de 8 semanas.

Rama 3: El tercer grupo de pacientes recibe una inyección subcutánea de 1 mL de anticuerpo 316P, administrada en el abdomen cada dos semanas, con un régimen de dosificación a 150 mg, durante un período de tratamiento doble ciego de 8 semanas.

La atorvastatina se administra una vez al día a una dosis estable de 10 mg como terapia de fondo.

La atorvastatina se administra a una dosis de 10 mg (1 comprimido de 10 mg de atorvastatina encapsulado + 1 comprimido de placebo emparejado) una vez durante el período de tratamiento doble ciego de 8 semanas.

Criterios de valoración principales y secundarios clave

Criterios de valoración principales

La variable de eficacia primaria es el cambio de porcentaje en el C-LDL calculado a

partir del inicio para la Semana 8, que se define como: 100x (valor de C-LDL calculado en la Semana 8 - valor de C-LDL calculado en el inicio) / valor de C-LDL calculado en el inicio.

En el caso de un valor de C-LDL calculado no disponible en la Semana 8 como se ha definido antes, se utilizará el último valor de C-LDL calculado medido durante el período de eficacia y antes del intervalo de tiempo de la Semana 8 para imputar el valor de C-LDL calculado de la Semana 8 perdido (procedimiento de Imputación de la Última Observación Realizada [LOCF]).

Criterios de Valoración Secundarios

Las variables de eficacia secundarias son:

- El cambio absoluto (mmol/L y mg/dL) del inicio en el C-LDL calculado a la Semana 8, definido como: (valor de C-LDL calculado a la Semana 8 - valor de C-LDL calculado en el inicio)
- El porcentaje de pacientes con C-LDL calculado < 70 mg/dL (1,81 mmol/L) y < 100 mg/dL (2,59 mmol/L) a la Semana 8.
- Cambio de porcentaje en ApoB del inicio a la Semana 8:
- Cambio de porcentaje y absoluto (mmol/L y mg/dL) no HDL-C del inicio a la Semana 8
- Cambio de porcentaje y absoluto (mmol/L y mg/dL) en el colesterol total del inicio a la Semana 8
- Cambio de porcentaje y absoluto (mmol/L y mg/dL) en el C-HDL del inicio a la Semana 8
- Cambio de porcentaje y absoluto (mmol/L y mg/dL) en Triglicéridos en ayunas del inicio a la Semana 8
- Cambio de porcentaje en ApoA-1 del inicio a la Semana 8
- Cambio absoluto en la razón ApoB/ApoA-1 del inicio a la Semana 8
- Cambio de porcentaje en Lp(a) del inicio a la Semana 8.

Suposiciones del Cálculo del Tamaño de la Muestra

Se esperaba que en el estudio se inscribieran aproximadamente 90 pacientes.

Para detectar una diferencia de 20% en el cambio de porcentaje de C-LDL del inicio a

la Semana 8 entre el grupo con 150 mg de 316P + 80 mg de atorvastatina y el grupo con Placebo para 316P + 80 mg de atorvastatina, suponiendo una tasa de 5% de criterio de evaluación principal no evaluable, se estimaron 30 pacientes por rama para dar una potencia de 95%, con una desviación típica de 20%, y utilizando una prueba de la t bilateral a un nivel de significación de 0,05.

Los cálculos se realizaron utilizando nQuery Advisor 6.01.

Métodos estadísticos

Poblaciones del análisis

Poblaciones de eficacia

La población del análisis de eficacia primaria es la población con intención de ser tratada modificada (mITT).

Población con intención de ser tratada modificada

Población ITT modificada (mITT): población aleatorizada con un criterio de valoración principal evaluable.

El criterio de evaluación principal fue evaluable cuando se cumplieron las siguientes condiciones:

- Disponibilidad de al menos un valor de C-LDL calculado a partir de la Visita 1 (Semana -1) y hasta antes de la primera inyección IP.
- Disponibilidad de al menos un valor de C-LDL calculado durante el período de eficacia y, en o antes de la ventana temporal de la Semana 8.

Los pacientes de la población mITT se analizaron de acuerdo con el grupo de tratamiento asignado por aleatorización.

Población por protocolo

La población por protocolo (PP) es un subgrupo de la población mITT, excluyendo los pacientes:

- con importantes desviaciones del protocolo que impactan en el inicio de C-LDL o la evaluación de C-LDL a la Semana 8,
- que reciben una terapia prohibida que impacta potencialmente en los niveles de lípidos durante el período de pre-tratamiento o durante el período de

eficacia antes de la evaluación del criterio de valoración principal

- con una escasa conformidad para las administraciones IP de 316P.
- con una escasa conformidad para la atorvastatina no IP durante el período de pre-tratamiento o con ninguna conformidad para la atorvastatina IP durante los 3 días precedentes a la evaluación del criterio de valoración principal.

Población de seguridad

La población de seguridad se define como la población aleatorizada que realmente recibió al menos una dosis o una dosis parcial de 316P IP analizada de acuerdo con el tratamiento que realmente recibió. Los pacientes tratados sin ser aleatorizados no deberían considerarse aleatorizados y no estarían incluidos en ninguna población. La experiencia de seguridad de los pacientes tratados y no aleatorizados debería referirse por separado.

Análisis principal de eficacia

El cambio de porcentaje del inicio en el C-LDL calculado a la Semana 8-LOCF como se ha definido antes fue analizado en la población mITT utilizando un análisis del modelo de covarianza (ANCOVA) con el grupo de tratamiento como efecto fijo y el C-LDL del inicio como covariante. El factor del grupo de tratamiento tuvo tres niveles: placebo + 80 mg de atorvastatina, 316P 150 mg C2S + 10 mg de atorvastatina y 150 mg de 316P C2S + 80 mg de atorvastatina.

A lo largo de todo el modelo ANCOVA, el grupo con 150 mg de 316P C2S + 80 mg de atorvastatina fue comparado con el grupo con placebo + 80 mg de atorvastatina utilizando un contraste apropiado y se proporcionó un intervalo de confianza del 95% (IC) de la diferencia.

No se realizó una comparación formal con el grupo con 150 mg de 316P C2S + 10 mg de atorvastatina: solamente se proporcionaron IC del 95% para la diferencia frente a las otras ramas.

Análisis de eficacia secundarios clave

Se analizaron las variables de eficacia secundarias continuas en la población mITT utilizando el mismo modelo ANCOVA que para el criterio de valoración principal. Para los Triglicéridos y LP(a) que se sabe que tienen una distribución no Gaussiana, se utilizó el método ANCOVA basado en el rango.

Se analizaron las variables de eficacia secundarias binarias en la población mITT utilizando un modelo de regresión logística condional exacto con el grupo de tratamiento y el nivel de C-LDL en el inicio como efectos.

Análisis de la seguridad

El análisis de seguridad se basó en los eventos adversos referidos (AE) (si los hubiera) y otra información de seguridad, tal como los datos del laboratorio clínico, los signos vitales, y los ECG.

El período de TEAE se definió como el tiempo desde la primera inyección IP hasta la última inyección IP + 70 días (10 semanas).

Los AE de interés incluyeron los siguientes términos:

- Posible reacción en el sitio de la inyección (HLT "reacciones en el sitio de la inyección")
- Posibles eventos alérgicos (HLGT "Estados alérgicos")
- Pacientes con C-LDL <25 mg/dL (si lo hubiera) o C-LDL <15 mg/dL (si lo hubiera).

Otros análisis de evaluación

Otros criterios de valoración de la evaluación definidos más abajo son variables exploratorias. Éstos incluyen parámetros metabólicos e inflamatorios:

- Cambio absoluto en HbA1c (%) del inicio a la Semana 8:
- Cambio absoluto del inicio en la glucosa en plasma en ayunas (mmol/L) a la Semana 8
- Cambio de porcentaje del inicio en hs-CRP a la Semana 8:

Esos criterios de valoración se resumieron en la población m-ITT por puntos del evento utilizando la estadística descriptiva. El perfil temporal (incluyendo el valor LOCF) de cada parámetro también se trazó por grupo de tratamiento con los correspondientes errores típicos.

El criterio PCSA para la hs-CRP también se resumió por grupo de tratamiento utilizando la estadística descriptiva.

Resultados

El estudio 2 fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, de 8 semanas realizado en los Estados Unidos para evaluar la eficacia y la seguridad de 316P en pacientes con colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL) elevado (≥ 100 mg/dL o 2,59 mmol/L), tratados con una dosis estable de 10 mg de atorvastatina durante al menos 6 semanas. Después de un período para el doble ciego de 8 semanas los pacientes se siguieron durante un período de 8 semanas.

El objetivo principal del estudio fue evaluar el efecto de 316P sobre los niveles de C-LDL en comparación con 80 mg de atrovastatina después de 8 semanas de tratamiento en pacientes con C-LDL ≥ 100 mg/dL (≥ 2,59 mmol/L) previamente con 10 mg de atorvastatina. La evaluación de la eficacia de la co-administración de 316P con esta dosis elevada de atorvastatina (80 mg) comparada con la de la co-administración de 316P con 10 mg de atorvastatina fue uno de los objetivos secundarios. Se evaluó el régimen de dosificación de 150 mg cada 2 semanas (C2S) en comparación con el placebo.

Los análisis de eficacia se realizaron en 88 pacientes (29 en el grupo con placebo + 80 mg de atorvastatina, 29 en el grupo con 150 mg de 316P + 10 mg de atorvastatina, y 30 en el grupo con 150 mg de 316P + 80 mg de atorvastatina).

Las características demográficas y del inicio fueron similares en todos los grupos de tratamiento. La edad media de los pacientes fue de 58,0 años (25,0% de pacientes tenían ≥ 65 años de edad). El C-LDL del inicio medio y el C total oscilaron entre 3,101 mmol/L y 3,288 mmol/L, y entre 5,447 mmol/L y 5,200 mmol/L, respectivamente.

Eficacia:

Se observó un descenso estadísticamente significativo en el cambio de porcentaje del inicio en C-LDL a las 8 semanas en el grupo con 150 mg de 316P + 80 mg de atorvastatina en comparación con el grupo con placebo + 80 mg de atorvastatina (diferencia media de LS - 55,8% $p < 0,0001$). Debido a la distribución no gaussiana y a la no homogeniedad de la varianza del criterio de valoración de eficacia principal, también se realizó un análisis de sensibilidad utilizando un análisis de la covarianza basado en el rango que mostró resultados similares: estimación de la magnitud del efecto de 150 mg de 316P + 80 mg de atorvastatina vs placebo + 80 mg de atorvastatina de -54,5%, $p < 0,0001$. Se observaron grandes descensos del inicio en ambos grupos de tratamiento en los que 150 mg de 316P fueron co-administrados con atorvastatina, con una reducción media de – 70,4 % para el grupo con 150

mg de 316P + 10 mg de atorvastatina, y de – 70,6 % para el grupo con 150 mg de 316P + 80 mg de atorvastatina en comparación con una reducción media de -26,9 % en el grupo con placebo + 80 mg de atorvastatina.

Se observaron resultados coherentes para C Total, ApoB, C no HDL y razón de Apo-B/ApoA-1. Para el C-HDL, se observó un incremento en el cambio de porcentaje del inicio en ambos grupos de tratamiento en los que se co-administraron 150 mg de 316P con 10 mg u 80 mg de atorvastatina (media LS + 2,6 %, y + 5,8 %, respectivamente) en comparación con un descenso en el grupo con placebo + 80 mg de atorvastatina (media LS -3,6 %).

· Seguridad:

316P fue bien tolerado durante las 8 semanas de tratamiento en todos los grupos de tratamiento. De una manera significativa, no se notó cambio en los niveles de troponina en ninguno de los grupos de tratamiento.

Conclusión:

Hubo un descenso estadísticamente significativo en el cambio de porcentaje del inicio en C-LDL a las 8 semanas en el grupo con 150 mg de 316P + 80 mg de atorvastatina en comparación con el grupo con placebo + 80 mg de atorvastatina (diferencia media de LS de -55,8%; $p < 0,0001$). Se notó una magnitud similar del efecto observado con 316P con independencia de la dosis de atorvastatina (10 mg u 80 mg) con una reducción sustancial en el C-LDL cuando se co-administró a estas 2 dosis de atorvastatina.

Se observaron resultados coherentes para C Total, ApoB, C no HDL y razón de Apo-B/ApoA-1. Para HDLC, hubo una tendencia a incrementar en ambos grupos de tratamiento en los que se habían co-administrado 150 mg de 316P con 10 mg u 80 mg de atorvastatina.

150 mg de 316P C2S fueron bien tolerados durante las 8 semanas de tratamiento en todos los grupos de tratamiento. No se indicó ninguna señal de seguridad concreta.

La eficacia de 150 mg de 316P C2S así como también su buen perfil de seguridad fueron confirmados en este estudio con independencia de la dosis de atorvastatina administrada (10 mg u 80 mg).

Estudio 3

Esta es una prueba clínica aleatorizada, doble ciego, controlada con placebo, de múltiples dosis ascendentes, multicéntrica en sujetos con hipercolesterolemia primaria.

El objetivo de este estudio fue determinar si un anticuerpo monoclonal completamente humano para PCSK9 (316P) es eficaz y seguro como agente principal o como coadyuvante para reducir el C-LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterozigótica (HeFH) u otra forma de hipercolesterolemia primaria (no FH). En esta prueba clínica participaron 61 adultos con HeFH (n=21) o no FH (n=30) documentadas, a dieta más terapia con atorvastatina estable (atorvaRx) o no FH (n=10) solo durante la dieta. Los sujetos en terapia con atorvastatina estable tuvieron C-LDL $\geq$ 2,6 mmol/L y aquellos que solamente estaban a dieta tuvieron C-LDL $\geq$ 3,4 mmol/L. Se administró subcutáneamente (sc) 316P a dosis de 50, 100 y 150 mg (sc) a los 1, 29 y 43 días. El criterio de valoración principal fue la incidencia y la gravedad de eventos adversos emergentes frente al tratamiento (TEAE). El criterio de valoración principal fue el cambio de porcentaje y absoluto de C-LDL en suero del inicio en cada control. Otros criterios de valoración incluyeron apolipoproteína (apo) B, colesterol total, C-HDL, VC-LDL, y la razón de apoB con respecto a apoA1. Se escrutaron 109 pacientes, y se aleatorizaron 61 pacientes (14 placebo, 47 316P) completando 100% el tratamiento de 148 +/-7 días y el seguimiento. En comparación con la cohorte no FH, el grupo FH fue más joven (media de 40 vs. 52 años), tuvo más varones (81% vs. 57%) y recibió dosis superiores de atorvastatina (52% con 40 mg vs. 3%). El C-LDL del inicio fue 3,45, 2,88 y 4,46 mmol/L en el grupo de FH, atorvaRx no FH y dieta no FH solamente, respectivamente. El tratamiento con 316P dio como resultado un % medio de reducciones en C-LDL por encima de las estatinas el día 57 de 35,6%, 50,2% y 57,5% a las dosis de 50, 100 y 150 mg, respectivamente, en las poblaciones FH o no FH combinadas. Aunque no se realizaron análisis estadísticos, no pareció haber diferencias en la respuesta entre FH y no FH o aquellos en terapia con estatina o no. La respuesta a 316P se muestra en las Figuras 1, 2 y 3. Se observaron cambios favorables en C-HDL y apoA1. No se observaron eventos adversos graves y el tratamiento fue generalmente bien tolerado. No se observaron efectos adversos relacionados con el fármaco en pruebas de función del hígado u otros parámetros de laboratorio.

Este primer ensayo prueba del concepto, de múltiples dosis, de un inhibidor de PCSK9, en la terapia con estatina estable de FH y no FH, demuestra que el tratamiento con un anticuerpo anti-PCSK9, tal como 316P, es una opción terapéutica prometedora para pacientes con o sin HeFH con colesterol elevado en terapia con estatina.

Estudio 4

Este es un estudio con animales sobre el efecto de reducción del colesterol de 316P, un

anticuerpo monoclonal que bloquea PCSK9 completamente humano en hámster Sirio macho

Introducción

El receptor de LDL hepático (LDLR) es el componente clave para la homeostasis del colesterol. PCSK9 regula los niveles de LDLR hepático intensificando su degradación. La transcripción tanto de LDLR como de PCSK9 está regulada al alza por las estatinas a través de SREBP-2, limitando de ese modo el grado en el que las estatinas pueden reducir el colesterol LDL (C-LDL) en seres humanos e incluso más en roedores en los que las estatinas no son eficaces para reducir el C-LDL.

Objetivo

El propósito de este estudio fue investigar el efecto de 316P, un anticuerpo monoclonal humano para PCSK9 humana, solo y combinado con estatinas sobre la expresión del LDLR hepático y los efectos resultantes sobre el C-LDL en suero.

Resultados

En hámster, una única inyección s.c. de 316P (1/3/10 mg/kg) dio como resultado un descenso dependiente de la dosis de C-LDL que duró más de 2 semanas. El efecto máximo sobre C-LDL (-17/-27/-60%) se observó en 7 días. Los datos de PK de 316P están en línea con el efecto dependiente de la dosis sobre C-LDL. El tratamiento con atorvastatina hasta la dosis máxima tolerada no tiene efecto sobre la expresión de LDLR hepático y no redujo el C-LDL. 316P además de la atorvastatina podía superar la resistencia a estatinas, aumentar la expresión de LDLR y reducir C-LDL en suero. El tratamiento combinado fue más eficaz que el tratamiento individual con 316P solo, aunque la atorvastatina sola no tenga efecto.

Conclusión

La inhibición de PCSK9 dio como resultado una reducción de C-LDL relacionada con la dosis en hámsteres. Sin embargo, cuando se administrío combinado con una dosis normalmente ineficaz de atorvastatina, se observó una reducción potenciada de C-LDL. Estos datos sugieren que la neutralización de PCSK9 es eficaz para superar la resistencia a estatinas observada en el modelo de hámster. Estos datos concuerdan con los resultados de un estudio en fase I en seres humanos, donde la reducción de C-LDL superó el 60% y duro 30 días después de una única administración i.v.. Esto confirmó que el hámster es un modelo adecuado para investigar fármacos dirigidos a PCSK9.

Estudio 5

Este es un estudio de grupos paralelos, no equilibrado (2:1, 316P:placebo), controlado por placebo, doble ciego, aleatorizado con extensión abierta.

Objetivos

El objetivo principal de este estudio es evaluar la seguridad y la tolerabilidad a largo plazo de 316P sobre el período de tratamiento principal en pacientes hipercolesterolémicos con riesgo de enfermedad cardiovascular no controlados adecuadamente con su tratamiento de reducción de lípidos.

Los objetivos secundarios son

- Evaluar la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de 316P a lo largo de todo el estudio.
- Evaluar el efecto de 316P sobre los niveles de colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL) después de 12 semanas de tratamiento en comparación con el placebo.
- Evaluar la eficacia a largo plazo de 316P sobre los niveles de colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL).
- Evaluar el efecto de 316P sobre el Colesterol Total (CT), el colesterol no de lipoproteína de alta densidad (C no HDL), la Apolipoproteína B (ApoB), el C-HDL, los Triglicéridos (TG), la Apolipoproteína A-1 (ApoA-1), la razón ApoB/ApoA-1, y la Lipoproteína a (Lp (a)) después de 12 semanas de tratamiento en comparación con el placebo y después del tratamiento a largo plazo.
- Evaluar el desarrollo de anticuerpos anti-316P.
- Evaluar la farmacocinética (PK) de 316P.
- Explorar el efecto de 316P sobre los eventos cardiovasculares adjudicados durante el período de tratamiento principal en comparación con el placebo y a lo largo de todo el estudio.

Diseño del Estudio

Los pacientes se estratificán de acuerdo con la población con hipercolesterolemia familiar heterozigótica (heFH), el historial previo de infarto de miocardio (MI) o ictus, la

terapia con estatinas de alta intensidad (es decir, 40 a 80 mg diarios de atorvastatina o 20 a 40 mg diarios de rosuvastatina) y la región geográfica. Los pacientes aleatorizados para 316P recibirán 150 mg subcutáneos (sc) cada 2 semanas. Esta dosis/régimen de dosificación, evaluada en el programa de la Fase 1, también es una de las dosis/regímenes de dosificación que está siendo evaluade en el programa de la Fase 2. Para el presente estudio, se ha seleccionado la administración de 150 mg subcutáneos cada 2 semanas como la dosis/régimen de dosificación que proporciona la exposición sistémica más elevada a 316P en el intervalo de dosis/regímenes que es probable que sea eficaz. Esta dosis y este régimen se pueden ajustar, si fuera necesario, a una dosis/frecuencia de dosificación diferente en el transcurso del estudio, a través de una enmienda del protocolo, cuando esté disponible el conjunto de datos completo de la búsqueda de datos de la dosis/régimen.

El estudio consiste en:

- Un período de selección de hasta dos semanas, incluyendo un control intermedio durante el cual el paciente u otra persona designada (tal como la esposa, pariente, etc...) serán adiestrados para autoinyectarse/inyectar el placebo.
- Un tratamiento de estudio durante un período de 18 meses doble ciego con 316P o placebo para todos los pacientes.
    - El período de tratamiento principal se define con el propósito del análisis principal y este período termina 12 meses después de aleatorizar el último paciente en (LPI), e incluye pacientes con una duración variable del tratamiento doble ciego entre los 12 meses y 18 meses.
- Un período abierto (OLP) que consiste en el tratamiento de estudio con 316P en pacientes que han completado el período doble ciego de 18 meses. El OLP tendrá una duración variable y terminará para todos los pacientes a los 24 meses de LPI o a los 39 meses de FPI, sea cual sea el primero.
- Un período de seguimiento (fuera de tratamiento) de 8 semanas después del final del período abierto.

Los pacientes serán instruidos para permanecer en una dieta estable (dieta NCEP-ATPIII TLC o equivalente) durante todo el estudio desde la selección. La dosis de estatina así

como la dosis de otros tratamientos para la reducción de lípidos (si fuera aplicable) debe ser estable durante todo el estudio. Durante el período doble ciego, se permiten modificaciones en ciertas condiciones. Durante el período abierto, la modificación está basada en el criterio del investigador. No se permiten durante el estudio fibratos distintos del fenofibrato. Los parámetros lipídicos serán ciegos durante el período doble ciego.

Población de Estudio:

Criterios de inclusión:

A o B más abajo Y no se controlaron adecuadamente con una dosis de estatina estable tolerada máximamente durante al menos 6 semanas antes de la visita de selección (Semana -2) con o sin otra terapia reductora de lípidos (LLT).

A) Pacientes con hipercolesterolemia familiar heterozigótica (heFH)

O

B) Pacientes con hipercolesterolemia no familiar (no FH) con enfermedad cardíaca coronaria (CHD) establecida o equivalentes con riesgo de CHD

Nota:

- Toda la LLT de fondo, incluyendo terapias distintas de estatinas, deben ser a una dosis estable durante al menos 6 semanas antes de la visita de selección (Semana -2).
- Las únicas estatinas que son permisibles para su inclusión en el estudio son simvastatina, atorvastatina, y rosuvastatina tomadas diariamente.
- Los pacientes se pueden elegir para el estudio si están con la estatina máximamente tolerada incluso si ésta no es una estatina de alta intensidad. La estatina máximamente tolerada se define como cualquier dosis diaria de simvastatina, atorvastatina, y rosuvastatina que sean máximamente tolerada. La estatina de alta intensidad se define como atorvastatina de 40 a 80 mg diariamente o rosuvastatina de 20 a 40 mg diariamente.
- Si el paciente no está con estatina de alta intensidad durante la selección, en ese caso la razón necesita ser documentada (por ejemplo, mialgias, anomalías enzimáticas del hígado, etc.).
- Si el C-LDL en la selección (Control Semana -2) es ≥160 mg/dL (4,14

mmol/L), se debía haber ofrecido a los pacientes otra LLT en el pasado además de su estatina máximamente tolerada. Además, si los pacientes están con la terapia con estatina máximamente tolerada solamente, en ese caso la razón necesita ser documentada; estos pacientes todavía son eligibles para el estudio y no se excluyen.

- No están permitidas para su inclusión en el estudio dosis diarias por encima de 80 mg de simvastatina, 80 mg de atorvastatina o 40 mg de rosuvastatina.
- Se deben utilizar 80 mg de simvastatina solamente en pacientes que han estado tomando esta dosis durante 12 meses o más sin evidencia de lesión muscular (miopatía) y no se debe comenzar en nuevos pacientes, incluyendo pacientes que ya toman dosis inferiores del fármaco.
- Las prescripciones de las otras LLT deben concordar con la etiqueta del producto nacional.

Criterios de Exclusion Clave

- C-LDL <70 mg/dL (<1,8 mmol/L) en la visita de selección (Semana -2).
- TG >350 mg/dL (>3,95 mmol/L) en la visita de selección (Semana -2)
- Uso de fibratos distintos de fenofibrato en las 6 semanas anteriores al visita de selección (Semana -2) o la planificación para que lo reciban.

Número total esperado de pacientes:

Aproximadamente 2100 aleatorizados (1400:700, 316P:placebo)

Tratamientos de estudio

Productos Médicos en Investigación: Anticuerpo 316P y placebo para 316P

El anticuerpo 316P es un anticuerpo completamente humano que comprende una HCVR como se muestra en el SEQ ID NO: 90 y LCVR como se muestra en el SEQ ID NO: 92 de la lista de secuencias. Las secuencias de las CDR se muestran en los SEQ ID NO: 76, 78, y 80 (CDR1, CDR2, CDR3 de la cadena pesada) así como en los SEQ ID NO: 84, 86, y 88 (CDR1, CDR2, CDR3 de la cadena ligera).

Alternativamente, el estudio se puede llevar a cabo con anticuerpo 300N (= compuesto de apoyo) en lugar de anticuerpo 316P. El anticuerpo 300N es un anticuerpo completamente humano que comprende una HCVR como se muestra en el SEQ ID NO: 218 y LCVR como

se muestra en el SEQ ID NO: 226 de la lista de secuencias. Las secuencias de las CDR se muestran en los SEQ ID NO: 220, 222, y 224 (CDR1, CDR2, CDR3 de la cadena pesada) así como en los SEQ ID NO: 228, 230, y 232 (CDR1, CDR2, CDR3 de la cadena ligera).

Formulación

Jeringas precargadas: 150 mg de 316P/mL, o placebo para 316P.

Vías de administración:

- Subcutánea (SC)
- Volumen de inyección: 1 mL en total para la dosis de 150 mg
- Una inyección de 1 mL subcutánea en el abdomen, muslo, o zona externa del brazo (esto es, región deltoide).

Régimen de Dosis: Dosis de 150 mg cada 2 semanas

Criterios de Valoración Principal y Secundario

Criterio de valoración principal:

Parámetros de seguridad (eventos adversos [incluyendo eventos cardiovasculares adjudicados], datos de laboratorio, signos vitales, y ECG) evaluados a lo largo de todo el período de tratamiento principal

Criterios de Valoración Secundarios Principales:

- Parámetros de seguridad (eventos adversos [incluyendo eventos cardiovasculares adjudicados], datos de laboratorio, signos vitales, y ECG) evaluados a lo largo de todo el período de tratamiento principal
- El cambio de porcentaje en C-LDL del inicio a la Semana 12 (como momento principal).
- Anticuerpos anti-316P
- Concentraciones de 316P en suero

Programa de Evaluación

Evaluaciones del paciente en el período de selección:

- Visitas in situ: Semana -2 (visita de selección), Semana -1 (visita de adiestramiento para inyección).

Evaluaciones del los pacientes en el período doble ciego:

- Visitas in situ: Semana 0 (visita de aleatorización = inicio), Semana 4, Semana 8, Semana 12, Semana 16, Semana 24, Semana 36, Semana 52/Mes 12, Semana 64/Mes 15, Semana 78/Mes 18 (final del período doble ciego).
- Llamadas telefónicas: Semana 2*, Semana 20, Semana 28, Semana 32, Semana 40, Semana 44, Semana 48, Semana 56, Semana 60, Semana 68, Semana 72 y Semana 76.

* Nota: Se podría producir un Visita in situ la semana 2 para un adiestramiento para inyección adicional con la inyección programada al paciente del kit del tratamiento de estudio doble ciego asignado por IVRS, según se necesite.

Evaluaciones del paciente en el período abierto:

- Visitas in situ: Cada 12 semanas después del final de control de la visita doble ciego y hasta el final de la visita del período abierto.
- Llamadas telefónicas: Cada 4 semanas entre las Visitas in situ.

Nota: Durante el transcurso del estudio, a través de las revisiones de seguridad en curso, el Comité de Control de Datos (CCD) evaluará la adecuación de la frecuencia de los controles y los correspondientes procedimientos para el período abierto y realizarán las recomendaciones apropiadas.

Evaluaciones del paciente en el período de seguimiento:

- Visita in situ: 8 semanas después del final de la visita del período abierto.

Consideraciones Estadísticas

Para la evaluación de la seguridad, un tamaño de la muestra de 2100 pacientes (razón de aleatorización 2:1, ie, 316P: 1400 y placebo: 700) permitirá tener datos de seguridad al largo plazo en una base de datos amplia. Con este tamaño de muestra, se espera que, 1.050 y 364 pacientes estén expuestos al 316P durante un mínimo de 12 meses y 18 meses, respectivamente, en el momento del análisis principal (12 meses después de la entrada del último paciente). Por otra parte, con 1.400 pacientes tratados con 316P, se detectarán eventos adversos con una tasa $\geq$0,002 con una confianza de 95%.

Los factores de estratificación incluyen población heFH, historial previo de MI o ictus, estatina de alta intensidad y región (America del Norte, Europa Occidental, Europa Oriental,

Resto del Mundo).

El compendio de las variables de seguridad se realizará basándose en la población de seguridad. La población de seguridad se define como la población aleatorizada que realmente recibió al menos una dosis o una dosis parcial de Producto Médico de Investigación (PMI) analizada de acuerdo con el tratamiento que realmente recibió.

Se utilizará la estadística descriptiva para el compendio de las variables de seguridad de este estudio. Para los eventos adversos, además de las tablas de resumen presentadas con las tasas brutas, se proporcionará la tabla de todos los TEAE utilizando las tasas de incidencia ajustadas paciente-año. Si se detecta cualquier señal clínicamente significativa y se necesita una caracterización adicional o para el evento adverso para la Anomalía Potencialmente Clínicamente Significativa (PCSA) de interés, se realizará un análisis tiempo-a-evento utilizando la metodología de Kaplan-Meier. Por otra parte, se proporcionará la frecuencia de eventos adversos o de PCSA de interés a lo largo del tiempo. El análisis de seguridad principal se realizará en los eventos de seguridad que pueden ser atribuidos a la administración del tratamiento doble ciego durante el período de tratamiento principal. Los análisis de seguridad secundarios se realizarán en los eventos de seguridad observados durante el período doble ciego y el período abierto.

La población para el análisis de la eficacia será la población con intención de ser tratada modificada (mITT), definida como la población ITT (esto es, población aleatorizada) con un criterio de valoración C-LDL evaluable Este criterio de valoración se considerará evaluable cuando se cumplan las siguientes condiciones:

- Se encuentra disponible el valor de C-LDL del inicio.
- Se encuentra disponible al menos un valor de C-LDL recogido en el período de eficacia principal.

El período de eficacia principal se definirá como:

- El tiempo desde la primera inyección de PMI (excluyendo la inyección de adiestramiento) hasta 21 días después de la última inyección de PMI para los pacientes que interrumpen permanentemente el PMI antes de la Semana 12.
- El tiempo desde la primera inyección de PMI (excluyendo la inyección de adiestramiento) hasta la Semana 12 para los pacientes que fueron tratados al menos 12 semanas.

Los pacientes de la población mITT se analizarán de acuerdo con el grupo de tratamiento asignado por aleatorización.

El cambio de porcentaje en C-LDL del inicio en la Semana 12 (criterio de valoración secundario principal) y los otros momentos a lo largo del estudio (otros criterios de valoración secundarios) se analizarán utilizando un modelo de análisis de la covarianza (ANCOVA) con el grupo de tratamiento y cada factor de estratificación (población heFH , historial previo de MI o ictus, estatina de alta intensidad, región) como efecto fijo y el C-LDL del inicio como covariante. El factor del grupo de tratamiento tendrá dos niveles: placebo y 316P. En todo el modelo ANCOVA, el grupo 316P se comparará con el placebo utilizando un contraste apropiado, y se proporcionará un IC de 95% de la diferencia.

En caso de perder el valor de C-LDL de la Semana 12 en el tratamiento, se utilizará el principio de imputación de la última observación realizada (LOCF).

Duración del Período de Estudio (por paciente)

La duración del estudio para cada paciente es variable. La duración máxima del estudio incluye hasta 2 semanas de período de selección, un tratamiento de estudio de 18 meses durante el período doble ciego, hasta 21 meses de tratamiento con 316P en el período abierto (dependiendo de cuándo se aleatorizara el paciente en el estudio y de la duración del reclutamiento) y un período de seguimiento de 8 semanas. De este modo, la duración máxima del estudio es de hasta ~ 42 meses para el primer paciente aleatorizado en el estudio y hasta ~ 27 meses para el último paciente aleatorizado en el estudio.

Estudio 6

Una prueba con 75 pacientes, controlada con placebo, con múltiples dosis, doble ciego, aleatorizada en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterozigótica (heFH). En esta prueba, los pacientes deben satisfacer los criterios de la Organización Mundial de la Salud para la heFH, estar en un régimen con estatinas diario estable durante al menos 6 semanas antes de entrar a la prueba, y tener niveles de C-LDL en suero $\geq$ 100 mg/dL. Se permitió que los pacientes tomaran ezetimiba además de la estatina diaria. El criterio de valoración principal del estudio es el cambio en el colesterol LDL del inicio en comparación con el placebo a lo largo del período de estudio de 12 Semanas.

Un análisis provisional del estudio 6 en pacientes con hipercolesterolemia familiar heterozigótica con colesterol elevado (C-LDL$\geq$100 mg/dL) con dosis estables de estatinas con o sin ezetimiba demostró que pacientes tratados con 316P cada tres o cuatro semanas lograron

reducciones de C-LDL medias significativamente mayores a las 12 semanas en comparación con pacientes tratados con placebo. Los pacientes tratados con dosis diferentes de 316P lograron reducciones de C-LDL medias de aproximadamente 30% a más de 60% del inicio a las 12 semanas en comparación con una reducción de 10% con placebo ($p<0,01$), que fue el criterio de valoración principal del estudio. El análisis provisional se realizó cuando todos los pacientes completaron el criterio de valoración principal a las 12 semanas.

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar una enfermedad o afección en el que la expresión o la actividad de PCSK9 ocasionan un impacto que comprende

administrar una cantidad terapéutica de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana) a un sujeto que lo necesite,

donde el sujeto que lo necesita entra en uno o más de los siguientes grupos de sujetos:

(i) sujetos que tienen un nivel de colesterol LDL (C-LDL) en suero de al menos 100 mg/dL, *[al menos 130 mg/dL, al menos 160 mg/dL / al menos 200 mg/dL]*;

(ii) sujetos que tienen un nivel de C-HDL en suero de menos de 40 mg/dL;

(iii) sujetos que tienen un nivel de colesterol en suero de al menos 200 mg/dL *[240 mg/dL]*;

(iv) sujetos que tienen un nivel de triacilglicerol en suero de al menos 150 mg/dL *[al menos 200 mg/dL; al menos 500 mg/dL]*, donde dicho nivel de triacilglicerol se determina después de ayunar durante al menos 8 horas;

(v) sujetos que tienen al menos 35 años de edad *[al menos 40 / 50 / 55 / 60 / 65 / 70 años de edad]*;

(vi) sujetos de menos de 75 años *[65 / 60 / 55 / 50 / 45 / 40 años]*;

(vii) sujetos que tienen un IMC de 25 *[26 / 27 / 28 / 29 / 30 / 31 / 32 / 33 / 34 / 35 / 36 / 37 / 38 / 39]* o más;

(viii) sujetos masculinos;

(ix) sujetos femeninos;

(x) sujetos en los que la administración de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo conducen a una reducción del nivel de C-LDL en suero de al menos 30 mg/dL *[40 mg/dL; 50 mg/dL; 60 mg/dL; 70 mg/dL]* con respecto al nivel de predosificación; o

(xi) sujetos en los que la administración de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo conducen a una reducción del nivel de C-LDL en suero de al menos 20% *[30%; 40 %, 50 %, 60%]* con respecto al nivel de predosificación.

2. Un método para tratar una enfermedad o afección en el que la expresión o la actividad de PCSK9 ocasionan un impacto que comprende

administrar una cantidad terapéutica de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana) a un sujeto que lo necesite,

donde el sujeto que lo necesita entra en uno o más de los siguientes grupos de sujetos:

(i) fumadores;

(ii) personas que tienen 70 años de edad o más;

(iii) personas que padecen hipertensión;

(iv) mujeres que están embarazadas;

(v) mujeres que están intentando quedarse embarazadas;

(vi) mujeres que están lactando;

(vii) personas que tienen o han tenido una enfermedad que afecta al hígado;

(viii) personas que tenían pruebas anómalas inexplicables de la función del hígado;

(ix) personas que beben cantidades excesivas del alcohol;

(x) personas que tienen problemas de riñón;

(xi) personas que padecen hipotiroidismo;

(xii) personas que padecen trastornos musculares;

(xiii) personas que se han encontrado con problemas musculares previos durante el tratamiento con medicamentos para reducir el nivel de lípidos;

(xiv) personas que tienen graves problemas con su respiración;

(xv) personas que toman uno más de los siguientes medicamentos: medicamentos que alteran el modo en el que trabajan los sistemas inmunitarios (p. ej. ciclosporina o antihistaminas), antibióticos o medicamentos antifúngicos (p. ej. eritromicina, claritromicina, cetoconazol, itraconazol, rifampicina, ácido fusídico), medicamentos que regulan los niveles de lípidos (p. ej. gemfibrozil, colestipol), bloqueadores de los canales del calcio (p. ej. verapamilo, diltiazem), medicamentos que regulan el ritmo cardíaco (digoxina, amiodarona), inhibidores de proteasa utilizados en el tratamiento del VIH (p.

ej. nelfinavir), warfarina, contraceptivos orales, antiácidos o hierba de San Juán; o

(xvi) personas que beben más de 0,1 L de zumo de pomelo al dia;

(xvii) personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) de más de 40;

(xviii) personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) de menos de 18;

(xix) personas que padecen diabetes de tipo 1 o diabetes de tipo 2;

(xx) personas positivas para la hepatitis B o la hepatitis C; o

(xxi) personas que tienen una sensibilidad conocida a agentes terapéuticos con anticuerpos monoclonales.

3. Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasiona un impacto,

donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran a un sujeto que entra en uno de los siguientes grupos de sujetos:

(i) sujetos que tienen un nivel de C-LDL en suero de al menos 100 mg/dL, *[al menos 130 mg/dL, al menos 160 mg/dL / al menos 200 mg/dL]*;

(ii) sujetos que tienen un nivel de C-HDL en suero de menos de 40 mg/dL;

(iii) sujetos que tienen un nivel de colesterol en suero de al menos 200 mg/dL *[240 mg/dL]*;

(iv) sujetos que tienen un nivel de triacilglicerol en suero de al menos 150 mg/dL *[al menos 200 mg/dL; al menos 500 mg/dL]*, donde dicho nivel de triacilglicerol se determina después de ayunar durante al menos 8 horas;

(v) sujetos que tienen al menos 35 años de edad *[al menos 40 / 50 / 55 / 60 / 65 / 70 años de edad]*;

(vi) sujetos de menos de 75 años *[65 / 60 / 55 / 50 / 45 / 40 años]*;

(vii) sujetos que tienen un IMC de 25 *[26 / 27 / 28 / 29 / 30 / 31 / 32 / 33 / 34 / 35 / 36 / 37 / 38 / 39]* o más;

(viii) sujetos masculinos;

(ix) sujetos femeninos;

(x) sujetos en los que la administración de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo conducen a una reducción del nivel de C-LDL en suero de al menos 20 mg/dL *[30 mg/dL, 40 mg/dL; 50 mg/dL; 60 mg/dL; 70 mg/dL]*; o

(xi) sujetos en los que la administración de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo conducen a una reducción del nivel de C-LDL en suero de al menos 10% *[20%, 30%; 40 %, 50 %, 60%]*.

4. Un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 (proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 humana) para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasiona un impacto,

donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se administran a un sujeto que entra en uno o más de los siguientes grupos de sujetos:

(i) fumadores;

(ii) personas que tienen 70 años de edad o más;

(iii) personas que padecen hipertensión;

(iv) mujeres que están embarazadas;

(v) mujeres que están intentando quedarse embarazadas;

(vi) mujeres que están lactando;

(vii) personas que tienen o han tenido una enfermedad que afecta al hígado;

(viii) personas que tenían pruebas anómalas inexplicables de la función del hígado;

(ix) personas que beben cantidades excesivas del alcohol;

(x) personas que tienen problemas de riñón;

(xi) personas que padecen hipotiroidismo;

(xii) personas que padecen trastornos musculares;

(xiii) personas que se han encontrado con problemas musculares previos durante el tratamiento con medicamentos para reducir el nivel de lípidos;

(xiv) personas que tienen graves problemas con su respiración;

(xv) personas que toman uno más de los siguientes medicamentos: medicamentos que alteran el modo en el que trabajan los sistemas inmunitarios (p. ej. ciclosporina o antihistaminas), antibióticos o medicamentos antifúngicos (p. ej. eritromicina, claritromicina, cetoconazol, itraconazol, rifampicina, ácido fusídico), medicamentos que regulan los niveles de lípidos (p. ej. gemfibrozil, colestipol), bloqueadores de los canales del calcio (p. ej. verapamilo, diltiazem), medicamentos que regulan el ritmo cardíaco (digoxina, amiodarona), inhibidores de proteasa utilizados en el tratamiento del VIH (p. ej. nelfinavir), warfarina, contraceptivos orales, antiácidos o hierba de San Juán; o

(xvi) personas que beben más de 0,1 L de zumo de pomelo al dia;

(xvii) personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) de más de 40;

(xviii) personas que tienen un índice de masa corporal (IMC) de menos de 18;

(xix) personas que padecen diabetes de tipo 1 o diabetes de tipo 2;

(xx) personas positivas para la hepatitis B o la hepatitis C; o

(xxi) personas que tienen una sensibilidad conocida a agentes terapéuticos con anticuerpos monoclonales.

5. El método de la reivindicación 1 o 2, o el anticuerpo de la reivindicación 2 o 3, donde la enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto es aliviada, mejorada, inhibida o evitada con un antagonista de PCSK9.

6. El método o el anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde la enfermedad o afección en la que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto se seleccionan del grupo que consiste en:

hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares.

7. El método o el anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde el sujeto que lo necesita es un sujeto indicado para la aféresis de LDL, un sujeto con mutaciones que activan PCSK9, un sujeto con hipercolesterolemia familiar heterozigótica, un sujeto con hipercolesterolemia primaria que no es controlado con estatina, un sujeto en riesgo de desarrollar hipercolesterolemia, un sujeto con hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis o enfermedades cardiovasculares.

8. El método o el anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo es un anticuerpo humano recombinante o un fragmento del mismo.

9. El método o el anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se caracterizan por uno o más de los siguientes:

(i) capaz de reducir el colesterol total en suero al menos alrededor de 25 a alrededor de 35% y sosteniendo la reducción a lo largo de al menos un período de 24 días con respecto al nivel de predosificación;

(ii) capaz de reducir el colesterol LDL en suero al menos alrededor de 65-80% y sosteniendo la reducción a lo largo de al menos un período de 24 días con respecto al nivel de predosificación;

(iii) capaz de reducir los triglicéridos en suero al menos alrededor de 25-40% con respecto al nivel de predosificación;

(iv) logra uno o más de (i)-(iii) sin reducir el colesterol HDL en suero o reducir el colesterol HDL en suero no más de 5% con respecto al nivel de predosificación;

(v) logra uno o más de (i)-(iii) con efecto pequeño o no medible sobre la función del hígado, según se determina por medio de las mediciones de ALT y AST.

10. El método o el anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden

- un dominio CDR3 de la cadena pesada (HCDR3) seleccionado del grupo que consiste en el SEQ ID NO: 8, 32, 56, 80, 104, 128, 152, 176, 200, 224, 248, 272, 296, 320, 344, 368, 392, 416, 440, 464, 488, 512, 536, 560, 584, 608, 632, 656, 680, 704 y 728; y

- un dominio CDR3 de la cadena ligera (LCDR3) seleccionado del grupo que consiste en el SEQ ID NO: 16, 40, 64, 88, 112, 136, 160, 184, 208, 232, 256, 280, 304, 328, 352, 376, 400, 424, 448, 472, 496, 520, 544, 568, 592, 616, 639, 664, 688, 712 y 736.

11. El método o el anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el anticuerpo o el fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden las CDR de la cadena pesada y ligera de un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR como se muestra en los SEQ ID NO: 90/92.

12. El método o el anticuerpo de la reivindicación 11, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden secuencias de aminoácidos de CDR de la cadena pesada y ligera como se muestra en los SEQ ID NO: 76, 78, 80, 84, 86, y 88.

13. El método o el anticuerpo de la reivindicación 12, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo comprenden una secuencia de aminoácidos de HCVR como se muestra en el SEQ ID NO: 90 y una secuencia de aminoácidos de LCVR como se muestra en el SEQ ID NO: 92.

14. El método o el anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo se unen al mismo epítopo en hPCSK9 que un anticuerpo que comprende secuencias de aminoácidos de CDR de la cadena pesada y ligera como se muestra en los SEQ ID NO: 76, 78, 80, 84, 86, y 88.

15. El método o el anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo compiten por unirse a hPCSK9 con un anticuerpo que comprende secuencias de aminoácidos de CDR de la cadena pesada y ligera como se muestra en los SEQ ID NO: 76, 78, 80, 84, 86, y 88.

16. El método o el anticuerpo de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que comprende adicionalmente:

administrar una cantidad terapéutica de un inhibidor de HMG-CoA reductasa al sujeto en una dosificación de entre 0,05 mg y 100 mg.

17. El método o el anticuerpo de la reivindicación 16, donde el inhibidor de la HMG-CoA reductasa es una estatina.

18. El método o el anticuerpo de la reivindicación 17, donde la estatina es seleccionada del grupo que consiste en cerivastatina, atorvastatina, simvastatina, pitavastatina, rosuvastatina, fluvastatina, lovastatina, y pravastatina.

19. El método o el anticuerpo de la reivindicación 18, donde la estatina es

- cerivastatina administrada a una dosificación diaria de entre 0,05 mg y 2 mg;
- atorvastatina administrada a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg;
- simvastatina administrada a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg;
- pitavastatina administrada a una dosificación diaria de entre 0,2 mg y 100 mg;
- rosuvastatin administrada a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg;

- fluvastatin administrada a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg;
- lovastatina administrada a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg; o
- pravastatina administrada a una dosificación diaria de entre 2 mg y 100 mg.

20. Un artículo manufacturado que comprende

(a) un material de envasado;

(b) un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9; y

(c) una etiqueta o prospecto contenido en el material de envasado que indica que los pacientes que reciben tratamiento con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se pueden tratar de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares y que indica adicionalmente que los sujetos que entran en uno o más grupos de sujetos citados en la reivindicación 1 se pueden tratar.

21. Un artículo manufacturado que comprende

(a) un material de envasado;

(b) un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9; y

(c) una etiqueta o prospecto contenido en el material de envasado que indica que los pacientes que reciben tratamiento con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se pueden tratar de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares y que indica adicionalmente que el tratamiento de pacientes con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo están contraindicados para pacientes pertenecientes a uno o más grupos de sujetos como se cita en la reivindicación 2.

22. El artículo manufacturado de acuerdo con la reivindicación 20 o 21, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno como se especifica en cualquiera de las reivindicaciones 3 a 19.

23. El artículo manufacturado de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22,

donde la etiqueta o prospecto contiene la referencia a un método de tratamiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 , o 5-19.

24. Un método para someter a ensayo la eficacia de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares, comprendiendo dicho método:

tratar una población de pacientes seleccionada con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, donde cada paciente de dicha población tiene un nivel de colesterol LDL (C-LDL) de más de 100 mg/dL; y

determinar la eficacia de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo determinando el nivel de C-LDL en la población de pacientes antes y después de la administración de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, donde una reducción del nivel de C-LDL de al menos 25% con respecto a un nivel de predosificación en al menos 75% de la población de pacientes indica que dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo son eficaces para el tratamiento de dicha enfermedad o afección en dicha población de pacientes;

donde cada paciente entra en uno o más grupos de sujetos citados en la reivindicación 1.

25. Un método para someter a ensayo la eficacia de un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a hPCSK9 para el tratamiento de una enfermedad o afección seleccionada del grupo que consiste en hipercolesterolemia, hiperlipidemia, dislipidemia, aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares, comprendiendo dicho método:

determinar la eficacia de un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo que han sido utilizados para el tratamiento de una población de pacientes seleccionada con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, donde cada paciente de dicha población tiene un nivel de colesterol LDL (C-LDL) de más de 100 mg/dL determinando el nivel de C-LDL en la población de pacientes antes y después de la administración de dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo, donde una reducción del nivel de C-LDL de al menos 25% con respecto a un nivel de predosificación en al menos 75% de la población de pacientes

indica que dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo son eficaces para el tratamiento de dicha enfermedad o afección en dicha población de pacientes;

donde cada paciente entra en uno o más grupos de sujetos citados en el aspecto 1.

26. El método de la reivindicación 25, donde cada paciente de dicha población ha recibido un tratamiento de reducción de lípidos mediante la administración de una estatina durante al menos 6 semanas antes del tratamiento con dicho anticuerpo o fragmento de unión al antígeno del mismo.

27. El método de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 26, donde el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno es un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno como se especifica en cualquiera de las reivindicaciones 3 a 19.

28. El método de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, donde la población de pacientes seleccionada es o ha sido tratada con un método de tratamiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1, 2, o 5-19.

29. Un método para someter a ensayo la eficacia de un compuesto para reducir los niveles de colesterol en un sujeto, que comprende las etapas de:

(a) proporcionar un roedor;

(b) administrar un anticuerpo o un fragmento de unión al antígeno del mismo que se unen específicamente a PCSK9 al roedor;

(c) administrar un compuesto de ensayo a dicho roedor;

(d) determinar el efecto del compuesto de ensayo en el roedor, donde una reducción del nivel de colesterol en el roedor en comparación con el nivel de colesterol de un animal de control indica que el compuesto de ensayo es eficaz para reducir los niveles de colesterol en un sujeto, donde el animal de control es de la misma especie que dicho roedor, y donde el animal de control no ha sido sensibilizado con el compuesto de ensayo.

RESUMEN

La presente invención se refiere a métodos para tratar enfermedades o afecciones en las que la expresión o actividad de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) ocasiona un impacto mediante la administración de anticuerpos específicos para PCSK9 o fragmentos de unión al antígeno de los mismos y preferiblemente mediante la administración adicional de un inhibidor de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa). La presente invención se refiere adicionalmente a anticuerpos específicos para PCSK9 o fragmentos de unión al antígeno de los mismos para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones en las que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto.

La presente invención también se refiere a artículos manufacturados que comprenden material de envasado, anticuerpos específicos para PCSK9 o fragmentos de unión al antígeno de los mismos, y una etiqueta o prospecto que indica qué grupos de pacientes pueden ser tratados con dichos anticuerpos o fragmentos, qué grupos de pacientes no deben ser tratados con dichos anticuerpos o fragmentos, y qué régimen de dosificación se debe utilizar.

La presente invención se refiere adicionalmente a métodos para someter a ensayo la eficacia de anticuerpos específicos para PCSK9 o fragmentos de unión al antígeno de los mismos para el tratamiento de ciertas enfermedades o afecciones y para el tratamiento de subgrupos específicos de pacientes.

224

2011/013 WO

Fig. 1

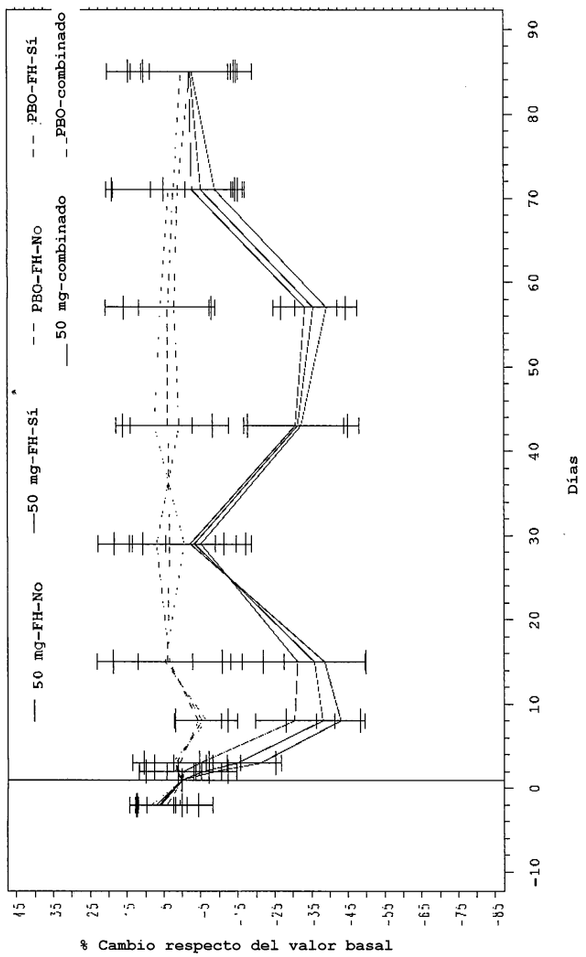
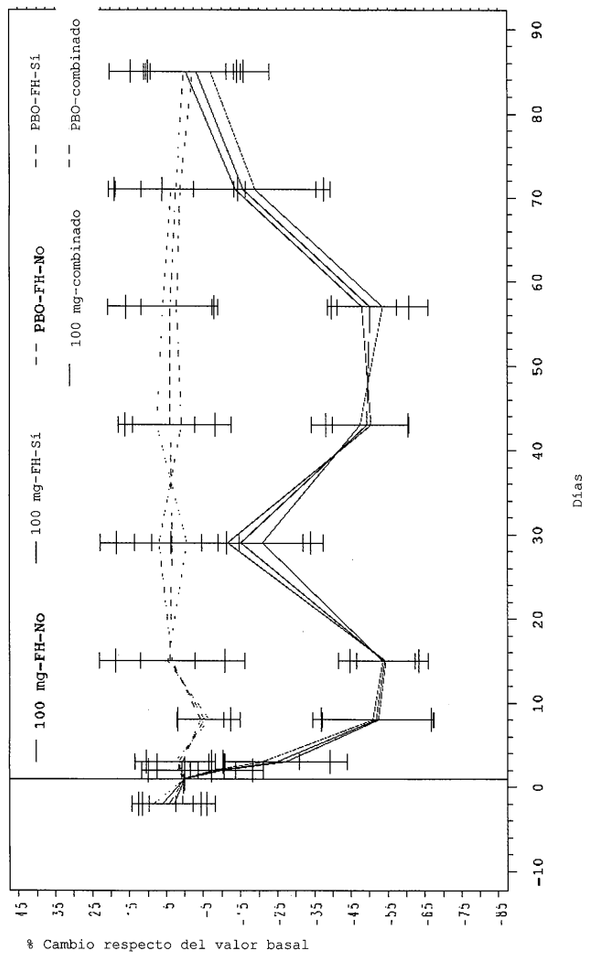


Fig. 2


100 mg-FH-No
100 mg-FH-Si
PBO-FH-No
100 mg-combinado
PBO-FH-Si
PBO-combinado
% Cambio respecto del valor basal
Días
-10
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
-85
-75
-65
-55
-45
-35
-25
-15
-5
5
15
25
35
45

5

Fig. 3

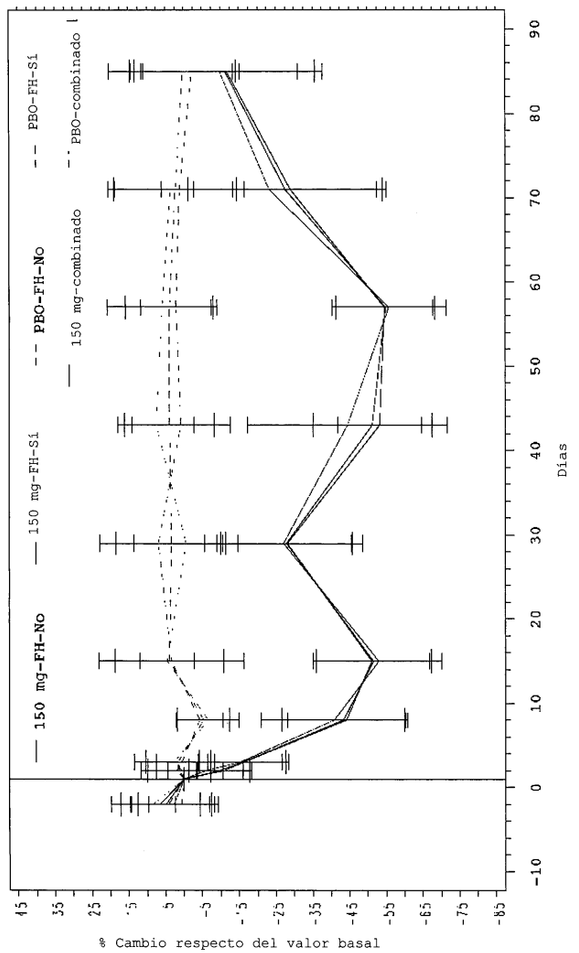
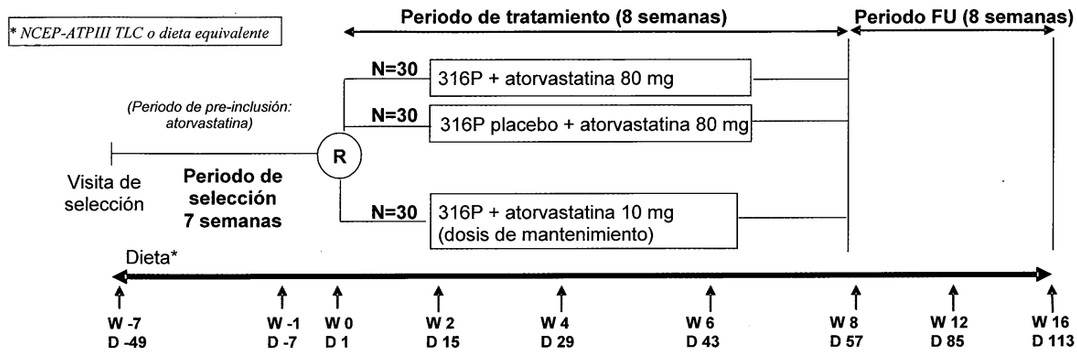
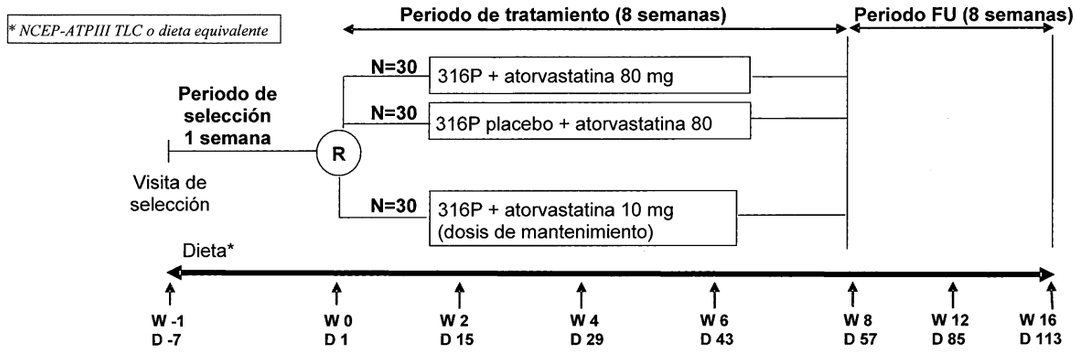

150 mg-FH-No
150 mg-FH-Sí
PBO-FH-No
PBO-FH-Sí
150 mg-combinado
PBO-combinado
% Cambio respecto del valor basal
Días
-10
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90

Fig. 4


* NCEP-ATPIII TLC o dieta equivalente
Periodo de tratamiento (8 semanas)
Periodo FU (8 semanas)
N=30
316P + atorvastatina 80 mg
N=30
316P placebo + atorvastatina 80 mg
(Periodo de pre-inclusión: atorvastatina)
R
Visita de selección
Periodo de selección 7 semanas
N=30
316P + atorvastatina 10 mg (dosis de mantenimiento)
Dieta*
W -7 D -49
W -1 D -7
W 0 D 1
W 2 D 15
W 4 D 29
W 6 D 43
W 8 D 57
W 12 D 85
W 16 D 113

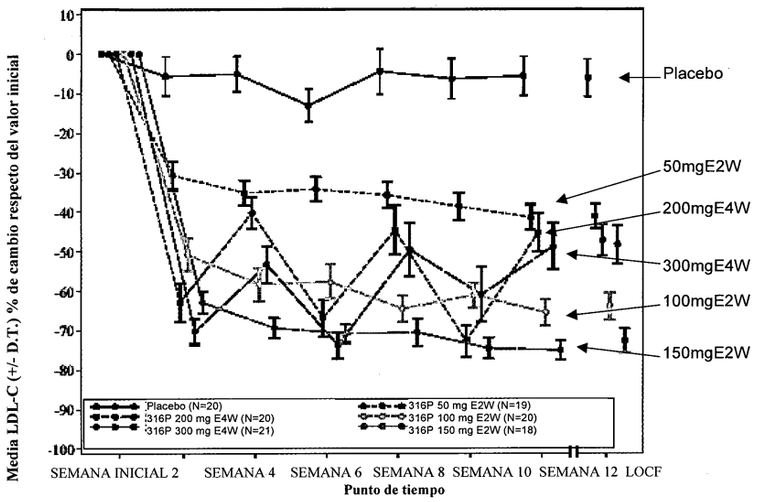
5

Fig. 5


* NCEP-ATPIII TLC o dieta equivalente
Periodo de tratamiento (8 semanas)
Periodo FU (8 semanas)
N=30
316P + atorvastatina 80 mg
Periodo de selección 1 semana
N=30
316P placebo + atorvastatina 80
R
Visita de selección
N=30
316P + atorvastatina 10 mg (dosis de mantenimiento)
Dieta*
W -1 D -7
W 0 D 1
W 2 D 15
W 4 D 29
W 6 D 43
W 8 D 57
W 12 D 85
W 16 D 113

5

Fig.6


Media LDL-C (+/- D.T.) % de cambio respecto del valor inicial
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
-60
-70
-80
-90
-100
Placebo
50mgE2W
200mgE4W
300mgE4W
100mgE2W
150mgE2W
Placebo (N=20)
316P 200 mg E4W (N=20)
316P 300 mg E4W (N=21)
316P 50 mg E2W (N=19)
316P 100 mg E2W (N=20)
316P 150 mg E2W (N=18)
SEMANA INICIAL 2
SEMANA 4
SEMANA 6
SEMANA 8
SEMANA 10
SEMANA 12
LOCF
Punto de tiempo

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> SANOFI

<120> ANTICUERPOS HUMANOS FRENTE A PCSK9 PARA USO EN MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE GRUPOS PARTICULARES DE SUJETOS

<130> DE2011-013

<160> 758

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

<210> 1
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 1
caggtccagc tggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt tactctaagt agttacgaca tgcactgggt ccgccaatct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ccggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatcacc agagaaaaag ccaagaactc cgtgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgtaag agaggggtgg 300
gaggtaccct ttgactactg gggccaggga accctggtca ctgtctcctc a 351

<210> 2
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 2
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ser Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Thr Arg Glu Lys Ala Lys Asn Ser Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
85 90 95
Arg Glu Gly Trp Glu Val Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 3
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 3
ggatttactc taagtagtta cgac 24

<210> 4
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 4
Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr Asp
 1   5

<210> 5
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 5
attggttcta ccggtgacac a   21

<210> 6
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 6
Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr
 1   5

<210> 7
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 7
gtaagagagg ggtgggaggt acccctttgac tac   33

<210> 8
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 8
Val Arg Glu Gly Trp Glu Val Pro Phe Asp Tyr
 1   5   10

<210> 9
<211> 327
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 9
gacatccaga tgacccagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccgcc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca ccagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcattgggtc tgggacagag ttcactctca ttatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cattttattt ctgtcagcag tataataact ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aggtggagat caaacga   327

<210> 10
<211> 109
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 10
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Ala Ala Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr His Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ile Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ile Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Phe Tyr Phe Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
                85   90   95
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
            100   105

<210> 11
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 11
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 12
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 12
Gln Ser Val Ser Ser Asn
 1   5

<210> 13
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 13
ggtgcatcc 9

<210> 14
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 14
Gly Ala Ser
 1

<210> 15
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 15
cagcagtata ataactggcc tccattcact 30

<210> 16
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 16
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Phe Thr
1 5 10

<210> 17
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 17
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt tactctaagt agttacgaca tgcactgggt ccgccaatct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ccggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatcacc agagaaaaag ccaagaactc cgtgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgtaag agaggggtgg 300
gaggtaccct ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 18
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 18
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ser Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Thr Arg Glu Lys Ala Lys Asn Ser Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
85 90 95
Arg Glu Gly Trp Glu Val Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 19
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 19
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccgcc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca ccagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcattgggtc tgggacagag ttcactctca ttatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cattttattt ctgtcagcag tataataact ggcctccatt cactttcggc 300

cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 20
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 20

Glu	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Ala	Thr	Leu	Ser	Val	Ser	Pro	Gly
1				5				10					15		
Glu	Arg	Ala	Ala	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Val	Ser	Ser	Asn
		20					25					30			
Leu	Ala	Trp	Tyr	His	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile
	35					40					45				
Tyr	Gly	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Thr	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly
	50					55					60				
Ile	Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Phe	Thr	Leu	Ile	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ser
65					70					75					80
Glu	Asp	Phe	Ala	Phe	Tyr	Phe	Cys	Gln	Gln	Tyr	Asn	Asn	Trp	Pro	Pro
			85						90					95	
Phe	Thr	Phe	Gly	Pro	Gly	Thr	Lys	Val	Asp	Ile	Lys				
		100					105								

<210> 21
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 21
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt tactctaagt agttacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ccggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgtaag agaggggtgg 300
gaggtaccct ttgactactg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 22
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 22

Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Leu	Ser	Ser	Tyr
		20					25					30			
Asp	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Thr	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
	35					40					45				
Ser	Ala	Ile	Gly	Ser	Thr	Gly	Asp	Thr	Tyr	Tyr	Pro	Gly	Ser	Val	Lys
	50					55					60				
Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Glu	Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu
65					70					75					80
Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Gly	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Val
			85						90					95	
Arg	Glu	Gly	Trp	Glu	Val	Pro	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
		100					105					110			
Val	Thr	Val	Ser	Ser											
		115													

<210> 23
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 23
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataact ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 24
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 24
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
85 90 95
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 25
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 25
caggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcgttt ataggatttg atggaagtaa tatacattat 180
ggagactccg tgaggggccg aatcatcata tccagagaca attccgagaa cacgttgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggcaatgt actattgtgc gagagagaag 300
ggtttagact ggggccaggg aaccacggtc accgtctcct ca 342

<210> 26
<211> 114
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 26
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Phe Ile Gly Phe Asp Gly Ser Asn Ile His Tyr Gly Asp Ser Val
50 55 60
Arg Gly Arg Ile Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Lys Gly Leu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser

<210> 27
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 27
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 28
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 28
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 29
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 29
ataggatttg atggaagtaa tata 24

<210> 30
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 30
Ile Gly Phe Asp Gly Ser Asn Ile
1 5

<210> 31
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 31
gcgagagaga agggtttaga c 21

<210> 32
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 32
Ala Arg Glu Lys Gly Leu Asp
1 5

<210> 33
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 33
gccatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attacacttt tggccagggg 300
accaaggtgg aaatcaaacg a 321

<210> 34
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 34
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Tyr Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 35
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 35
cagagtatta gtagctgg 18

<210> 36
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 36
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 37
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 37

aaggcgtct 9

<210> 38
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 38
Lys Ala Ser
1

<210> 39
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 39
caacagtata atagttatta cact 24

<210> 40
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 40
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Tyr Thr
1 5

<210> 41
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 41
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcgttt ataggatttg atggaagtaa tatacattat 180
ggagactccg tgaggggccg aatcatcata tccagagaca attccgagaa cacgttgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggcaatgt actattgtgc gagagagaag 300
ggtttagact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca 342

<210> 42
<211> 114
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 42
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Phe Ile Gly Phe Asp Gly Ser Asn Ile His Tyr Gly Asp Ser Val
50 55 60
Arg Gly Arg Ile Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Glu Lys Gly Leu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 43
<211> 318
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 43
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attacacttt tggccagggg 300
accaagctgg agatcaaa 318

<210> 44
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 44
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Tyr Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 45
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 45
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt ataggatttg atggaagtaa tatatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagaag 300
ggtttagact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca 342

<210> 46
<211> 114
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 46
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Gly Phe Asp Gly Ser Asn Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Lys Gly Leu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 47
<211> 319
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 47
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attacacttt tggccagggg 300
accaagctgg agatcaaac 319

<210> 48
<211> 106
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 48
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Tyr Thr
85 90 95
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 49
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 49
caggtgcagc tgcaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcgttt ataggatttg atggaagtaa tatatattat 180
ggagactccg tgaggggccg aatcatcata tccagagaca attccgagaa cacgttgtat 240
ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggcagtgt attattgtgc gagagagaag 300
ggtttagact ggggccaggg aaccctggtc actgtctcct ca 342

<210> 50
<211> 114

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 50
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ala Phe Ile Gly Phe Asp Gly Ser Asn Ile Tyr Tyr Gly Asp Ser Val
    50   55   60
Arg Gly Arg Ile Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Glu Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Glu Lys Gly Leu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            100   105   110
Ser Ser

<210> 51
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 51
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 52
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 52
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
 1   5

<210> 53
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 53
ataggatttg atggaagtaa tata 24

<210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 54
Ile Gly Phe Asp Gly Ser Asn Ile
 1   5

<210> 55
<211> 21

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 55
gcgagagaga agggtttaga c 21

<210> 56
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 56
Ala Arg Glu Lys Gly Leu Asp
1 5

<210> 57
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 57
gccatccaga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgttttt cacacctcca acaataagaa ctacttagtt 120
tggtatcagc agaaaccagg acagcctcct aagttgctcc tttactgggc ctctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca aattattact gtcaccaata ttacagtatt 300
ccgtggacgt tcggccaagg gaccaaggtg gagatcaaac ga 342

<210> 58
<211> 114
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 58
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe His Thr
20 25 30
Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Val Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Leu Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Asn Tyr Tyr Cys His Gln
85 90 95
Tyr Tyr Ser Ile Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys Arg

<210> 59
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 59
cagagtgttt ttcacacctc caacaataag aactac 36

<210> 60
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 60
Gln Ser Val Phe His Thr Ser Asn Asn Lys Asn Tyr
 1   5   10

<210> 61
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 61
tgggcctct   9

<210> 62
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 62
Trp Ala Ser
 1

<210> 63
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 63
caccaatatt acagtattcc gtggacg   27

<210> 64
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 64
His Gln Tyr Tyr Ser Ile Pro Trp Thr
 1   5

<210> 65
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 65
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcgttt ataggatttg atggaagtaa tatatattat 180
ggagactccg tgaggggccg aatcatcata tccagagaca attccgagaa cacgttgtat 240

ctggaaatga acagcctgag agccgaggac acggcagtgt attattgtgc gagagagaag 300
ggtttagact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca 342

<210> 66
<211> 114
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 66

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Arg
1				5				10					15		
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ala	Phe	Ile	Gly	Phe	Asp	Gly	Ser	Asn	Ile	Tyr	Tyr	Gly	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Arg	Gly	Arg	Ile	Ile	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Glu	Asn	Thr	Leu	Tyr
65				70					75					80	
Leu	Glu	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Ala	Arg	Glu	Lys	Gly	Leu	Asp	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val
		100					105					110			

Ser Ser

<210> 67
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 67
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgttttt cacacctcca acaataagaa ctacttagtt 120
tggtatcagc agaaaccagg acagcctcct aagttgctcc tttactgggc ctctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca aattattact gtcaccaata ttacagtatt 300
ccgtggacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 68
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 68

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Asp	Ser	Leu	Ala	Val	Ser	Leu	Gly
1				5				10					15		
Glu	Arg	Ala	Thr	Ile	Asn	Cys	Lys	Ser	Ser	Gln	Ser	Val	Phe	His	Thr
			20					25					30		
Ser	Asn	Asn	Lys	Asn	Tyr	Leu	Val	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln
		35					40					45			
Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Leu	Tyr	Trp	Ala	Ser	Thr	Arg	Glu	Ser	Gly	Val
	50					55					60				
Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr
65				70					75					80	
Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Ala	Glu	Asp	Val	Ala	Asn	Tyr	Tyr	Cys	His	Gln
			85					90					95		
Tyr	Tyr	Ser	Ile	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile
		100					105					110			

Lys

<210> 69
<211> 342

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 69
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt ataggatttg atggaagtaa tatatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagaag 300
ggtttagact ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca 342

<210> 70
<211> 114
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 70
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ala Val Ile Gly Phe Asp Gly Ser Asn Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Glu Lys Gly Leu Asp Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
            100   105   110
Ser Ser

<210> 71
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 71
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgttttt cacacctcca acaataagaa ctacttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc ctctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaccaata ttacagtatt 300
ccgtggacgt tcggccaagg gaccaaggtg gaaatcaaa 339

<210> 72
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 72
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Phe His Thr
            20   25   30
Ser Asn Asn Lys Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35   40   45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50   55   60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys His Gln
85 90 95
Tyr Tyr Ser Ile Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 73
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 73
gaagtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaac aactatgcca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccaggaaagg gactggactg ggtctcaact attagtggta gcggtggtac tacaaactac 180
gcagactccg tgaagggccg tttcattatt tcccgagaca gttccaaaca cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagattct 300
aactggggaa atttcgatct ctggggccgt ggcaccacgg tcactgtctc ctca 354

<210> 74
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 74
Glu Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys His Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asp Ser Asn Trp Gly Asn Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
100 105 110
Thr Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 75
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 75
ggattcacct ttaacaacta tgcc 24

<210> 76
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 76
Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr Ala
1 5

<210> 77
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 77
attagtggta gcggtggtac taca 24

<210> 78
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 78
Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr
1 5

<210> 79
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 79
gcgaaagatt ctaactgggg aaatttcgat ctc 33

<210> 80
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 80
Ala Lys Asp Ser Asn Trp Gly Asn Phe Asp Leu
1 5 10

<210> 81
<211> 342
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 81
gacatccaga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacaggtcca acaataggaa cttcttaggt 120
tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aatctactca tttactgggc atctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatactact 300
ccgtacactt ttggccaggg gaccaaggtg gaaatcaaac ga 342

<210> 82
<211> 114
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 82
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly

```
 1               5                  10                  15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Arg
            20                  25                  30
Ser Asn Asn Arg Asn Phe Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35                  40                  45
Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50                  55                  60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65                  70                  75                  80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
                85                  90                  95
Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
            100                 105                 110
Lys Arg
```

<210> 83
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 83
cagagtgttt tatacaggtc caacaatagg aacttc 36

<210> 84
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 84
```
Gln Ser Val Leu Tyr Arg Ser Asn Asn Arg Asn Phe
 1               5                  10
```

<210> 85
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 85
tgggcatct 9

<210> 86
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 86
```
Trp Ala Ser
 1
```

<210> 87
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 87
caacaatatt atactactcc gtacact 27

<210> 88
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 88
Gln Gln Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr
 1   5

<210> 89
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 89
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaac aactatgcca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccaggaaagg gactggactg ggtctcaact attagtggta gcggtggtac tacaaactac 180
gcagactccg tgaagggccg tttcattatt tcccgagaca gttccaaaca cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagattct 300
aactggggaa atttcgatct ctggggccgt ggcaccctgg tcactgtctc ctca   354

<210> 90
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 90
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr
            20   25   30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
        35   40   45
Ser Thr Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Ser Ser Lys His Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Lys Asp Ser Asn Trp Gly Asn Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
            100   105   110
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115

<210> 91
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 91
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacaggtcca acaataggaa cttcttaggt 120
tggtaccagc agaaaccagg gcagcctcct aatctactca tttactgggc atctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatactact 300
ccgtacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa   339

<210> 92
<211> 113

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 92
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Arg
            20   25   30
Ser Asn Asn Arg Asn Phe Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
        35   40   45
Pro Pro Asn Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
    50   55   60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65   70   75   80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
                85   90   95
Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
            100   105   110
Lys

<210> 93
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 93
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttaac aactatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct attagtggta gcggtggtac tacatactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagattct 300
aactggggaa atttcgatct ctggggccgt ggcaccctgg tcactgtctc ctca   354

<210> 94
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 94
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Asn Tyr
            20   25   30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Lys Asp Ser Asn Trp Gly Asn Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly Thr
            100   105   110
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115

<210> 95
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 95
gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggctgtgt ctctgggcga gagggccacc 60
atcaactgca agtccagcca gagtgtttta tacaggtcca acaataggaa cttcttagct 120
tggtaccagc agaaaccagg acagcctcct aagctgctca tttactgggc atctacccgg 180
gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
atcagcagcc tgcaggctga agatgtggca gtttattact gtcaacaata ttatactact 300
ccgtacactt ttggccaggg gaccaagctg gagatcaaa 339

<210> 96
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 96
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Tyr Arg
20 25 30
Ser Asn Asn Arg Asn Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45
Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Val
50 55 60
Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80
Ile Ser Ser Leu Gln Ala Glu Asp Val Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95
Tyr Tyr Thr Thr Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile
100 105 110
Lys

<210> 97
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 97
caggtgcagc tggtgcagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt caccctcagt agctacgata tgcactgggt ccgccaacct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggatgg 300
gacgtaccct ttgacttctg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 98
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 98
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Pro Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Glu Gly Trp Asp Val Pro Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 99
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 99
ggattcaccc tcagtagcta cgat 24

<210> 100
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 100
Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr Asp
1 5

<210> 101
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 101
attggttcta ctggtgacac a 21

<210> 102
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 102
Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr
1 5

<210> 103
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 103
gcaagagagg gatgggacgt acccttttgac ttc 33

<210> 104
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 104
Ala Arg Glu Gly Trp Asp Val Pro Phe Asp Phe
1 5 10

<210> 105
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 105
gccatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
cggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggagatcaa acga 324

<210> 106
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 106
Ala Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 107
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 107
caggacatta gaaatgat 18

<210> 108
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 108
Gln Asp Ile Arg Asn Asp
1 5

<210> 109
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 109

gctgcatcc 9

<210> 110
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 110
Ala Ala Ser
1

<210> 111
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 111
ctacaagatt acaattaccc gtggacg 27

<210> 112
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 112
Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Trp Thr
1 5

<210> 113
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 113
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt caccctcagt agctacgata tgcactgggt ccgccaacct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggatgg 300
gacgtaccct ttgacttctg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 114
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 114
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Pro Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95
Arg Glu Gly Trp Asp Val Pro Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 115
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 115
gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
cggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 116
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 116
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 117
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 117
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctcagt agctacgata tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggttcta ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggatgg 300
gacgtaccct ttgacttctg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 118
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 118
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Glu Gly Trp Asp Val Pro Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 119
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 119
gccatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacaatt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 120
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 120
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Arg Asn Asp
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln Asp Tyr Asn Tyr Pro Trp
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 121
<211> 384
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 121
caggtgcagc tgcaggagtc ggggccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctgggga ctccatcaat acttactact ggagctggtt ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atctattata gtggaaccac caactacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca atagacacgc ccaggaacca gttctccctg 240
aagctgatct ctgtgaccgc agcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agagaggatt 300
actatgattc ggggagttac cctctactat tactcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 122

<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 122
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1   5   10   15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Asn Thr Tyr
            20   25   30
Tyr Trp Ser Trp Phe Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35   40   45
Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
    50   55   60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Pro Arg Asn Gln Phe Ser Leu
65   70   75   80
Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85   90   95
Arg Glu Arg Ile Thr Met Ile Arg Gly Val Thr Leu Tyr Tyr Tyr Ser
            100   105   110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120   125

<210> 123
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 123
ggggactcca tcaatactta ctac 24

<210> 124
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 124
Gly Asp Ser Ile Asn Thr Tyr Tyr
 1   5

<210> 125
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 125
atctattata gtggaaccac c 21

<210> 126
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 126
Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr
 1   5

<210> 127

<211> 66
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 127
gcgagagaga ggattactat gattcgggga gttaccctct actattactc ctacggtatg 60
gacgtc 66

<210> 128
<211> 22
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 128
Ala Arg Glu Arg Ile Thr Met Ile Arg Gly Val Thr Leu Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15
Ser Tyr Gly Met Asp Val
20

<210> 129
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 129
gacatccaga tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca ggacattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120
gggatagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcggcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acga 324

<210> 130
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 130
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ile Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 131
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 131
caggacatta gcagttat 18

<210> 132
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 132
Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
1 5

<210> 133
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 133
gctgcatcc 9

<210> 134
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 134
Ala Ala Ser
1

<210> 135
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 135
caacagctta atagttaccc tcggacg 27

<210> 136
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 136
Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg Thr
1 5

<210> 137
<211> 384
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 137
caggtgcagc tgcaggagtc ggggccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctgggga ctccatcaat acttactact ggagctggtt ccggcagccc 120

ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atctattata gtggaaccac caactacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca atagacacgc ccaggaacca gttctccctg 240
aagctgatct ctgtgaccgc agcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agagaggatt 300
actatgattc ggggagttac cctctactat tactcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 138
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 138
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Asn Thr Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Phe Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Ile Asp Thr Pro Arg Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ile Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Glu Arg Ile Thr Met Ile Arg Gly Val Thr Leu Tyr Tyr Tyr Ser
100 105 110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 139
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 139
gacatccaga tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca ggacattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120
gggatagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcggcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 140
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 140
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ile Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 141

<211> 384
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 141
caggtgcagc tgcaggagtc gggcccagga ctggtgaagc cttcggagac cctgtccctc 60
acctgcactg tctctgggga ctccatcaat acttactact ggagctggat ccggcagccc 120
ccagggaagg gactggagtg gattgggtat atctattata gtggaaccac caactacaac 180
ccctccctca agagtcgagt caccatatca gtagacacgt ccaagaacca gttctccctg 240
aagctgagct ctgtgaccgc tgcggacacg gccgtgtatt actgtgcgag agagaggatt 300
actatgattc ggggagttac cctctactat tactcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 142
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 142
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Asp Ser Ile Asn Thr Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Ile Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80
Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Glu Arg Ile Thr Met Ile Arg Gly Val Thr Leu Tyr Tyr Tyr Ser
100 105 110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 143
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 143
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca ggacattagc agttatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagcgcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatagtt accctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 144
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 144
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ser Tyr Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 145
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 145
caggtgcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtt aatgggatgg attagtggtt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacaagaac tccaggccag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggaacctgag atctgacgac acggccgtat attactgtgc gagagataga 300
gtcgttgtag cagctgctaa ttactacttt tattctatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 146
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 146
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Leu Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Glu Leu
50 55 60
Gln Ala Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Asn Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Val Val Val Ala Ala Ala Asn Tyr Tyr Phe Tyr Ser
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 147
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 147
ggttacacct ttaccaacta tggt 24

<210> 148
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 148
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Gly
1 5

<210> 149
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 149
attagtggtt acaatggtaa caca 24

<210> 150
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 150
Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Asn Thr
1 5

<210> 151
<211> 57
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 151
gcgagagata gagtcgttgt agcagctgct aattactact tttattctat ggacgtc 57

<210> 152
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 152
Ala Arg Asp Arg Val Val Val Ala Ala Ala Asn Tyr Tyr Phe Tyr Ser
1 5 10 15
Met Asp Val

<210> 153
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 153
gccatccaga tgacccagtc tccactctcc ctgtccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gagacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgctttcac actgaaaatc 240
agcggggtgg aggccgagga tgttggggtt tactactgca tgcaagctac acactggcct 300
cggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaacga 339

<210> 154
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 154
Ala Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Ser Val Thr Leu Gly
 1   5   10   15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
            20   25   30
Asp Gly Asp Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ala Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Gly Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85   90   95
Thr His Trp Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110
Arg

<210> 155
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 155
caaagcctcg tatacagtga tggagacacc tac 33

<210> 156
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 156
Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asp Thr Tyr
 1   5   10

<210> 157
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 157
aaggtttct 9

<210> 158
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 158
Lys Val Ser
 1

<210> 159
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 159
atgcaagcta cacactggcc tcggacg 27

<210> 160
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 160
Met Gln Ala Thr His Trp Pro Arg Thr
1 5

<210> 161
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 161
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag gacttgagtt aatgggatgg attagtggtt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacaagaac tccaggccag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggaacctgag atctgacgac acggccgtat attactgtgc gagagataga 300
gtcgttgtag cagctgctaa ttactacttt tattctatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 162
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 162
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Leu Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Asn Thr Asn Tyr Ala Gln Glu Leu
50 55 60
Gln Ala Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Asn Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Val Val Val Ala Ala Ala Asn Tyr Tyr Phe Tyr Ser
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 163
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 163
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgtccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gagacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgctttcac actgaaaatc 240
agcggggtgg aggccgagga tgttggggtt tactactgca tgcaagctac acactggcct 300

cggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 164
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 164

Asp	Val	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Ser	Val	Thr	Leu	Gly
1				5				10						15	
Gln	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	Tyr	Ser
		20					25					30			
Asp	Gly	Asp	Thr	Tyr	Leu	Asn	Trp	Phe	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ser
	35					40					45				
Pro	Arg	Arg	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Asp	Ser	Gly	Val	Pro
50					55					60					
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Ala	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
65				70					75					80	
Ser	Gly	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	Ala
			85					90					95		
Thr	His	Trp	Pro	Arg	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
		100					105					110			

<210> 165
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 165
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg attagtggtt acaatggtaa cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagataga 300
gtcgttgtag cagctgctaa ttactacttt tattctatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 166
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 166

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5				10						15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
		20					25					30			
Gly	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
	35					40					45				
Gly	Trp	Ile	Ser	Gly	Tyr	Asn	Gly	Asn	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Leu
50					55					60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65				70					75					80	
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Ala	Arg	Asp	Arg	Val	Val	Val	Ala	Ala	Ala	Asn	Tyr	Tyr	Phe	Tyr	Ser
		100					105					110			
Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser		
	115					120					125				

<210> 167
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 167
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gagacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctac acactggcct 300
cggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 168
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 168
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1   5   10   15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
            20   25   30
Asp Gly Asp Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85   90   95
Thr His Trp Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 169
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 169
caggtccact tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctggatt ctcactcatc actagtggag tgggtgtggg ctggattcgt 120
cagccccccg gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatgg tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacagg 300
ataactgaaa ctagttacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 170
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 170
Gln Val His Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1   5   10   15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ile Thr Ser
            20   25   30
Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35   40   45
Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Gly Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
    50   55   60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65   70   75   80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85   90   95

Cys Ala His Arg Ile Thr Glu Thr Ser Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 171
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 171
ggattctcac tcatcactag tggagtgggt 30

<210> 172
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 172
Gly Phe Ser Leu Ile Thr Ser Gly Val Gly
1 5 10

<210> 173
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 173
atttattgga atggtgataa g 21

<210> 174
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 174
Ile Tyr Trp Asn Gly Asp Lys
1 5

<210> 175
<211> 51
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 175
gcacacagga taactgaaac tagttactac ttctactacg gtatggacgt c 51

<210> 176
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 176
Ala His Arg Ile Thr Glu Thr Ser Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp

1 5 10 15
Val

<210> 177
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 177
gacatccaga tgacccagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtcatg gatacgacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggaa atcaaacga 339

<210> 178
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 178
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
His Gly Tyr Asp Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg

<210> 179
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 179
cagagcctcc tgcatagtca tggatacgac tat 33

<210> 180
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 180
Gln Ser Leu Leu His Ser His Gly Tyr Asp Tyr
1 5 10

<210> 181
<211> 9
<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 181
ttgggttct 9

<210> 182
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 182
Leu Gly Ser
1

<210> 183
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 183
atgcaagctc tacaaactcc gctcact 27

<210> 184
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 184
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 185
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 185
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctggatt ctcactcatc actagtggag tgggtgtggg ctggattcgt 120
cagccccccg gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatgg tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacagg 300
ataactgaaa ctagttacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 186
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 186
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ile Thr Ser
20 25 30

Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Gly Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala His Arg Ile Thr Glu Thr Ser Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 187
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 187
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtcatg gatacgacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 188
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 188
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
His Gly Tyr Asp Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 189
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 189
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctggatt ctcactcatc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatgg tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacagg 300
ataactgaaa ctagttacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 190
<211> 125
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 190
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1   5   10   15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ile Thr Ser
            20   25   30
Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35   40   45
Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Gly Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
    50   55   60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65   70   75   80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85   90   95
Cys Ala His Arg Ile Thr Glu Thr Ser Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met
            100   105   110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120   125

<210> 191
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 191
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtcatg gatacgacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa   336

<210> 192
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 192
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20   25   30
His Gly Tyr Asp Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85   90   95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 193
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 193
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctact ctggtgaaac cctcacagac cctcacgctg 60

acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagcccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaattc tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggta 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
catgacagct cgtcctacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggatcacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 194
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 194
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Ser Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Ser Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala His Arg His Asp Ser Ser Ser Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Ile Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 195
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 195
gggttctcac tcagcactag tggagtgggt 30

<210> 196
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 196
Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser Gly Val Gly
1 5 10

<210> 197
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 197
atttattgga attctgataa g 21

<210> 198
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 198
Ile Tyr Trp Asn Ser Asp Lys
1 5

<210> 199
<211> 51
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 199
gcacacagac atgacagctc gtcctactac ttctactacg gtatggacgt c 51

<210> 200
<211> 17
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 200
Ala His Arg His Asp Ser Ser Ser Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
1 5 10 15
Val

<210> 201
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 201
gacatccaga tgacccagtc tccgctctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctc catagtcatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcggt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggatt tattactgca tgcaagctct acagactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaacga 339

<210> 202
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 202
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
His Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110
Arg

<210> 203
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 203
cagagcctcc tccatagtca tggatacaac tat 33

<210> 204
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 204
Gln Ser Leu Leu His Ser His Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 205
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 205
ttgggttct 9

<210> 206
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 206
Leu Gly Ser
1

<210> 207
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 207
atgcaagctc tacagactcc tctcact 27

<210> 208
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 208
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 209
<211> 375

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 209
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctact ctggtgaaac cctcacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaattc tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggta 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
catgacagct cgtcctacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 210
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 210
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Ser Gln
 1   5   10   15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
            20   25   30
Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35   40   45
Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Ser Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
    50   55   60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65   70   75   80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85   90   95
Cys Ala His Arg His Asp Ser Ser Ser Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met
            100   105   110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120   125

<210> 211
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 211
gatattgtga tgactcagtc tccgctctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctc catagtcatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcggt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttgggatt tattactgca tgcaagctct acagactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 212
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 212
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20   25   30
His Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60

Asp Arg Phe Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 213
<211> 375
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 213
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc actagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagcccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaattc tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
catgacagct cgtcctacta cttctactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg 360
gtcaccgtct cctca 375

<210> 214
<211> 125
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 214
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Thr Ser
20 25 30
Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Ser Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95
Cys Ala His Arg His Asp Ser Ser Ser Tyr Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 215
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 215
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctc catagtcatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acagactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 216
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 216
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20   25   30
His Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85   90   95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 217
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 217
gagatgcaac tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agtcactgga tgaagtgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgttt 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatatt 300
gtactaatgg tctatgatat ggactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a   381

<210> 218
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 218
Glu Met Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
            20   25   30
Trp Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
            100   105   110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120   125

<210> 219
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 219
ggattcacct ttagtagtca ctgg   24

<210> 220
<211> 8

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 220
Gly Phe Thr Phe Ser Ser His Trp
 1   5

<210> 221
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 221
ataaaccaag atggaagtga gaaa   24

<210> 222
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 222
Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys
 1   5

<210> 223
<211> 60
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 223
gcgagagata ttgtactaat ggtctatgat atggactact actactacgg tatggacgtc 60

<210> 224
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 224
Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
 1   5   10   15
Gly Met Asp Val
            20

<210> 225
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 225
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gaaacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240

agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaactct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 226
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 226

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
1				5				10						15	
Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	His	Ser
			20					25					30		
Asn	Gly	Asn	Asn	Tyr	Leu	Asp	Trp	Tyr	Leu	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser
		35					40					45			
Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Gly	Ser	Asn	Arg	Ala	Ser	Gly	Val	Pro
	50					55					60				
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
65					70					75					80
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	Thr
				85					90					95	
Leu	Gln	Thr	Pro	Leu	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
			100					105					110		

<210> 227
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 227
cagagcctcc tgcatagtaa tggaaacaac tat 33

<210> 228
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 228

Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	His	Ser	Asn	Gly	Asn
1				5				10		

<210> 229
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 229
ttgggttct 9

<210> 230
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 230

Leu	Gly	Ser
1		

<210> 231
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 231
atgcaaactc tacaaactcc gctcact 27

<210> 232
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 232
Met Gln Thr Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 233
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 233
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agtcactgga tgaagtgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgttt 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatatt 300
gtactaatgg tctatgatat ggactactac tactacggta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 234
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 234
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
20 25 30
Trp Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 235
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 235
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gaaacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaactct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 236
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 236
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Asn Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Thr
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 237
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 237
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttagt agtcactgga tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtggccaac ataaaccaag atggaagtga gaaatactat 180
gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatatt 300
gtactaatgg tctatgatat ggactactac tactacggta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 238
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 238
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser His
20 25 30
Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Asn Ile Asn Gln Asp Gly Ser Glu Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Ile Val Leu Met Val Tyr Asp Met Asp Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 239
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 239
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gaaacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaactct acaaactccg 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 240
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 240
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Asn Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Thr
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 241
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 241
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagct atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt ataattgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 242
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 242
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Lys Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Asn Cys
85 90 95
Ala Lys Asn Ile Val Leu Val Met Tyr Asp Ile Asp Tyr His Tyr Tyr
100 105 110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 243
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 243
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 244
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 244
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 245
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 245
atatcatatg atggaagtaa taaa 24

<210> 246
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 246
Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

<210> 247
<211> 60
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 247
gcgaaaaata ttgtactagt gatgtatgat atagactatc actactatgg gatggacgtc 60

<210> 248

<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 248
Ala Lys Asn Ile Val Leu Val Met Tyr Asp Ile Asp Tyr His Tyr Tyr
 1   5   10   15
Gly Met Asp Val
            20

<210> 249
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 249
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaga   336

<210> 250
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 250
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20   25   30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85   90   95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
            100   105   110

<210> 251
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 251
cagagcctcc tgcatagtaa tggatacaac tat   33

<210> 252
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 252

Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 253
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 253
ttgggtttt 9

<210> 254
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 254
Leu Gly Phe
1

<210> 255
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 255
atgcaagctc tacaaactcc tctcact 27

<210> 256
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 256
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 257
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 257
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagct atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt ataattgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 258
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 258

```
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ala Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Lys Thr Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Asn Cys
                85                  90                  95
Ala Lys Asn Ile Val Leu Val Met Tyr Asp Ile Asp Tyr His Tyr Tyr
            100                 105                 110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 259
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 259

```
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa                          336
```

<210> 260
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 260

```
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1               5                  10                  15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20                  25                  30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85                  90                  95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 261
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 261

```
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
```

ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 262
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 262
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Asn Ile Val Leu Val Met Tyr Asp Ile Asp Tyr His Tyr Tyr
100 105 110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 263
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 263
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 264
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 264
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 265
<211> 381
<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 265
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagct atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt ataattgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 266
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 266
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Lys Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Asn Cys
85 90 95
Ala Lys Asn Ile Val Leu Val Met Tyr Asp Ile Asp Tyr His Tyr Tyr
100 105 110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 267
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 267
ggattcacct tcagtagcta tggc 24

<210> 268
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 268
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

<210> 269
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 269
atatcatatg atggaagtaa taaa 24

<210> 270
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 270
Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys
 1   5

<210> 271
<211> 60
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 271
gcgaaaaata ttgtactagt gatgtatgat atagactatc actactatgg gatggacgtc 60

<210> 272
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 272
Ala Lys Asn Ile Val Leu Val Met Tyr Asp Ile Asp Tyr His Tyr Tyr
 1   5   10   15
Gly Met Asp Val
            20

<210> 273
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 273
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaga   336

<210> 274
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 274
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20   25   30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile

65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105 110

<210> 275
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 275
cagagcctcc tgcatagtaa tggatacaac tat 33

<210> 276
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 276
Gln Ser Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 277
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 277
ttgggtttt 9

<210> 278
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 278
Leu Gly Phe
1

<210> 279
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 279
atgcaagctc tacaaactcc tctcact 27

<210> 280
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 280

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
1 5

<210> 281
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 281
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag tctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagct atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gtagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa aacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt ataattgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 282
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 282
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Val Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Ala Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Lys Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Asn Cys
85 90 95
Ala Lys Asn Ile Val Leu Val Met Tyr Asp Ile Asp Tyr His Tyr Tyr
100 105 110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 283
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 283
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacaa ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 284
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 284
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20   25   30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85   90   95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 285
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 285
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atatcatatg atggaagtaa taaatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaaaatatt 300
gtactagtga tgtatgatat agactatcac tactatggga tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a   381

<210> 286
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 286
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ala Val Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Lys Asn Ile Val Leu Val Met Tyr Asp Ile Asp Tyr His Tyr Tyr
            100   105   110
Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120   125

<210> 287
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 287
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa   336

<210> 288

<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 288
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ser
            20   25   30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85   90   95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 289
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 289
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtaaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc gctagtggag tgggtgtggg ctggttccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatga tgataagcgt 180
tacagcccat ctctaaagaa cagcctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
atacatctat ggtcctactt ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 290
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 290
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1   5   10   15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ala Ser
            20   25   30
Gly Val Gly Val Gly Trp Phe Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
        35   40   45
Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
    50   55   60
Leu Lys Asn Ser Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65   70   75   80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
                85   90   95
Cys Ala His Arg Ile His Leu Trp Ser Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
            100   105   110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 291
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 291
gggttctcac tcagcgctag tggagtgggt 30

<210> 292
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 292
Gly Phe Ser Leu Ser Ala Ser Gly Val Gly
1 5 10

<210> 293
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 293
atttattgga atgatgataa g 21

<210> 294
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 294
Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys
1 5

<210> 295
<211> 48
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 295
gcacacagaa tacatctatg gtcctacttc tactacggta tggacgtc 48

<210> 296
<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 296
Ala His Arg Ile His Leu Trp Ser Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10 15

<210> 297
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 297
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

295

atctcctgca ggtctagtca gactctcctg catagtaatg gatacaacta tttcgattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacagatt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggaatt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaga 336

<210> 298
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 298
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Thr Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Phe Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg
100 105 110

<210> 299
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 299
cagactctcc tgcatagtaa tggatacaac tat 33

<210> 300
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 300
Gln Thr Leu Leu His Ser Asn Gly Tyr Asn Tyr
1 5 10

<210> 301
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 301
ttgggttct 9

<210> 302
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 302

Leu Gly Ser
 1

<210> 303
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 303
atgcaagctc tacaaactcc tctcact 27

<210> 304
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 304
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Leu Thr
 1 5

<210> 305
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 305
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtaaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc gctagtggag tgggtgtggg ctggttccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatga tgataagcgt 180
tacagcccat ctctaaagaa cagcctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
atacatctat ggtcctactt ctactacggt atggacgtct ggggccaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 306
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 306
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
 1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ala Ser
 20 25 30
Gly Val Gly Val Gly Trp Phe Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
 35 40 45
Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
 50 55 60
Leu Lys Asn Ser Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
 85 90 95
Cys Ala His Arg Ile His Leu Trp Ser Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
 100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 307
<211> 336
<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 307
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gactctcctg catagtaatg gatacaacta tttcgattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacagatt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggaatt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 308
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 308
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Thr Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Phe Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Ile Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 309
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 309
cagatcacct tgaaggagtc tggtcctacg ctggtgaaac ccacacagac cctcacgctg 60
acctgcacct tctctgggtt ctcactcagc gctagtggag tgggtgtggg ctggatccgt 120
cagccccag gaaaggccct ggagtggctt gcactcattt attggaatga tgataagcgc 180
tacagcccat ctctgaagag caggctcacc atcaccaagg acacctccaa aaaccaggtg 240
gtccttacaa tgaccaacat ggaccctgtg gacacagcca catattactg tgcacacaga 300
atacatctat ggtcctactt ctactacggt atggacgtct gggggcaagg gaccacggtc 360
accgtctcct ca 372

<210> 310
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 310
Gln Ile Thr Leu Lys Glu Ser Gly Pro Thr Leu Val Lys Pro Thr Gln
1 5 10 15
Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Phe Ser Gly Phe Ser Leu Ser Ala Ser
20 25 30
Gly Val Gly Val Gly Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Ala Leu Glu
35 40 45
Trp Leu Ala Leu Ile Tyr Trp Asn Asp Asp Lys Arg Tyr Ser Pro Ser
50 55 60
Leu Lys Ser Arg Leu Thr Ile Thr Lys Asp Thr Ser Lys Asn Gln Val
65 70 75 80
Val Leu Thr Met Thr Asn Met Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95
Cys Ala His Arg Ile His Leu Trp Ser Tyr Phe Tyr Tyr Gly Met Asp
100 105 110
Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 311
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 311
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gactctcctg catagtaatg gatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct acaaactcct 300
ctcactttcg gcggagggac caaggtggag atcaaa 336

<210> 312
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 312
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Thr Leu Leu His Ser
20 25 30
Asn Gly Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 313
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 313
caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct taattattcc tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 314
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 314
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala

```
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
            20                  25                  30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Asp Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Asp Arg Val Ala Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Ser Tyr Tyr
            100                 105                 110
Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125


<210> 315
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 315
ggttacacct ttaccaccta tggt                                          24

<210> 316
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 316
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly
 1               5


<210> 317
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 317
atcagcggtt acaatggtaa aaca                                          24

<210> 318
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 318
Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr
 1               5


<210> 319
<211> 60
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 319
tcgagagatc gtttagtagt accacctgcc cttaattatt cctactacgt tatggacgtc 60
```

<210> 320
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 320
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Ser Tyr Tyr
1 5 10 15
Val Met Asp Val
20

<210> 321
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 321
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tctcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 322
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 322
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Ser Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95
Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 323
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 323
caaagcctcg tatacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 324
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 324
Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 325
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 325
aaggtttct 9

<210> 326
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 326
Lys Val Ser
1

<210> 327
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 327
atgcaaggta cacactggcc gtacact 27

<210> 328
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 328
Met Gln Gly Thr His Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 329
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 329
caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct taattattcc tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 330
<211> 127
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 330

```
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
            20                  25                  30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Asp Ala Gln Lys Phe
    50                  55                  60
Gln Asp Arg Val Ala Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Ser Tyr Tyr
            100                 105                 110
Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125
```

<210> 331
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 331

```
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tctcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa                          336
```

<210> 332
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 332

```
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1               5                  10                  15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
            20                  25                  30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Ser Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35                  40                  45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
    50                  55                  60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65                  70                  75                  80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
                85                  90                  95
Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100                 105                 110
```

<210> 333
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 333

```
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
```

tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc agctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct taattattcc tactacgtta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 334
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 334

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1			5						10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Thr	Tyr
		20						25					30		
Gly	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
	35					40					45				
Gly	Trp	Ile	Ser	Gly	Tyr	Asn	Gly	Lys	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Leu
	50				55					60					
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65				70					75					80	
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ser	Arg	Asp	Arg	Leu	Val	Val	Pro	Pro	Ala	Leu	Asn	Tyr	Ser	Tyr	Tyr
		100						105					110		
Val	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
	115					120					125				

<210> 335
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 335
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 336
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 336

Asp	Val	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Leu	Gly
1			5						10					15	
Gln	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	Tyr	Ser
		20						25					30		
Asp	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	Asn	Trp	Phe	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ser
	35					40					45				
Pro	Arg	Arg	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Asp	Ser	Gly	Val	Pro
	50				55					60					
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
65				70					75					80	
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	Gly
			85						90					95	
Thr	His	Trp	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
		100						105					110		

<210> 337
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 337
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggGtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tggactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca ccgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agacgaggac acggctgttt attactgtgc gagagagggc 300
agtagcagac tttttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 338
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 338
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ser Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Ser Ser Arg Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 339
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 339
ggattcacct tcagtagcta tagc 24

<210> 340
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 340
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ser
1 5

<210> 341
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 341
attagtagta gtagtagtta cata 24

<210> 342
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 342
Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile
1 5

<210> 343
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 343
gcgagagagg gcagtagcag acttttgac tac 33

<210> 344
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 344
Ala Arg Glu Gly Ser Ser Arg Leu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 345
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 345
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagagacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaggtgg agtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaggattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attggtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 346
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 346
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Trp Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 347
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 347
cagagtatta gtagctgg 18

<210> 348
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 348
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 349
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 349
aaggcgtct 9

<210> 350
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 350
Lys Ala Ser
1

<210> 351
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 351
caacagtata atagttattg gtacact 27

<210> 352
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 352
Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Trp Tyr Thr

<210> 353
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 353
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tggactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca ccgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agacgaggac acggctgttt attactgtgc gagagagggc 300
agtagcagac tttttgacta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 354
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 354
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ser Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Thr Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Ser Ser Arg Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 355
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 355
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagagacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaggtgg agtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaggattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attggtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 356
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 356
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Gly Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Trp Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 357
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 357
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt agctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attagtagta gtagtagtta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagagggc 300
agtagcagac tttttgacta ctggggccaa ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 358
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 358
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ser Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Ser Ser Ser Ser Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Glu Gly Ser Ser Arg Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 359
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 359
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt attggtacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321

<210> 360
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 360
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Trp Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 361
<211> 384
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 361
caggtgcacc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg gatttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactat 180
gtggactctg tggagggccg attcatcatt tccagggaca acgccaagaa ctcattgtat 240
ctacatatga acagcctcag agccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtcgc ctca 384

<210> 362
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 362
Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp His
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Asn Asp Gly Gly Thr Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Glu Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gln Gly Tyr Ile Gly Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser
100 105 110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ala Ser
115 120 125

<210> 363
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 363
ggattcacct tcagtgacca ctac 24

<210> 364
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 364
Gly Phe Thr Phe Ser Asp His Tyr
 1   5

<210> 365
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 365
attagtaatg atggtggtac caaa   24

<210> 366
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 366
Ile Ser Asn Asp Gly Gly Thr Lys
 1   5

<210> 367
<211> 63
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 367
gcgagagatc agggatatat tggctacgac tcgtattatt actattccta cggtatggac 60
gtc   63

<210> 368
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 368
Ala Arg Asp Gln Gly Tyr Ile Gly Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser
 1   5   10   15
Tyr Gly Met Asp Val
            20

<210> 369
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 369
aaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgcctttgt ttccagggga aagagccacc 60

ctctcctgta gggccagtca gagtgttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
tctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggacc gacttcactc tcaccatcag cggactggag 240
cctgaagatt ttgaagtgta ttattgtcaa gtatatggta actcactcac tctcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa g 321

<210> 370
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 370
Lys Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Pro Leu Phe Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Asn Lys
20 25 30
Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Glu Val Tyr Tyr Cys Gln Val Tyr Gly Asn Ser Leu
85 90 95
Thr Leu Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 371
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 371
cagagtgtta acaacaaatt c 21

<210> 372
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 372
Gln Ser Val Asn Asn Lys Phe
1 5

<210> 373
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 373
ggtgcatcc 9

<210> 374
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 374

Gly Ala Ser
 1

<210> 375
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 375
caagtatatg gtaactcact cact 24

<210> 376
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 376
Gln Val Tyr Gly Asn Ser Leu Thr
 1 5

<210> 377
<211> 384
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 377
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg gatttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactat 180
gtggactctg tggagggccg attcatcatt tccagggaca acgccaagaa ctcattgtat 240
ctacatatga acagcctcag agccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 378
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 378
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp His
 20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Asn Asp Gly Gly Thr Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
 50 55 60
Glu Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
Ala Arg Asp Gln Gly Tyr Ile Gly Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser
 100 105 110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 379
<211> 321
<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 379
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgcctttgt ttccagggga aagagccacc 60
ctctcctgta gggccagtca gagtgttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
tctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggacc gacttcactc tcaccatcag cggactggag 240
cctgaagatt ttgaagtgta ttattgtcaa gtatatggta actcactcac tctcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 380
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 380
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Pro Leu Phe Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Asn Lys
            20   25   30
Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
        35   40   45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Glu
65   70   75   80
Pro Glu Asp Phe Glu Val Tyr Tyr Cys Gln Val Tyr Gly Asn Ser Leu
                85   90   95
Thr Leu Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 381
<211> 384
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 381
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctgggggcaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 382
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 382
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp His
            20   25   30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Tyr Ile Ser Asn Asp Gly Gly Thr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Asp Gln Gly Tyr Ile Gly Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser
100 105 110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 383
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 383
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcaa gtatatggta actcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 384
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 384
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Asn Lys
20 25 30
Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Val Tyr Gly Asn Ser Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 385
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 385
gaggtgcaga aggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 386
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 386
Glu Val Gln Lys Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly

```
 1               5                  10                  15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20                  25                  30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45
Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50                  55                  60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65                  70                  75                  80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
            100                 105                 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115                 120


<210> 387
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 387
ggattcacct tcagtactta taac                                          24

<210> 388
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 388
Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Asn
 1               5


<210> 389
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 389
attaggagta gtagtaatta cata                                          24

<210> 390
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 390
Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile
 1               5


<210> 391
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 391
gcgagagatg gcagcagttg gtacgactac tctgactac                           39
```

<210> 392
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 392
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr
 1   5   10

<210> 393
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 393
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a   321

<210> 394
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 394
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ile Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 395
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 395
cagagtatta gtagctgg   18

<210> 396
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 396

Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 397
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 397
aaggcgtct 9

<210> 398
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 398
Lys Ala Ser
1

<210> 399
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 399
caacagtata ttagttattc tcggacg 27

<210> 400
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 400
Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg Thr
1 5

<210> 401
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 401
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 402
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 402
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20   25   30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
            100   105   110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 403
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 403
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a   321

<210> 404
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 404
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ile Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 405
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 405
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaaggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 406
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 406
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20   25   30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
            100   105   110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 407
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 407
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tattattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a   321

<210> 408
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 408
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 409
<211> 360
<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 409
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 410
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 410
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20   25   30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
            100   105   110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 411
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 411
ggattcacct tcagtactta taac 24

<210> 412
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 412
Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Asn
 1   5

<210> 413
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 413
attaggagta gtagtaatta cata 24

<210> 414
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 414
Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile
1 5

<210> 415
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 415
gcgagagatg gcagcagttg gtacgactac tctgactac 39

<210> 416
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 416
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr
1 5 10

<210> 417
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 417
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 418
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 418
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ile Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 419
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 419
cagagtatta gtagctgg 18

<210> 420
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 420
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 421
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 421
aaggcgtct 9

<210> 422
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 422
Lys Ala Ser
1

<210> 423
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 423
caacagtata ttagttattc tcggacg 27

<210> 424
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 424
Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg Thr
1 5

<210> 425
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 425
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 426
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 426
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20   25   30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
            100   105   110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 427
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 427
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a   321

<210> 428
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 428
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ile Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 429
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 429
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaaggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 430
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 430
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 431
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 431
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 432
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 432
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 433
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 433
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagag ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 434
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 434
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20   25   30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Ser Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
            100   105   110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 435
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 435
ggattcacct tcagtactta taac   24

<210> 436
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 436
Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Asn
 1   5

<210> 437
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 437
attaggagta gtagtaatta cata   24

<210> 438
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 438
Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile
 1   5

<210> 439
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 439
gcgagagatg gcagcagttg gtacgactac tctgactac   39

<210> 440
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 440
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr
 1   5   10

<210> 441
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 441
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acaggtacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240

gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 442
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 442
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ile Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 443
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 443
cagagtatta gtagctgg 18

<210> 444
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 444
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
1 5

<210> 445
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 445
aaggcgtct 9

<210> 446
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 446
Lys Ala Ser
1

<210> 447
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 447
caacagtata ttagttattc tcggacg 27

<210> 448
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 448
Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg Thr
1 5

<210> 449
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 449
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagag ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 450
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 450
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Ser Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 451
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 451
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acaggtacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 452
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 452
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Val Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ile Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 453
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 453
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 454
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 454
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 455
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 455
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321

<210> 456
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 456
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 457
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 457
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 458
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 458
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
20 25 30

Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 459
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 459
ggattcacct tcagtactta taac 24

<210> 460
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 460
Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Asn
1 5

<210> 461
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 461
attaggagta gtagtaatta cata 24

<210> 462
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 462
Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile
1 5

<210> 463
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 463
gcgagagatg gcagcagttg gtacgactac tctgactac 39

<210> 464
<211> 13

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 464
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr
 1   5   10

<210> 465
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 465
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a   321

<210> 466
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 466
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ile Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 467
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 467
cagagtatta gtagctgg   18

<210> 468
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 468
Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 1   5

<210> 469
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 469
aaggcgtct 9

<210> 470
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 470
Lys Ala Ser
1

<210> 471
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 471
caacagtata ttagttattc tcggacg 27

<210> 472
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 472
Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg Thr
1 5

<210> 473
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 473
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtacag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaattgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gactggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgatgac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 474
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 474

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20   25   30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
            100   105   110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 475
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 475
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca acagatacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagaaaatgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca tcatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a   321

<210> 476
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 476
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Asn Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Ile Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 477
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 477
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ctggtcaagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt acttataaca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcatcc attaggagta gtagtaatta catatactac 180
gcagactcag tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtgt attactgtgc gagagatggc 300
agcagttggt acgactactc tgactactgg ggccaaggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

<210> 478
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 478
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr
            20   25   30
Asn Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Ser Ile Arg Ser Ser Ser Asn Tyr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Asp Gly Ser Ser Trp Tyr Asp Tyr Ser Asp Tyr Trp Gly Gln
            100   105   110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 479
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 479
gacatccaga tgacccagtc tccttccacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gagtattagt agctggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gatgattttg caacttatta ctgccaacag tatattagtt attctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a   321

<210> 480
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 480
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Lys Ala Ser Ser Leu Glu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ile Ser Tyr Ser Arg
                85   90   95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105

<210> 481
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 481
gaggtgcaac tagtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag tctctggatt caccttcggt gactacgaca tgcactgggt ccgtcaagct 120
acaggaagag gtctggagtg ggtctcaggt attgctcctg ctggtgacac atcctataca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagagaatg ccaagaactc cttgcatctt 240
caaatgaaca gcctgacaac cggggacacg gctatatatt attgtgctag agaggatata 300
gcagtgcctg gttttgatta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 482
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 482
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ala Pro Ala Gly Asp Thr Ser Tyr Thr Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu His Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Thr Thr Gly Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Glu Asp Ile Ala Val Pro Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 483
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 483
ggattcacct tcggtgacta cgac 24

<210> 484
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 484
Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr Asp
1 5

<210> 485
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 485
attgctcctg ctggtgacac a 21

<210> 486
<211> 7
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 486
Ile Ala Pro Ala Gly Asp Thr
1 5

<210> 487
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 487
gctagagagg atatagcagt gcctggtttt gattac 36

<210> 488
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 488
Ala Arg Glu Asp Ile Ala Val Pro Gly Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 489
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 489
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgaggcacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccagactcct catctatggt gcatccacga gggccactgg cttcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataagt ggcctccgtt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggattt caaa 324

<210> 490
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 490
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Gly Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Phe Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Lys Trp Pro Pro
85 90 95
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Phe Lys
100 105

<210> 491
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 491
cagagtgtta gcagcaac 18

<210> 492
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 492
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 493
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 493
ggtgcatcc 9

<210> 494
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 494
Gly Ala Ser
1

<210> 495
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 495
cagcagtata ataagtggcc tccgttcact 30

<210> 496
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 496
Gln Gln Tyr Asn Lys Trp Pro Pro Phe Thr
1 5 10

<210> 497
<211> 354
<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 497
gaggtgcaac tagtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgtag tctctggatt caccttcggt gactacgaca tgcactgggt ccgtcaagct 120
acaggaagag gtctggagtg ggtctcaggt attgctcctg ctggtgacac atcctataca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagagaatg ccaagaactc cttgcatctt 240
caaatgaaca gcctgacaac cggggacacg gctatatatt attgtgctag agaggatata 300
gcagtgcctg gttttgatta ctggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 498
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 498
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
            20   25   30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Arg Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Gly Ile Ala Pro Ala Gly Asp Thr Ser Tyr Thr Gly Ser Val Lys
    50   55   60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu His Leu
65   70   75   80
Gln Met Asn Ser Leu Thr Thr Gly Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys Ala
                85   90   95
Arg Glu Asp Ile Ala Val Pro Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
            100   105   110
Leu Val Thr Val Ser Ser
        115

<210> 499
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 499
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga acgaggcacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccagactcct catctatggt gcatccacga gggccactgg cttcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataagt ggcctccgtt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 500
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 500
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Gly Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Phe Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65   70   75   80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Lys Trp Pro Pro
85 90 95
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 501
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 501
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcggt gactacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attgctcctg ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgctag agaggatata 300
gcagtgcctg gttttgatta ctggggccaa ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354

<210> 502
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 502
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ala Pro Ala Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Glu Asp Ile Ala Val Pro Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 503
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 503
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaacttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataagt ggcctccgtt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 504
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 504
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly

```
 1               5                  10                  15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Lys Trp Pro Pro
                85                  90                  95
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
            100                 105


<210> 505
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 505
caaattctgc tggtgcaatc tggacctgag gtgaaggagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggtc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggtca cacaaactat 180
gcacatgaag tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagagggggt 300
gtagtcgtgc cagttgctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca                                                378

<210> 506
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 506
Gln Ile Leu Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Glu Pro Gly Ala
 1               5                  10                  15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
            20                  25                  30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35                  40                  45
Gly Trp Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr Asn Tyr Ala His Glu Val
    50                  55                  60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65                  70                  75                  80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
                85                  90                  95
Ala Arg Gly Gly Val Val Val Pro Val Ala Pro His Phe Tyr Asn Gly
            100                 105                 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115                 120                 125


<210> 507
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 507
ggttacacct ttaccaacta cgct                                          24

<210> 508
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
```

<220>
<223> Sintética

<400> 508
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Ala
 1   5

<210> 509
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 509
gtcagcgctt acaatggtca caca   24

<210> 510
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 510
Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr
 1   5

<210> 511
<211> 57
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 511
gcgagagggg gtgtagtcgt gccagttgct ccccacttct acaacggtat ggacgtc   57

<210> 512
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 512
Ala Arg Gly Gly Val Val Val Pro Val Ala Pro His Phe Tyr Asn Gly
 1   5   10   15
Met Asp Val

<210> 513
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 513
gatattgtga tgactcagtt tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctaaaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtc tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
tggacgttag gccaagggac caaggtggaa atcaaa   336

<210> 514

<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 514
Asp Ile Val Met Thr Gln Phe Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ile
            20   25   30
Asn Glu Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Lys Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85   90   95
Leu Gln Thr Pro Trp Thr Leu Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 515
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 515
cagagcctcc tgcatattaa tgaatacaac tat 33

<210> 516
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 516
Gln Ser Leu Leu His Ile Asn Glu Tyr Asn Tyr
 1   5   10

<210> 517
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 517
ttgggtttt 9

<210> 518
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 518
Leu Gly Phe
 1

<210> 519
<211> 27
<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 519
atgcaagctc ttcaaactcc gtggacg 27

<210> 520
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 520
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 521
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 521
caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaaggagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggtc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggtca cacaaactat 180
gcacatgaag tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagaggggat 300
gtagtcgtgc cagttgctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 522
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 522
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Glu Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr Asn Tyr Ala His Glu Val
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Gly Val Val Val Pro Val Ala Pro His Phe Tyr Asn Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 523
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 523
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60

atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctaaaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtc tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
tggacgttag gccaagggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 524
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 524

Asp	Ile	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Pro	Gly
1				5				10					15		
Glu	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Leu	His	Ile
			20					25					30		
Asn	Glu	Tyr	Asn	Tyr	Leu	Asp	Trp	Tyr	Leu	Lys	Lys	Pro	Gly	Gln	Ser
		35					40					45			
Pro	Gln	Leu	Leu	Ile	Tyr	Leu	Gly	Phe	Asn	Arg	Ala	Ser	Gly	Val	Pro
	50					55					60				
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
65					70					75					80
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	Ala
			85					90					95		
Leu	Gln	Thr	Pro	Trp	Thr	Leu	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys
		100					105					110			

<210> 525
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 525
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta caccttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggtca cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggggt 300
gtagtcgtgc cagttgctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg gcaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 526
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 526

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala
1				5				10					15		
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr
			20					25					30		
Ala	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Val	Ser	Ala	Tyr	Asn	Gly	His	Thr	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Leu
	50					55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
			85					90					95		
Ala	Arg	Gly	Gly	Val	Val	Val	Pro	Val	Ala	Pro	His	Phe	Tyr	Asn	Gly
		100					105					110			
Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser		
	115					120					125				

<210> 527
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 527
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
tggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 528
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 528
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ile
            20   25   30
Asn Glu Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85   90   95
Leu Gln Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 529
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 529
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagca 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactataca 180
ggctccgtga tgggccgatt caccatctcc agagacgctg ccaaaaactc cttctatctt 240
gaaatgaaca gcctgagagt cggggacacg gctgtatatt actgtgcaag agagggaata 300
agaacaccct atgattattg gggccaggga gccctgggtca ccgtctcctc a 351

<210> 530
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 530
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr
            20   25   30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Ala Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr Tyr Tyr Thr Gly Ser Val Met
    50   55   60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ala Ala Lys Asn Ser Phe Tyr Leu

65 70 75 80
Glu Met Asn Ser Leu Arg Val Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Glu Gly Ile Arg Thr Pro Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ala Arg
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 531
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 531
ggattcaccc taagtagcta cgac 24

<210> 532
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 532
Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr Asp
1 5

<210> 533
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 533
attggcagta ctggtgacac a 21

<210> 534
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 534
Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr
1 5

<210> 535
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 535
gcaagagagg gaataagaac accctatgat tat 33

<210> 536
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 536
Ala Arg Glu Gly Ile Arg Thr Pro Tyr Asp Tyr
 1   5   10

<210> 537
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 537
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaatgtag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa   324

<210> 538
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 538
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
            20   25   30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
                85   90   95
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
            100   105

<210> 539
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 539
cagagtgtta gcagcaat   18

<210> 540
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 540
Gln Ser Val Ser Ser Asn
 1   5

<210> 541
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 541
ggtgcatcc 9

<210> 542
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 542
Gly Ala Ser
1

<210> 543
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 543
cagcagtata ataattggcc tccattcact 30

<210> 544
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 544
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Phe Thr
1 5 10

<210> 545
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 545
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctatgaca tgcactgggt ccgccaagca 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggtagta ctggtgacac atactataca 180
ggctccgtga tgggccgatt caccatctcc agagacgctg ccaaaaactc cttctatctt 240
gaaatgaaca gcctgagagt cggggacacg gctgtatatt actgtgcaag agagggaata 300
agaacaccct atgattattg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 546
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 546
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr Tyr Tyr Thr Gly Ser Val Met
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ala Ala Lys Asn Ser Phe Tyr Leu
65 70 75 80
Glu Met Asn Ser Leu Arg Val Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Glu Gly Ile Arg Thr Pro Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 547
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 547
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaatgtag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 548
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 548
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
85 90 95
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 549
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 549
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggaata 300
agaacaccct atgattattg gggccaagga accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 550
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 550
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr
            20   25   30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Ala Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
    50   55   60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65   70   75   80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
                85   90   95
Arg Glu Gly Ile Arg Thr Pro Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
            100   105   110
Val Thr Val Ser Ser
        115

<210> 551
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 551
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaatttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa   324

<210> 552
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 552
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
                85   90   95
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
            100   105

<210> 553
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 553
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagca 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactataca 180
ggctccgtga tgggccgatt caccatctcc agagacgctg ccaaaaactc cttctatctt 240

gaaatgaaca gcctgagagt cggggacacg gctgtatatt actgtgcaag agagggaata 300
agaacaccct atgattattg gggccaggga gcccgggtca ccgtctcctc a 351

<210> 554
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 554
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr Tyr Tyr Thr Gly Ser Val Met
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ala Ala Lys Asn Ser Phe Tyr Leu
65 70 75 80
Glu Met Asn Ser Leu Arg Val Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Glu Gly Ile Arg Thr Pro Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ala Arg
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 555
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 555
ggattcaccc taagtagcta cgac 24

<210> 556
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 556
Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr Asp
1 5

<210> 557
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 557
attggcagta ctggtgacac a 21

<210> 558
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 558
Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr

<210> 559
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 559
gcaagagagg gaataagaac accctatgat tat 33

<210> 560
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 560
Ala Arg Glu Gly Ile Arg Thr Pro Tyr Asp Tyr
1 5 10

<210> 561
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 561
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaatgtag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 562
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 562
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
85 90 95
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 563
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 563
cagagtgtta gcagcaat 18

<210> 564
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 564
Gln Ser Val Ser Ser Asn
1 5

<210> 565
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 565
ggtgcatcc 9

<210> 566
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 566
Gly Ala Ser
1

<210> 567
<211> 30
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 567
cagcagtata ataattggcc tccattcact 30

<210> 568
<211> 10
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 568
Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro Phe Thr
1 5 10

<210> 569
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 569
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagca 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactataca 180
ggctccgtga tgggccgatt caccatctcc agagacgctg ccaaaaactc cttctatctt 240
gaaatgaaca gcctgagagt cggggacacg gctgtatatt actgtgcaag agagggaata 300
agaacaccct atgattattg gggccaggga accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 570
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 570
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr Tyr Tyr Thr Gly Ser Val Met
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ala Ala Lys Asn Ser Phe Tyr Leu
65 70 75 80
Glu Met Asn Ser Leu Arg Val Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Glu Gly Ile Arg Thr Pro Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 571
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 571
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaatgtag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 572
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 572
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
85 90 95
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 573

<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 573
gaggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccctaagt agctacgaca tgcactgggt ccgccaagct 120
acaggaaaag gtctggagtg ggtctcagct attggcagta ctggtgacac atactatcca 180
ggctccgtga agggccgatt caccatctcc agagaaaatg ccaagaactc cttgtatctt 240
caaatgaaca gcctgagagc cggggacacg gctgtgtatt actgtgcaag agagggaata 300
agaacaccct atgattattg gggccaagga accctggtca ccgtctcctc a 351

<210> 574
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 574
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Ser Ser Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Thr Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Gly Ser Thr Gly Asp Thr Tyr Tyr Pro Gly Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Glu Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95
Arg Glu Gly Ile Arg Thr Pro Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 575
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 575
gaaatagtga tgacgcagtc tccagccacc ctgtctgtgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc agcaatttag cctggtacca gcagaaacct 120
ggccaggctc ccaggctcct catctatggt gcatccacca gggccactgg tatcccagcc 180
aggttcagtg gcagtgggtc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag cctgcagtct 240
gaagattttg cagtttatta ctgtcagcag tataataatt ggcctccatt cactttcggc 300
cctgggacca aagtggatat caaa 324

<210> 576
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 576
Glu Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Val Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Asn
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Asn Trp Pro Pro
85 90 95
Phe Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 577
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 577
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attaattgga acagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagca ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagaggtg 300
actacgggat actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca 363

<210> 578
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 578
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
20 25 30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Asn Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys His Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Lys Glu Val Thr Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 579
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 579
ggattcacct ttgatgatta tgcc 24

<210> 580
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 580
Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Ala
1 5

<210> 581
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 581
attaattgga acagtggtag cata 24

<210> 582
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 582
Ile Asn Trp Asn Ser Gly Ser Ile
1 5

<210> 583
<211> 42
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 583
gtaaaagagg tgactacggg atactactac ggtatggacg tc 42

<210> 584
<211> 14
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 584
Val Lys Glu Val Thr Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val
1 5 10

<210> 585
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 585
gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gaaaaaacca 120
gggaaagccc ctaacctcct gatctatgat gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca cactcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatattt acccattcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 586
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 586
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

```
 1               5                  10                  15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
            20                  25                  30
Leu Ala Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
        35                  40                  45
Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50                  55                  60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Leu Ser Ser Leu Gln Pro
65                  70                  75                  80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ile Tyr Pro Phe
                85                  90                  95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
            100                 105
```

<210> 587
<211> 18
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 587
cagggcatta gcagttat 18

<210> 588
<211> 6
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 588
Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
 1   5

<210> 589
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 589
gatgcatcc 9

<210> 590
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 590
Asp Ala Ser
 1

<210> 591
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 591
caacagctta atatttaccc attcact 27

<210> 592

<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 592
Gln Gln Leu Asn Ile Tyr Pro Phe Thr
 1   5

<210> 593
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 593
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attaattgga acagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagca ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag acctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagaggtg 300
actacgggat actactacgg tatggacgtc tggggccaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca   363

<210> 594
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 594
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
            20   25   30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Gly Ile Asn Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys His Ser Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Val Lys Glu Val Thr Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
            100   105   110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 595
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 595
gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgct gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gaaaaaacca 120
gggaaagccc ctaacctcct gatctatgat gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca cactcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatattt acccattcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa a   321

<210> 596
<211> 107
<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 596
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1   5   10   15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Trp Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
            20   25   30
Leu Ala Trp Tyr Gln Lys Lys Pro Gly Lys Ala Pro Asn Leu Leu Ile
        35   40   45
Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
    50   55   60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Leu Ser Ser Leu Gln Pro
65   70   75   80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ile Tyr Pro Phe
                85   90   95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
            100   105

<210> 597
<211> 363
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 597
gaagtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggcaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacctttgat gattatgcca tgcactgggt ccggcaagct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcaggt attaattgga acagtggtag cataggctat 180
gcggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agctgaggac acggccttgt attactgtgt aaaagaggtg 300
actacgggat actactacgg tatggacgtc tggggcaag ggaccacggt caccgtctcc 360
tca   363

<210> 598
<211> 121
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 598
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
            20   25   30
Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35   40   45
Ser Gly Ile Asn Trp Asn Ser Gly Ser Ile Gly Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65   70   75   80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Val Lys Glu Val Thr Thr Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly
            100   105   110
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120

<210> 599
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 599

gacatccagt tgacccagtc tccatccttc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggccagtca gggcattagc agttatttag cctggtatca gcaaaaacca 120
gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtcaacag cttaatattt acccattcac tttcggccct 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

<210> 600
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 600
Asp Ile Gln Leu Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Leu Asn Ile Tyr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Pro Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105

<210> 601
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 601
gaggtgcagt tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctatgcca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggattg ggtctcaggt atcagtggta atggtggtag cacctactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca tttccaagaa cacgctgtat 240
gtgcaaatgc acagcctgag agtcgaggac acggccgttt actactgtgc gaaagcccgt 300
tattacgatt tttgggggggg gaatttcgat ctctggggcc gtggcaccca ggtcactgtc 360
tcctca 366

<210> 602
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 602
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Gly Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Val Gln Met His Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ala Arg Tyr Tyr Asp Phe Trp Gly Gly Asn Phe Asp Leu Trp
100 105 110
Gly Arg Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 603
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 603
ggattcacgt ttagtagcta tgcc 24

<210> 604
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 604
Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
1 5

<210> 605
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 605
atcagtggta atggtggtag cacc 24

<210> 606
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 606
Ile Ser Gly Asn Gly Gly Ser Thr
1 5

<210> 607
<211> 45
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 607
gcgaaagccc gttattacga tttttggggg gggaatttcg atctc 45

<210> 608
<211> 15
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 608
Ala Lys Ala Arg Tyr Tyr Asp Phe Trp Gly Gly Asn Phe Asp Leu
1 5 10 15

<210> 609
<211> 324

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 609
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc atcaggtact tagcctggta tcagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtgtcagtgt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcac tagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtcta ttactgtcag caatatggta gttcaccgct cactttcggc 300
ggagggacca aggtggagat caaa 324

<210> 610
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 610
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Arg
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Val Ser Val Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 611
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 611
cagagtgtta gcatcaggta c 21

<210> 612
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 612
Gln Ser Val Ser Ile Arg Tyr
1 5

<210> 613
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 613
ggtgcatcc 9

<210> 614

<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 614
Gly Ala Ser
 1

<210> 615
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 615
cagcaatatg gtagttcacc gctcact 27

<210> 616
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 616
Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Leu Thr
 1   5

<210> 617
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 617
gaggtgcagt tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctatgcca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggattg ggtctcaggt atcagtggta atggtggtag cacctactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca tttccaagaa cacgctgtat 240
gtgcaaatgc acagcctgag agtcgaggac acggccgttt actactgtgc gaaagcccgt 300
tattacgatt tttgggggggg gaatttcgat ctctggggcc gtggcaccct ggtcactgtc 360
tcctca 366

<210> 618
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 618
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
            20   25   30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Asp Trp Val
        35   40   45
Ser Gly Ile Ser Gly Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
    50   55   60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ile Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65   70   75   80
Val Gln Met His Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Lys Ala Arg Tyr Tyr Asp Phe Trp Gly Gly Asn Phe Asp Leu Trp

100 105 110
Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 619
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 619
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc atcaggtact tagcctggta tcagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtgtcagtgt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcac tagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtcta ttactgtcag caatatggta gttcaccgct cactttcggc 300
ggagggacca aggtggagat caaa 324

<210> 620
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 620
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Arg
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Val Ser Val Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Thr Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 621
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 621
gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt cacgtttagt agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtctcagct atcagtggta atggtggtag cacctactac 180
gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat attactgtgc gaaagcccgt 300
tattacgatt tttgggggggg gaatttcgat ctctggggcc gtggcaccct ggtcactgtc 360
tcctca 366

<210> 622
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 622
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30
Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Asn Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Ala Arg Tyr Tyr Asp Phe Trp Gly Gly Asn Phe Asp Leu Trp
100 105 110
Gly Arg Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 623
<211> 324
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 623
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttagc atcaggtact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag caatatggta gttcaccgct cactttcggc 300
ggagggacca aggtggagat caaa 324

<210> 624
<211> 108
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 624
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ile Arg
20 25 30
Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro
85 90 95
Leu Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 625
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 625
caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct ttattattcc tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 626
<211> 127

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 626
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
            20   25   30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Asp Ala Gln Lys Phe
    50   55   60
Gln Asp Arg Val Ala Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Tyr Tyr Ser Tyr Tyr
            100   105   110
Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120   125

<210> 627
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 627
ggttacacct ttaccaccta tggt   24

<210> 628
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 628
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly
 1   5

<210> 629
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 629
atcagcggtt acaatggtaa aaca   24

<210> 630
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 630
Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr
 1   5

<210> 631
<211> 60

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 631
tcgagagatc gtttagtagt accacctgcc ctttattatt cctactacgt tatggacgtc 60

<210> 632
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 632
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Tyr Tyr Ser Tyr Tyr
 1   5   10   15
Val Met Asp Val
            20

<210> 633
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 633
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa   336

<210> 634
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 634
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1   5   10   15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
            20   25   30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
                85   90   95
Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 635
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 635

caaagcctcg tatacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 636
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 636
Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 637
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 637
aaggtttct 9

<210> 638
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 638
Lys Val Ser
1

<210> 639
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 639
atgcaaggta cacactggcc gtacact 27

<210> 640
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 640
Met Gln Gly Thr His Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 641
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 641
caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180

gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct ttattattcc tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 642
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 642

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Pro	Glu	Val	Lys	Asn	Pro	Gly	Ala
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Thr	Tyr
			20					25					30		
Gly	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Trp	Ile	Ser	Gly	Tyr	Asn	Gly	Lys	Thr	Asn	Asp	Ala	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Gln	Asp	Arg	Val	Ala	Met	Thr	Thr	Asp	Thr	Ser	Thr	Ser	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Arg	Ser	Leu	Arg	Ser	Asp	Asp	Thr	Ala	Ile	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ser	Arg	Asp	Arg	Leu	Val	Val	Pro	Pro	Ala	Leu	Tyr	Tyr	Ser	Tyr	Tyr
			100					105					110		
Val	Met	Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	
		115					120					125			

<210> 643
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 643
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 644
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 644

Asp	Val	Val	Met	Thr	Gln	Ser	Pro	Leu	Ser	Leu	Pro	Val	Thr	Leu	Gly
1				5					10					15	
Gln	Pro	Ala	Ser	Ile	Ser	Cys	Arg	Ser	Ser	Gln	Ser	Leu	Val	Tyr	Ser
			20					25					30		
Asp	Gly	Asn	Thr	Tyr	Leu	Asn	Trp	Phe	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ser
		35					40					45			
Pro	Arg	Arg	Leu	Ile	Tyr	Lys	Val	Ser	Asn	Arg	Asp	Ser	Gly	Val	Pro
	50					55					60				
Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Lys	Ile
65					70					75					80
Ser	Arg	Val	Glu	Ala	Glu	Asp	Val	Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Met	Gln	Gly
				85					90					95	
Thr	His	Trp	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys
			100					105					110		

<210> 645
<211> 381

<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 645
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct ttattattcc tactacgtta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 646
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 646
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Tyr Tyr Ser Tyr Tyr
100 105 110
Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 647
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 647
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 648
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 648
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95
Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 649
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 649
caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct taattattac tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 650
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 650
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Asp Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Asp Arg Val Ala Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110
Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 651
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 651
ggttacacct ttaccaccta tggt 24

<210> 652
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 652
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly
1 5

<210> 653
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 653
atcagcggtt acaatggtaa aaca 24

<210> 654
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 654
Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr
1 5

<210> 655
<211> 60
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 655
tcgagagatc gtttagtagt accacctgcc cttaattatt actactacgt tatggacgtc 60

<210> 656
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 656
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15
Val Met Asp Val
20

<210> 657
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 657
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 658
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 658
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1   5   10   15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
            20   25   30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
                85   90   95
Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 659
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 659
caaagcctcg tatacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 660
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 660
Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
 1   5   10

<210> 661
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 661
aaggtttct 9

<210> 662
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 662
Lys Val Ser
 1

<210> 663
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 663

atgcaaggta cacactggcc gtacact 27

<210> 664
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 664
Met Gln Gly Thr His Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 665
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 665
caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct taattattac tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 666
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 666
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Asp Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Asp Arg Val Ala Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110
Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 667
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 667
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 668
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 668
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1   5   10   15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
            20   25   30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
                85   90   95
Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 669
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 669
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct taattattac tactacgtta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a   381

<210> 670
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 670
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
            20   25   30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
    50   55   60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Asn Tyr Tyr Tyr Tyr
            100   105   110
Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120   125

<210> 671
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 671
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 672
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 672
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95
Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 673
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 673
caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct ttattattac tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 674
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 674
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Asp Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Asp Arg Val Ala Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110

Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 675
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 675
ggttacacct ttaccaccta tggt 24

<210> 676
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 676
Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr Gly
1 5

<210> 677
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 677
atcagcggtt acaatggtaa aaca 24

<210> 678
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 678
Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr
1 5

<210> 679
<211> 60
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 679
tcgagagatc gtttagtagt accacctgcc ctttattatt actactacgt tatggacgtc 60

<210> 680
<211> 20
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 680
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
1 5 10 15

Val Met Asp Val
20

<210> 681
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 681
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca agcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 682
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 682
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95
Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 683
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 683
caaagcctcg tatacagtga tggaaacacc tac 33

<210> 684
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 684
Gln Ser Leu Val Tyr Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
1 5 10

<210> 685
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 685
aaggtttct 9

<210> 686
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 686
Lys Val Ser
1

<210> 687
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 687
atgcaaggta cacactggcc gtacact 27

<210> 688
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 688
Met Gln Gly Thr His Trp Pro Tyr Thr
1 5

<210> 689
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 689
caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaagaacc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagttgggt acgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaacgat 180
gcacagaagt tccaggacag agtcgccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccattt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct ttattattac tactacgtta tggacgtctg gggccaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 690
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 690
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Asn Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
20 25 30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Asp Ala Gln Lys Phe

50 55 60
Gln Asp Arg Val Ala Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Ile Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
100 105 110
Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 691
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 691
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggtca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa 336

<210> 692
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 692
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
1 5 10 15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
20 25 30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
85 90 95
Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 693
<211> 381
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 693
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc acctatggta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcagcggtt acaatggtaa aacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgttc gagagatcgt 300
ttagtagtac cacctgccct ttattattac tactacgtta tggacgtctg ggggcaaggg 360
accacggtca ccgtctcctc a 381

<210> 694
<211> 127
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 694
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
 1   5   10   15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Thr Tyr
            20   25   30
Gly Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
        35   40   45
Gly Trp Ile Ser Gly Tyr Asn Gly Lys Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
    50   55   60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65   70   75   80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ser Arg Asp Arg Leu Val Val Pro Pro Ala Leu Tyr Tyr Tyr Tyr Tyr
            100   105   110
Val Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120   125

<210> 695
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 695
gatgttgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccttggaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca aagcctcgta tacagtgatg gaaacaccta cttgaattgg 120
tttcagcaga ggccaggcca atctccaagg cgcctaattt ataaggtttc taaccgggac 180
tctggggtcc cagacagatt cagcggcagt gggtcaggca ctgatttcac actgaaaatc 240
agcagggtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaaggtac acactggccg 300
tacacttttg gccaggggac caagctggag atcaaa   336

<210> 696
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 696
Asp Val Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Leu Gly
 1   5   10   15
Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val Tyr Ser
            20   25   30
Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Asn Trp Phe Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Arg Arg Leu Ile Tyr Lys Val Ser Asn Arg Asp Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Gly
                85   90   95
Thr His Trp Pro Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 697
<211> 384
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 697
caggtgcacc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg gatttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactat 180
gtggactctg tggagggccg attcatcatt tccagggaca acgccaagaa ctcattgtat 240

ctacatatga acagcctcag agccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtcgc ctca 384

<210> 698
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 698
Gln Val His Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp His
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Asn Asp Gly Gly Thr Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
50 55 60
Glu Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gln Gly Tyr Ile Gly Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser
100 105 110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ala Ser
115 120 125

<210> 699
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 699
ggattcacct tcagtgacca ctac 24

<210> 700
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 700
Gly Phe Thr Phe Ser Asp His Tyr
1 5

<210> 701
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 701
attagtaatg atggtggtac caaa 24

<210> 702
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 702

Ile Ser Asn Asp Gly Gly Thr Lys
1 5

<210> 703
<211> 63
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 703
gcgagagatc agggatatat tggctacgac tcgtattatt actattccta cggtatggac 60
gtc 63

<210> 704
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 704
Ala Arg Asp Gln Gly Tyr Ile Gly Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser
1 5 10 15
Tyr Gly Met Asp Val
20

<210> 705
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 705
aaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgcctttgt ttccagggga aagagccacc 60
ctctcctgta gggccagtca gagtgttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
tctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggacc gacttcactc tcaccatcag cggactggag 240
cctgaagatt ttgaagtgta ttattgtcaa gtatatggta actcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa g 321

<210> 706
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 706
Lys Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Pro Leu Phe Pro Gly
1 5 10 15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Asn Lys
20 25 30
Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Glu Val Tyr Tyr Cys Gln Val Tyr Gly Asn Ser Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 707
<211> 21
<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 707
cagagtgtta acaacaaatt c 21

<210> 708
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 708
Gln Ser Val Asn Asn Lys Phe
1 5

<210> 709
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 709
ggtgcatcc 9

<210> 710
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 710
Gly Ala Ser
1

<210> 711
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 711
caagtatatg gtaactcact cact 24

<210> 712
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 712
Gln Val Tyr Gly Asn Ser Leu Thr
1 5

<210> 713
<211> 384
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 713
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg gatttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactat 180
gtggactctg tggagggccg attcatcatt tccagggaca acgccaagaa ctcattgtat 240
ctacatatga acagcctcag agccgacgac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctggggccaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 714
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 714
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
 1   5   10   15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp His
            20   25   30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
        35   40   45
Ser Tyr Ile Ser Asn Asp Gly Gly Thr Lys Tyr Tyr Val Asp Ser Val
    50   55   60
Glu Gly Arg Phe Ile Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65   70   75   80
Leu His Met Asn Ser Leu Arg Ala Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
                85   90   95
Ala Arg Asp Gln Gly Tyr Ile Gly Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser
            100   105   110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
        115   120   125

<210> 715
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 715
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgcctttgt ttccagggga aagagccacc 60
ctctcctgta gggccagtca gagtgttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
tctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggacc gacttcactc tcaccatcag cggactggag 240
cctgaagatt ttgaagtgta ttattgtcaa gtatatggta actcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 716
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 716
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Pro Leu Phe Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Asn Lys
            20   25   30
Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
        35   40   45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
    50   55   60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Leu Glu
65   70   75   80
Pro Glu Asp Phe Glu Val Tyr Tyr Cys Gln Val Tyr Gly Asn Ser Leu
                85   90   95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 717
<211> 384
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 717
caggtgcagc tggtggagtc tgggggaggc ttggtcaagc ctggagggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cctctggatt caccttcagt gaccactaca tgagctggat ccgccaggct 120
ccagggaagg ggctggagtg ggtttcatac attagtaatg atggtggtac caaatactac 180
gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagggaca acgccaagaa ctcactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtgt attactgtgc gagagatcag 300
ggatatattg gctacgactc gtattattac tattcctacg gtatggacgt ctgggggcaa 360
gggaccacgg tcaccgtctc ctca 384

<210> 718
<211> 128
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 718
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp His
20 25 30
Tyr Met Ser Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Asn Asp Gly Gly Thr Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gln Gly Tyr Ile Gly Tyr Asp Ser Tyr Tyr Tyr Tyr Ser
100 105 110
Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 719
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 719
gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gagtgttaac aacaaattct tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcaa gtatatggta actcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 720
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 720
Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Asn Asn Lys
20 25 30
Phe Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu
35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser
50 55 60
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu
65 70 75 80
Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Val Tyr Gly Asn Ser Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 721
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 721
caaattctgc tggtgcaatc tggacctgag gtgaaggagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggtc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggtca cacaaactat 180
gcacatgaag tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagagggggt 300
gtagtcgtgc cagttgctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 722
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 722
Gln Ile Leu Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Glu Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr Asn Tyr Ala His Glu Val
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Gly Val Val Val Pro Val Ala Pro His Phe Tyr Asn Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 723
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 723
ggttacacct ttaccaacta cgct 24

<210> 724
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintética

<400> 724
Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Ala
 1   5

<210> 725
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 725
gtcagcgctt acaatggtca caca   24

<210> 726
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 726
Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr
 1   5

<210> 727
<211> 57
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 727
gcgagagggg gtgtagtcgt gccagttgct ccccacttct acaacggtat ggacgtc   57

<210> 728
<211> 19
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 728
Ala Arg Gly Gly Val Val Val Pro Val Ala Pro His Phe Tyr Asn Gly
 1   5   10   15
Met Asp Val

<210> 729
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 729
gatattgtga tgactcagtt tccactctcc ctgccctgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctaaaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtc tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
tggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaa   336

<210> 730
<211> 112

<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 730
Asp Ile Val Met Thr Gln Phe Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ile
            20   25   30
Asn Glu Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Lys Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85   90   95
Leu Gln Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 731
<211> 33
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 731
cagagcctcc tgcatattaa tgaatacaac tat 33

<210> 732
<211> 11
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 732
Gln Ser Leu Leu His Ile Asn Glu Tyr Asn Tyr
 1   5   10

<210> 733
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 733
ttgggtttt 9

<210> 734
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 734
Leu Gly Phe
 1

<210> 735
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 735
atgcaagctc ttcaaactcc gtggacg 27

<210> 736
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 736
Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Trp Thr
1 5

<210> 737
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 737
caggttcagc tggtgcagtc tggacctgag gtgaaggagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta caccttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggtc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggtca cacaaactat 180
gcacatgaag tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgac cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccatgt attactgtgc gagaggggt 300
gtagtcgtgc cagttgctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg ccaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 738
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 738
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Pro Glu Val Lys Glu Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr Asn Tyr Ala His Glu Val
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Thr Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Met Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Gly Val Val Val Pro Val Ala Pro His Phe Tyr Asn Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 739
<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 739
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120

tacctaaaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttt taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtc tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
tggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 740
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 740
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
1 5 10 15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ile
20 25 30
Asn Glu Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Lys Lys Pro Gly Gln Ser
35 40 45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Phe Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65 70 75 80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95
Leu Gln Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 741
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 741
caggttcagc tggtgcagtc tggagctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg cttctggtta cacctttacc aactacgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg gtcagcgctt acaatggtca cacaaactat 180
gcacagaagc tccagggcag agtcaccatg accacagaca catccacgag cacagcctac 240
atggagctga ggagcctgag atctgacgac acggccgtgt attactgtgc gagaggggtt 300
gtagtcgtgc cagttgctcc ccacttctac aacggtatgg acgtctgggg gcaagggacc 360
acggtcaccg tctcctca 378

<210> 742
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 742
Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Ala Ile Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Val Ser Ala Tyr Asn Gly His Thr Asn Tyr Ala Gln Lys Leu
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Arg Ser Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Gly Gly Val Val Val Pro Val Ala Pro His Phe Tyr Asn Gly
100 105 110
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 743

<211> 336
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 743
gatattgtga tgactcagtc tccactctcc ctgcccgtca cccctggaga gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcctg catattaatg aatacaacta tttggattgg 120
tacctgcaga agccagggca gtctccacag ctcctgatct atttgggttc taatcgggcc 180
tccggggtcc ctgacaggtt cagtggcagt ggatcaggca cagattttac actgaaaatc 240
agcagagtgg aggctgagga tgttggggtt tattactgca tgcaagctct tcaaactccg 300
tggacgttcg gccaagggac caaggtggaa atcaaa 336

<210> 744
<211> 112
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 744
Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Leu Ser Leu Pro Val Thr Pro Gly
 1   5   10   15
Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Ile
            20   25   30
Asn Glu Tyr Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser
        35   40   45
Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
    50   55   60
Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Lys Ile
65   70   75   80
Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
                85   90   95
Leu Gln Thr Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100   105   110

<210> 745
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<221> VARIANTE
<222> (1)...(8)
<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 745
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1   5

<210> 746
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<221> VARIANTE
<222> (1)...(8)
<223> Xaa - Cualquier aminoácido

<400> 746
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1   5

<210> 747

<211> 16
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<221> VARIANTE
<222> (1)...(16)
<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 747
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1   5   10   15

<210> 748
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<221> VARIANTE
<222> (1)...(12)
<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 748
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1   5   10

<210> 749
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<221> VARIANTE
<222> (1)...(3)
<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 749
Xaa Xaa Xaa
 1

<210> 750
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<221> VARIANTE
<222> (1)...(9)
<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 750
Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa
 1   5

<210> 751
<211> 330
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 751
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1   5   10   15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20   25   30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35   40   45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50   55   60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65   70   75   80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85   90   95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
            100   105   110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
        115   120   125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
    130   135   140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145   150   155   160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
                165   170   175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
            180   185   190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
        195   200   205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
    210   215   220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
225   230   235   240
Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
                245   250   255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
            260   265   270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
        275   280   285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
    290   295   300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305   310   315   320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
                325   330

<210> 752
<211> 327
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 752
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
 1   5   10   15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
            20   25   30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
        35   40   45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
    50   55   60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65   70   75   80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
                85   90   95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Ser Cys Pro Ala Pro
            100   105   110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
        115   120   125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
    130   135   140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145   150   155   160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe

165 170 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 753
<211> 327
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintética

<400> 753
Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Cys Ser Arg
1 5 10 15
Ser Thr Ser Glu Ser Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Lys Thr
65 70 75 80
Tyr Thr Cys Asn Val Asp His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Arg Val Glu Ser Lys Tyr Gly Pro Pro Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
100 105 110
Glu Phe Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
115 120 125
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
130 135 140
Asp Val Ser Gln Glu Asp Pro Glu Val Gln Phe Asn Trp Tyr Val Asp
145 150 155 160
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Phe
165 170 175
Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
180 185 190
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Gly Leu
195 200 205
Pro Ser Ser Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
210 215 220
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Gln Glu Glu Met Thr Lys
225 230 235 240
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
245 250 255
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
260 265 270
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
275 280 285
Arg Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Glu Gly Asn Val Phe Ser
290 295 300
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
305 310 315 320
Leu Ser Leu Ser Leu Gly Lys
325

<210> 754
<211> 2076
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 754
atgggcaccg tcagctccag gcggtcctgg tggccgctgc cactgctgct gctgctgctg 60
ctgctcctgg gtcccgcggg cgcccgtgcg caggaggacg aggacggcga ctacgaggag 120
ctggtgctag ccttgcgttc cgaggaggac ggcctggccg aagcacccga gcacggaacc 180
acagccacct tccaccgctg cgccaaggat ccgtggaggt tgcctggcac ctacgtggtg 240
gtgctgaagg aggagaccca cctctcgcag tcagagcgca ctgcccgccg cctgcaggcc 300
caggctgccc gccggggata cctcaccaag atcctgcatg tcttccatgg ccttcttcct 360
ggcttcctgg tgaagatgag tggcgacctg ctggagctgg ccttgaagtt gccccatgtc 420
gactacatcg aggaggactc ctctgtcttt gcccagagca tcccgtggaa cctggagcgg 480
attaccccтc cacggtaccg ggcggatgaa taccagcccc ccgacggagg cagcctggtg 540
gaggtgtatc tcctagacac cagcatacag agtgaccacc gggaaatcga gggcagggtc 600
atggtcaccg acttcgagaa tgtgcccgag gaggacggga cccgcttcca cagacaggcc 660
agcaagtgtg acagtcatgg cacccacctg gcaggggtgg tcagcggccg ggatgccggc 720
gtggccaagg gtgccagcat gcgcagcctg cgcgtgctca actgccaagg gaagggcacg 780
gttagcggca ccctcatagg cctggagttt attcggaaaa gccagctggt ccagcctgtg 840
gggccactgg tggtgctgct gcccctggcg ggtgggtaca gccgcgtcct caacgccgcc 900
tgccagcgcc tggcgagggc tggggtcgtg ctggtcaccg ctgccggcaa cttccgggac 960
gatgcctgcc tctactcccc agcctcagct cccgaggtca tcacagttgg ggccaccaat 1020
gcccaagacc agccggtgac cctggggact ttgggacca actttggccg ctgtgtggac 1080
ctctttgccc caggggagga catcattggt gcctccagcg actgcagcac ctgctttgtg 1140
tcacagagtg ggacatcaca ggctgctgcc cacgtggctg gcattgcagc catgatgctg 1200
tctgccgagc cggagctcac cctggccgag ttgaggcaga gactgatcca cttctctgcc 1260
aaagatgtca tcaatgaggc ctggttccct gaggaccagc gggtactgac ccccaacctg 1320
gtggccgccc tgccccccag cacccatggg gcaggttggc agctgttttg caggactgta 1380
tggtcagcac actcggggcc tacacggatg gccacagccg tcgcccgctg cgccccagat 1440
gaggagctgc tgagctgctc cagtttctcc aggagtggga agcggcgggg cgagcgcatg 1500
gaggcccaag ggggcaagct ggtctgccgg gcccacaacg cttttggggg tgagggtgtc 1560
tacgccattg ccaggtgctg cctgctaccc caggccaact gcagcgtcca cacagctcca 1620
ccagctgagg ccagcatggg gacccgtgtc cactgccacc aacagggcca cgtcctcaca 1680
ggctgcagct cccactggga ggtggaggac cttggcaccc acaagccgcc tgtgctgagg 1740
ccacgaggtc agcccaacca gtgcgtgggc cacagggagg ccagcatcca cgcttcctgc 1800
tgccatgccc caggtctgga atgcaaagtc aaggagcatg gaatcccggc ccctcaggag 1860
caggtgaccg tggcctgcga ggagggctgg acccctgactg gctgcagtgc cctccctggg 1920
acctcccacg tcctgggggc ctacgccgta gacaacacgt gtgtagtcag gagccgggac 1980
gtcagcacta caggcagcac cagcgaaggg gccgtgacag ccgttgccat ctgctgccgg 2040
agccggcacc tggcgcaggc ctcccaggag ctccag 2076

<210> 755
<211> 692
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 755
Met Gly Thr Val Ser Ser Arg Arg Ser Trp Trp Pro Leu Pro Leu Leu
 1   5   10   15
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ala Arg Ala Gln Glu
            20   25   30
Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Val Leu Ala Leu Arg Ser Glu
        35   40   45
Glu Asp Gly Leu Ala Glu Ala Pro Glu His Gly Thr Thr Ala Thr Phe
    50   55   60
His Arg Cys Ala Lys Asp Pro Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr Val Val
65   70   75   80
Val Leu Lys Glu Glu Thr His Leu Ser Gln Ser Glu Arg Thr Ala Arg
                85   90   95
Arg Leu Gln Ala Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Leu Thr Lys Ile Leu
            100   105   110
His Val Phe His Gly Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Lys Met Ser Gly
        115   120   125
Asp Leu Leu Glu Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Asp Tyr Ile Glu
    130   135   140
Glu Asp Ser Ser Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu Glu Arg
145   150   155   160
Ile Thr Pro Pro Arg Tyr Arg Ala Asp Glu Tyr Gln Pro Pro Asp Gly
                165   170   175
Gly Ser Leu Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln Ser Asp
            180   185   190
His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Met Val Thr Asp Phe Glu Asn Val
        195   200   205

Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys Cys Asp
210 215 220
Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp Ala Gly
225 230 235 240
Val Ala Lys Gly Ala Ser Met Arg Ser Leu Arg Val Leu Asn Cys Gln
245 250 255
Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe Ile Arg
260 265 270
Lys Ser Gln Leu Val Gln Pro Val Gly Pro Leu Val Val Leu Leu Pro
275 280 285
Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Val Leu Asn Ala Ala Cys Gln Arg Leu
290 295 300
Ala Arg Ala Gly Val Val Leu Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe Arg Asp
305 310 315 320
Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile Thr Val
325 330 335
Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr Leu Gly
340 345 350
Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu Asp Ile
355 360 365
Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Val Ser Gln Ser Gly
370 375 380
Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met Met Leu
385 390 395 400
Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ile
405 410 415
His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro Glu Asp
420 425 430
Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro Ser Thr
435 440 445
His Gly Ala Gly Trp Gln Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser Ala His
450 455 460
Ser Gly Pro Thr Arg Met Ala Thr Ala Val Ala Arg Cys Ala Pro Asp
465 470 475 480
Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Lys Arg Arg
485 490 495
Gly Glu Arg Met Glu Ala Gln Gly Gly Lys Leu Val Cys Arg Ala His
500 505 510
Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Ile Ala Arg Cys Cys Leu
515 520 525
Leu Pro Gln Ala Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala Glu Ala
530 535 540
Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val Leu Thr
545 550 555 560
Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His Lys Pro
565 570 575
Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly His Arg
580 585 590
Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu Glu Cys
595 600 605
Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Glu Gln Val Thr Val
610 615 620
Ala Cys Glu Glu Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Ala Leu Pro Gly
625 630 635 640
Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys Val Val
645 650 655
Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Glu Gly Ala Val
660 665 670
Thr Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Ala Gln Ala Ser
675 680 685
Gln Glu Leu Gln
690

<210> 756
<211> 692
<212> PRT
<213> Macaca mulata

<400> 756
Met Gly Thr Val Ser Ser Arg Arg Ser Trp Trp Pro Leu Pro Leu Pro
1 5 10 15
Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Gly Pro Ala Gly Ala Arg Ala Gln Glu
20 25 30
Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Val Leu Ala Leu Arg Ser Glu

400

35 40 45
Glu Asp Gly Leu Ala Asp Ala Pro Glu His Gly Ala Thr Ala Thr Phe
50 55 60
His Arg Cys Ala Lys Asp Pro Trp Arg Leu Pro Gly Thr Tyr Val Val
65 70 75 80
Val Leu Lys Glu Glu Thr His Arg Ser Gln Ser Glu Arg Thr Ala Arg
85 90 95
Arg Leu Gln Ala Gln Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Leu Thr Lys Ile Leu
100 105 110
His Val Phe His His Leu Leu Pro Gly Phe Leu Val Lys Met Ser Gly
115 120 125
Asp Leu Leu Glu Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Asp Tyr Ile Glu
130 135 140
Glu Asp Ser Ser Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn Leu Glu Arg
145 150 155 160
Ile Thr Pro Ala Arg Tyr Arg Ala Asp Glu Tyr Gln Pro Pro Lys Gly
165 170 175
Gly Ser Leu Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile Gln Ser Asp
180 185 190
His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Met Val Thr Asp Phe Glu Ser Val
195 200 205
Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser Lys Cys Asp
210 215 220
Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg Asp Ala Gly
225 230 235 240
Val Ala Lys Gly Ala Gly Leu Arg Ser Leu Arg Val Leu Asn Cys Gln
245 250 255
Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu Phe Ile Arg
260 265 270
Lys Ser Gln Leu Val Gln Pro Val Gly Pro Leu Val Val Leu Leu Pro
275 280 285
Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Val Phe Asn Ala Ala Cys Gln Arg Leu
290 295 300
Ala Arg Ala Gly Val Val Leu Val Thr Ala Ala Gly Asn Phe Arg Asp
305 310 315 320
Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val Ile Thr Val
325 330 335
Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly Thr Leu Gly
340 345 350
Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly Glu Asp Ile
355 360 365
Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Val Ser Arg Ser Gly
370 375 380
Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Ala Ala Met Met Leu
385 390 395 400
Ser Ala Glu Pro Glu Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln Arg Leu Ile
405 410 415
His Phe Ser Ala Lys Asp Val Ile Asn Glu Ala Trp Phe Pro Glu Asp
420 425 430
Gln Arg Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Ala Leu Pro Pro Ser Thr
435 440 445
His Arg Ala Gly Trp Gln Leu Phe Cys Arg Thr Val Trp Ser Ala His
450 455 460
Ser Gly Pro Thr Arg Met Ala Thr Ala Val Ala Arg Cys Ala Gln Asp
465 470 475 480
Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly Lys Arg Arg
485 490 495
Gly Glu Arg Ile Glu Ala Gln Gly Gly Lys Arg Val Cys Arg Ala His
500 505 510
Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Ile Ala Arg Cys Cys Leu
515 520 525
Leu Pro Gln Val Asn Cys Ser Val His Thr Ala Pro Pro Ala Gly Ala
530 535 540
Ser Met Gly Thr Arg Val His Cys His Gln Gln Gly His Val Leu Thr
545 550 555 560
Gly Cys Ser Ser His Trp Glu Val Glu Asp Leu Gly Thr His Lys Pro
565 570 575
Pro Val Leu Arg Pro Arg Gly Gln Pro Asn Gln Cys Val Gly His Arg
580 585 590
Glu Ala Ser Ile His Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly Leu Glu Cys
595 600 605
Lys Val Lys Glu His Gly Ile Pro Ala Pro Gln Glu Gln Val Ile Val
610 615 620
Ala Cys Glu Asp Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Ser Pro Leu Pro Gly
625 630 635 640

Thr Ser His Val Leu Gly Ala Tyr Ala Val Asp Asn Thr Cys Val Val
645 650 655
Arg Ser Arg Asp Val Ser Thr Thr Gly Ser Thr Ser Lys Glu Ala Val
660 665 670
Ala Ala Val Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg His Leu Val Gln Ala Ser
675 680 685
Gln Glu Leu Gln
690

<210> 757
<211> 694
<212> PRT
<213> Mus muscular

<400> 757
Met Gly Thr His Cys Ser Ala Trp Leu Arg Trp Pro Leu Leu Pro Leu
1 5 10 15
Leu Pro Pro Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Cys Pro Thr Gly Ala
20 25 30
Gly Ala Gln Asp Glu Asp Gly Asp Tyr Glu Glu Leu Met Leu Ala Leu
35 40 45
Pro Ser Gln Glu Asp Gly Leu Ala Asp Glu Ala Ala His Val Ala Thr
50 55 60
Ala Thr Phe Arg Arg Cys Ser Lys Glu Ala Trp Arg Leu Pro Gly Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Val Val Leu Met Glu Glu Thr Gln Arg Leu Gln Ile Glu Gln
85 90 95
Thr Ala His Arg Leu Gln Thr Arg Ala Ala Arg Arg Gly Tyr Val Ile
100 105 110
Lys Val Leu His Ile Phe Tyr Asp Leu Phe Pro Gly Phe Leu Val Lys
115 120 125
Met Ser Ser Asp Leu Leu Gly Leu Ala Leu Lys Leu Pro His Val Glu
130 135 140
Tyr Ile Glu Glu Asp Ser Phe Val Phe Ala Gln Ser Ile Pro Trp Asn
145 150 155 160
Leu Glu Arg Ile Ile Pro Ala Trp His Gln Thr Glu Glu Asp Arg Ser
165 170 175
Pro Asp Gly Ser Ser Gln Val Glu Val Tyr Leu Leu Asp Thr Ser Ile
180 185 190
Gln Gly Ala His Arg Glu Ile Glu Gly Arg Val Thr Ile Thr Asp Phe
195 200 205
Asn Ser Val Pro Glu Glu Asp Gly Thr Arg Phe His Arg Gln Ala Ser
210 215 220
Lys Cys Asp Ser His Gly Thr His Leu Ala Gly Val Val Ser Gly Arg
225 230 235 240
Asp Ala Gly Val Ala Lys Gly Thr Ser Leu His Ser Leu Arg Val Leu
245 250 255
Asn Cys Gln Gly Lys Gly Thr Val Ser Gly Thr Leu Ile Gly Leu Glu
260 265 270
Phe Ile Arg Lys Ser Gln Leu Ile Gln Pro Ser Gly Pro Leu Val Val
275 280 285
Leu Leu Pro Leu Ala Gly Gly Tyr Ser Arg Ile Leu Asn Ala Ala Cys
290 295 300
Arg His Leu Ala Arg Thr Gly Val Val Leu Val Ala Ala Ala Gly Asn
305 310 315 320
Phe Arg Asp Asp Ala Cys Leu Tyr Ser Pro Ala Ser Ala Pro Glu Val
325 330 335
Ile Thr Val Gly Ala Thr Asn Ala Gln Asp Gln Pro Val Thr Leu Gly
340 345 350
Thr Leu Gly Thr Asn Phe Gly Arg Cys Val Asp Leu Phe Ala Pro Gly
355 360 365
Lys Asp Ile Ile Gly Ala Ser Ser Asp Cys Ser Thr Cys Phe Met Ser
370 375 380
Gln Ser Gly Thr Ser Gln Ala Ala Ala His Val Ala Gly Ile Val Ala
385 390 395 400
Arg Met Leu Ser Arg Glu Pro Thr Leu Thr Leu Ala Glu Leu Arg Gln
405 410 415
Arg Leu Ile His Phe Ser Thr Lys Asp Val Ile Asn Met Ala Trp Phe
420 425 430
Pro Glu Asp Gln Gln Val Leu Thr Pro Asn Leu Val Ala Thr Leu Pro
435 440 445
Pro Ser Thr His Glu Thr Gly Gly Gln Leu Leu Cys Arg Thr Val Trp
450 455 460
Ser Ala His Ser Gly Pro Thr Arg Thr Ala Thr Ala Thr Ala Arg Cys

```
465                 470                 475                 480
Ala Pro Glu Glu Glu Leu Leu Ser Cys Ser Ser Phe Ser Arg Ser Gly
                485                 490                 495
Arg Arg Arg Gly Asp Trp Ile Glu Ala Ile Gly Gly Gln Gln Val Cys
            500                 505                 510
Lys Ala Leu Asn Ala Phe Gly Gly Glu Gly Val Tyr Ala Val Ala Arg
        515                 520                 525
Cys Cys Leu Val Pro Arg Ala Asn Cys Ser Ile His Asn Thr Pro Ala
    530                 535                 540
Ala Arg Ala Gly Leu Glu Thr His Val His Cys His Gln Lys Asp His
545                 550                 555                 560
Val Leu Thr Gly Cys Ser Phe His Trp Glu Val Glu Asp Leu Ser Val
                565                 570                 575
Arg Arg Gln Pro Ala Leu Arg Ser Arg Arg Gln Pro Gly Gln Cys Val
            580                 585                 590
Gly His Gln Ala Ala Ser Val Tyr Ala Ser Cys Cys His Ala Pro Gly
        595                 600                 605
Leu Glu Cys Lys Ile Lys Glu His Gly Ile Ser Gly Pro Ser Glu Gln
    610                 615                 620
Val Thr Val Ala Cys Glu Ala Gly Trp Thr Leu Thr Gly Cys Asn Val
625                 630                 635                 640
Leu Pro Gly Ala Ser Leu Thr Leu Gly Ala Tyr Ser Val Asp Asn Leu
                645                 650                 655
Cys Val Ala Arg Val His Asp Thr Ala Arg Ala Asp Arg Thr Ser Gly
            660                 665                 670
Glu Ala Thr Val Ala Ala Ala Ile Cys Cys Arg Ser Arg Pro Ser Ala
        675                 680                 685
Lys Ala Ser Trp Val Gln
    690


<210> 758
<211> 653
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 758
Glu Phe Arg Cys His Asp Gly Lys Cys Ile Ser Arg Gln Phe Val Cys
 1                5                  10                  15
Asp Ser Asp Arg Asp Cys Leu Asp Gly Ser Asp Glu Ala Ser Cys Pro
            20                  25                  30
Val Leu Thr Cys Gly Pro Ala Ser Phe Gln Cys Asn Ser Ser Thr Cys
        35                  40                  45
Ile Pro Gln Leu Trp Ala Cys Asp Asn Asp Pro Asp Cys Glu Asp Gly
    50                  55                  60
Ser Asp Glu Trp Pro Gln Arg Cys Arg Gly Leu Tyr Val Phe Gln Gly
65                  70                  75                  80
Asp Ser Ser Pro Cys Ser Ala Phe Glu Phe His Cys Leu Ser Gly Glu
                85                  90                  95
Cys Ile His Ser Ser Trp Arg Cys Asp Gly Gly Pro Asp Cys Lys Asp
            100                 105                 110
Lys Ser Asp Glu Glu Asn Cys Ala Val Ala Thr Cys Arg Pro Asp Glu
        115                 120                 125
Phe Gln Cys Ser Asp Gly Asn Cys Ile His Gly Ser Arg Gln Cys Asp
    130                 135                 140
Arg Glu Tyr Asp Cys Lys Asp Met Ser Asp Glu Val Gly Cys Val Asn
145                 150                 155                 160
Val Thr Leu Cys Glu Gly Pro Asn Lys Phe Lys Cys His Ser Gly Glu
                165                 170                 175
Cys Ile Thr Leu Asp Lys Val Cys Asn Met Ala Arg Asp Cys Arg Asp
            180                 185                 190
Trp Ser Asp Glu Pro Ile Lys Glu Cys Gly Thr Asn Glu Cys Leu Asp
        195                 200                 205
Asn Asn Gly Gly Cys Ser His Val Cys Asn Asp Leu Lys Ile Gly Tyr
    210                 215                 220
Glu Cys Leu Cys Pro Asp Gly Phe Gln Leu Val Ala Gln Arg Arg Cys
225                 230                 235                 240
Glu Asp Ile Asp Glu Cys Gln Asp Pro Asp Thr Cys Ser Gln Leu Cys
                245                 250                 255
Val Asn Leu Glu Gly Gly Tyr Lys Cys Gln Cys Glu Glu Gly Phe Gln
            260                 265                 270
Leu Asp Pro His Thr Lys Ala Cys Lys Ala Val Gly Ser Ile Ala Tyr
        275                 280                 285
Leu Phe Phe Thr Asn Arg His Glu Val Arg Lys Met Thr Leu Asp Arg
    290                 295                 300
```

```
Ser Glu Tyr Thr Ser Leu Ile Pro Asn Leu Arg Asn Val Val Ala Leu
305                 310                 315                 320
Asp Thr Glu Val Ala Ser Asn Arg Ile Tyr Trp Ser Asp Leu Ser Gln
                325                 330                 335
Arg Met Ile Cys Ser Thr Gln Leu Asp Arg Ala His Gly Val Ser Ser
            340                 345                 350
Tyr Asp Thr Val Ile Ser Arg Asp Ile Gln Ala Pro Asp Gly Leu Ala
        355                 360                 365
Val Asp Trp Ile His Ser Asn Ile Tyr Trp Thr Asp Ser Val Leu Gly
    370                 375                 380
Thr Val Ser Val Ala Asp Thr Lys Gly Val Lys Arg Lys Thr Leu Phe
385                 390                 395                 400
Arg Glu Asn Gly Ser Lys Pro Arg Ala Ile Val Val Asp Pro Val His
                405                 410                 415
Gly Phe Met Tyr Trp Thr Asp Trp Gly Thr Pro Ala Lys Ile Lys Lys
            420                 425                 430
Gly Gly Leu Asn Gly Val Asp Ile Tyr Ser Leu Val Thr Glu Asn Ile
        435                 440                 445
Gln Trp Pro Asn Gly Ile Thr Leu Asp Leu Leu Ser Gly Arg Leu Tyr
    450                 455                 460
Trp Val Asp Ser Lys Leu His Ser Ile Ser Ser Ile Asp Val Asn Gly
465                 470                 475                 480
Gly Asn Arg Lys Thr Ile Leu Glu Asp Glu Lys Arg Leu Ala His Pro
                485                 490                 495
Phe Ser Leu Ala Val Phe Glu Asp Lys Val Phe Trp Thr Asp Ile Ile
            500                 505                 510
Asn Glu Ala Ile Phe Ser Ala Asn Arg Leu Thr Gly Ser Asp Val Asn
        515                 520                 525
Leu Leu Ala Glu Asn Leu Leu Ser Pro Glu Asp Met Val Leu Phe His
    530                 535                 540
Asn Leu Thr Gln Pro Arg Gly Val Asn Trp Cys Glu Arg Thr Thr Leu
545                 550                 555                 560
Ser Asn Gly Gly Cys Gln Tyr Leu Cys Leu Pro Ala Pro Gln Ile Asn
                565                 570                 575
Pro His Ser Pro Lys Phe Thr Cys Ala Cys Pro Asp Gly Met Leu Leu
            580                 585                 590
Ala Arg Asp Met Arg Ser Cys Leu Thr Glu Ala Glu Ala Ala Val Ala
        595                 600                 605
Thr Gln Glu Thr Ser Thr Val Arg Leu Lys Val Ser Ser Thr Ala Val
    610                 615                 620
Arg Thr Gln His Thr Thr Thr Arg Pro Val Pro Asp Thr Ser Arg Leu
625                 630                 635                 640
Pro Gly Ala Thr Pro Gly Leu Thr Thr Val Glu Ile Val
                645                 650
```

1

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia:	Fecha: 2013 / 8 / 22 (AAAA / MM / DD)	Recorrido:
2020		

Tipo de Radicación: Entrada: x Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐

Radicador: Planilla:

ID	No. Radicación	Consecutivo	Item
1	13-203075-0		
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	Unidad de Conservación
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	**Otro**
Item	***Soporte Documental***
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	**Otro**

Observaciones:

Folio 404 cd

Pathy

405

751

CO

CAVELIER
ABOGADOS
EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTA, 8 – COLOMBIA

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostille para asuntos de patentes.

Representation and Power-of- Attorney with notarial authentication and Apostille for patent matters.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

SANOFI

domiciliado (s) en/of

54 rue La Boétie, 75008 Paris, France

por el presente nombramos a LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa. 71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciliados en la Carrera 4ª. No. 72-35, Bogotá, Colombia, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como nuestros representantes en todos los asuntos de patentes con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales.

Además, conferimos poder a los abogados arriba nombrados, para que nos representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso–administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención; su traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso–administrativos relacionados con patentes; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

do hereby appoint LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; OSCAR CORREA BARBOSA, tpa. 71027 y EDNA SARMIENTO CHARRY, tpa. 65794, domiciled at Carrera 4ª Nº 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all patent matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law to represent us before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in matters concerning the following: a) Obtainment of patents; its assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to patents; actions and suits instituted by us or against us. And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this20th January 2012

en/in Paris

por/by Josiane MERLIER
Director, Patent Administration

Me A. BAILLY - D. DOMMERY CAURO
NOTAIRES ASSOCIÉS
D'UNE S.C.P.
39, rue La Boétie - Paris-8e

Firma

Je soussigné Me Antoine BAILLY
Notaire à Paris, certifie valablement
la signature de Mme Josiane MERLIER.
apposée sur le présent document.
Cette certification ne comporte aucune
vérification de l'exactitude des faits et
actes mentionnés dans le présent document.

Signature

I D: 21627

208 palabras → 1 pág.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. *République française*

Le présent acte public
2. a été signé par Me B AILLY
3. agissant en qualité de Notaire
4. est revêtu du sceau/timbre de Son étude

Attesté

5. à Paris
6. le 12 AVR. 2012
7. *par le Procureur général près la Cour d'appel de Paris*

8. sous n° 24506
9. Sceau :
10. Signature :
Jean MARTIN
Avocat général

"L'Apostille confirme seulement l'authenticité de la signature, du sceau ou timbre sur le document. Elle ne signifie pas que le contenu du document est correct ou que la République française approuve son contenu"

Autenticaciones que se hallan a continuación de un documento de representación y poder conferido en inglés y español por **SANOFI**, domiciliada en 54, rue La Boétie, 75008, Paris, Francia, y otorgado a los Doctores LUZ CLEMENCIA DE PAEZ (tpa 23555), OSCAR CORREA BARBOSA (tpa 71027) y EDNA SARMIENTO CHARRY (tpa 65794), todos domiciliados en Carrera 4 No. 72 – 35 Bogotá, Colombia.

Dado y firmado en Paris, el 20 de Enero 2012. Firma ilegible de Josiane MERLIER, Directora Administración Patentes.

Certificación de la firma de Josiane MERLIER por el Señor Antoine BAILLY, Notario en Paris. Firma ilegible del Señor Antoine BAILLY.
Sello: BAILLY POMMERY CAURO – Notarios asociados de una SCP – 30, rue de La Boétie – Paris 8°.

APOSTILLA

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

1. - República Francesa
   El presente documento público
2. - ha sido firmado por el Señor BAILLY
3. - obrando en calidad de Notario
4. - con sello de su Despacho

CERTIFICADO

5. - En Paris 6.- El 12 de Abril 2012

7. - Por el Fiscal General ante el Tribunal Superior de Paris

8. - Bajo el número **24506**

9. - Sello: Tribunal Superior de Paris – República Francesa

10. - Firma ilegible de Jean MARTIN, funcionario del Ministerio Público.

JJT\JJT\ID-216727\WPCL0751

ASSIGNMENT AND AGREEMENT

For value received and intending to be legally bound, I/we, the undersigned joint inventor(s) (Assignor(s)), sell, assign and transfer to **SANOFI** (Assignee), **54, rue La Boétie, 75008 Paris, France** and its successors, assigns and legal representatives, the entire right, title and interest in and to my/our invention and any improvements thereon for all countries of the world, relating in and to the application for United States Letters Patent therefore, assigned Attorney Docket No. **DE2011/013**, entitled

HUMAN ANTIBODIES TO PCSK9 FOR USE IN METHODS OF TREATING PARTICULAR GROUPS OF SUBJECTS

And for all patent applications which claim priority to or are derived from said priority applications:

European Patent (EP):	**EP** Application Filing Date:	**January 28, 2011**
	EP Application Filing No.:	**11305088.4**
European Patent (EP):	**EP** Application Filing Date:	**January 28, 2011**
	EP Application Filing No.:	**11305089.2**
European Patent (EP):	**EP** Application Filing Date:	**April 29, 2011**
	EP Application Filing No.:	**11305513.1**
European Patent (EP):	**EP** Application Filing Date:	**April 29, 2011**
	EP Application Filing No.:	**11305514.9**
European Patent (EP):	**EP** Application Filing Date:	**August 12, 2011**
	EP Application Filing No.:	**11306039.6**
European Patent (EP):	**EP** Application Filing Date:	**August 12, 2011**
	EP Application Filing No.:	**11306040.4**
European Patent (EP):	**EP** Application Filing Date:	**September 22, 2011**
	EP Application Filing No.:	**11306201.2**
European Patent (EP):	**EP** Application Filing Date:	**September 22, 2011**
	EP Application Filing No.:	**11306202.0**
European Patent (EP):	**EP** Application Filing Date:	**November 8, 2011**
	EP Application Filing No.:	**11306449.7**
European Patent (EP):	**EP** Application Filing Date:	**November 8, 2011**
	EP Application Filing No.:	**11306450.5**

and all the rights and privileges, including any and all benefits under the International Convention for the Protection of Industrial Property, including the right to claim priority based on said application(s), and under any and all Letters Patent which may be granted therefore, and all right, title and interest in and to every patent application filed or to be filed on said invention in any other country or patent organization, including continuations, divisions, renewals, revivals, and any substitute applications of said United States application, and any and all patents which may issue thereon, and any reissues, pipelines and extensions, and governmental exclusivity rights of the same.

I/we authorize and request competent authorities to grant and issue any and all patents on said invention to said assignee or its successor, assigns and legal representatives, or to such nominees as said assignee may designate.

I/we agree that, when requested, I/we will, without charge to said assignee but at its expense, sign all papers, take all rightful oaths, and do all acts which may be necessary, desirable or convenient for securing and

maintaining patents for said invention in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns, legal representatives or nominees.

I/we covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that I/we have full right to convey the same as herein expressed.

Signed at PARIS, FRANCE on this 20th day of March, 2012
(City and Nation)

Signature:
Inventor's Name: **Corinne Hanotin**
Residential Address: **c/o SANOFI, Département Brevets, 54 rue La Boétie, 75008 Paris, France**

Witnessed by: Adeline Guerry

Signed at PARIS, FRANCE on this 20th day of March, 2012
(City and Nation)

Signature:
Inventor's Name: **Laurence Bessac**
Residential Address: **c/o SANOFI, Département Brevets, 54 rue La Boétie, 75008 Paris, France**

Witnessed by: MIOSSEC Patrick

Signed at _____ on this _____ day of _____, 2012
(City and Nation)

Signature:
Inventor's Name: **Umesh Chaudhari**
Residential Address: **c/o sanofi U.S., 1041 Route 202-206, Mail Code: BWD-303A, 08807 Bridgewater, USA**

Witnessed by: _____

maintaining patents for said invention in any and all countries and for vesting title thereto in said assignee, its successors, assigns, legal representatives or nominees.

I/we covenant with said assignee, its successors, assigns and legal representatives, that the rights and property herein conveyed are free and clear of any encumbrance, and that I/we have full right to convey the same as herein expressed.

Signed at _____ on this _____ day of _____, 2012
(City and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: Corinne Hanotin
Residential Address: c/o SANOFI, Département Brevets, 54 rue La Boétie, 75008 Paris, France

Witnessed by: _____ _____

Signed at _____ on this _____ day of _____, 2012
(City and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: Laurence Bessac
Residential Address: c/o SANOFI, Département Brevets, 54 rue La Boétie, 75008 Paris, France

Witnessed by: _____ _____

Signed at Bridgewater, NJSA on this 27th day of March, 2012
(City and Nation)

Signature: _____
Inventor's Name: Umesh Chaudhari
Residential Address: c/o sanofi U.S., 1041 Route 202-206, Mail Code: BWD-303A, 08807 Bridgewater, USA

Witnessed by: _____ _____

TRADUCCIÓN SIMPLE AL ESPAÑOL REALIZADA POR MELISSA AGUDELO MAGALHÃES DEL SIGUIENTE DOCUMENTO DE CESIÓN, ESCRITO ORIGINALMENTE EN INGLÉS.

No. de Expediente de Abogado sanofi-aventis DE2011/013

CESIÓN Y ACUERDO

Por valor recibido y con la intención de obligarnos legalmente, yo/nosotros, el/los subscrito(s) coinventor(es) (en adelante el/los Cedente(s)), vendemos, cedemos y transferimos a **SANOFI** (en adelante el Cesionario), domiciliado en **54, rue La Boétie, 75008 París, Francia** y a sus sucesores, cesionarios y representantes legales, la totalidad de los derechos, títulos e intereses totales sobre y para mi/nuestra invención y cualquier mejora a la misma para todos los países del mundo, en relación a y para la Solicitud de Carta Patente de Estados Unidos de la misma, con el No. de Expediente del Apoderado **DE2011/013** y titulada

ANTICUERPOS HUMANOS PCSK9 PARA SU USO EN MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE DETERMINADOS GRUPOS DE SUJETOS

Y para todas las solicitudes de patentes que reivindican prioridad o que se derivan de dichas solicitudes prioritarias:

Patente Europea (PE):	Fecha de presentación de Solicitud de **PE**:	**Enero 28 de 2011**
	No. de presentación de Solicitud de **PE**:	**11305088.4**
Patente Europea (PE):	Fecha de presentación de Solicitud de **PE**:	**Enero 28 de 2011**
	No. de presentación de Solicitud de **PE**:	**11305089.2**
Patente Europea (PE):	Fecha de presentación de Solicitud de **PE**:	**Abril 29 de 2011**
	No. de presentación de Solicitud de **PE**:	**11305513.1**
Patente Europea (PE):	Fecha de presentación de Solicitud de **PE**:	**Abril 29 de 2011**
	No. de presentación de Solicitud de **PE**:	**11305514.9**
Patente Europea (PE):	Fecha de presentación de Solicitud de **PE**:	**Agosto 12 de 2011**

	No. de presentación de Solicitud de **PE**:	**11306039.6**
Patente Europea (PE):	Fecha de presentación de Solicitud de **PE**:	**Agosto 12 de 2011**
	No. de presentación de Solicitud de **PE**:	**11306040.4**
Patente Europea (PE):	Fecha de presentación de Solicitud de **PE**:	**Septiembre 22 de 2011**
	No. de presentación de Solicitud de **PE**:	**11306201.2**
Patente Europea (PE):	Fecha de presentación de Solicitud de **PE**:	**Septiembre 22 de 2011**
	No. de presentación de Solicitud de **PE**:	**11306202.0**
Patente Europea (PE):	Fecha de presentación de Solicitud de **PE**:	**Noviembre 08 de 2011**
	No. de presentación de Solicitud de **PE**:	**11306449.7**
Patente Europea (PE):	Fecha de presentación de Solicitud de **PE**:	**Noviembre 08 de 2011**
	No. de presentación de Solicitud de **PE**:	**11306450.5**

y todos los derechos y privilegios, incluyendo todos y cada uno de los beneficios adquiridos bajo la Convención Internacional sobre la Protección de la Propiedad Industrial, incluyendo el derecho a reivindicar prioridad con base en dicha(s) solicitud(es), y bajo todas y cada una de las Cartas Patente otorgadas a partir de la misma, así como todos los derechos, títulos e intereses relacionados a cada solicitud de patente presentada o por presentar sobre dicha invención en cualquier otro país u organización de patentes, incluyendo continuaciones, divisiones, renovaciones, reposiciones y cualquier patente sustitutita de dicha solicitud de Estados Unidos, y cualquiera y cada una de las patentes que se puedan emitir al respecto, así como cualquier reemisión, reexaminaciones, transitorias y extensiones, y derechos de exclusividad gubernamentales de las mismas.

Yo/nosotros autorizamos y solicitamos a las autoridades competentes que concedan y emitan todas las patentes para esta invención a dicho cesionario o sus sucesores, cesionarios y representantes legales, o a la(s) persona(s) designadas por dicho cesionario.

Yo/nosotros aceptamos, a solicitud y sin cargo al cesionario, pero a sus expensas, firmar todos los documentos, prestar los juramentos correspondientes, testificar en cualquier procedimiento legal y realizar todas las acciones necesarias, deseables o convenientes para asegurar y mantener las patentes para dicha

412

invención en todos y cada uno de los países y para conferir títulos sobre las mismas a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales o personas designadas.

Yo/nosotros le garantizamos a dicho cesionario, sus sucesores, cesionarios y representantes legales, que los derechos y propiedad aquí transferidos se encuentran libres de todo gravamen, y que tenemos derecho a transferir lo aquí expresado.

Firmado en París, Francia, en este día 20 de marzo del 2012.
(Ciudad y Nación)

Firma: (Firma Ilegible)
Nombre del inventor: **Corinne Hanotin**
Dirección residencial: **c/o SANOFI, Département Brevets, 54, rue La Boétie, 75008 París, Francia**

Presenciado por: Adeline Guerry (Firma ilegible)

Firmado en París, Francia, en este día 20 de marzo del 2012.
(Ciudad y Nación)

Firma: (Firma Ilegible)
Nombre del inventor: **Laurence Bessac**
Dirección residencial: **c/o SANOFI, Département Brevets, 54, rue La Boétie, 75008 París, Francia**

Presenciado por: (Texto ilegible) (Firma ilegible)

Firmado en Bridgewater, EE.UU., en este día 27 de marzo del 2012.
(Ciudad y Nación)

Firma: (Firma Ilegible)

Nombre del inventor: **Umesh Chaudhari**

Dirección residencial: **c/o Sanofi U.S., 1041 Route 202-206, Mail Code: BWD-303A, 08807 Bridgewater, EE.UU.**

Presenciado por: (Texto ilegible) (Firma ilegible)

413

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0082865

Bogotá D.C., Agosto 20 de 2013 - 16:40:59

RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS NI 860.041.367

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	195891290	20/08/2013	17.201.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCION	500.000.00	500.000.00
				$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
****

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No: _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-203075- -00000-0000

Fecha: 2013-08-27 16:33:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: ~~414~~ 415

COLO' 00751-841-070-4

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD FASE NACIONAL PCT

(21) N° de solicitud:

22) Fecha de solicitud:

(30) Prioridad

(31) *Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
11305088.4	**2011/01/28**	**EP**
11305089.2	**2011/01/28**	**EP**
11305513.1	**2011/04/29**	**EP**
11305514.9	**2011/04/29**	**EP**
11306039.6	**2011/08/12**	**EP**
11306040.4	**2011/08/12**	**EP**
11306201.2	**2011/09/22**	**EP**
11306202.0	**2011/09/22**	**EP**
11306449.7	**2011/11/08**	**EP**
11306450.5	**2011/11/08**	**EP**

(51) Int Cl: **C07K 016/040**

(71)Solicitante(s) **SANOFI**

(72) Inventor(es) **CORINNE HANOTIN Y OTROS**

(74) Apoderado: **LUZ CLEMENCIA DE PAEZ**

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 2013/08/28
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 2012/01/27
No. de solicitud PCT/EP2012/051320

(87) Publicación internacional
Fecha: 2012/08/02
N° publicación: ***WO 2012/101252 A3***

(54) Titulo: **ANTICUERPOS HUMANOS FRENTE A PCSK9 PARA SU USO EN MÉTODOS DE TRATAMIENTO DE GRUPOS CONCRETOS DE PACIENTES**

Resumen:

La presente invención se refiere a métodos para tratar enfermedades o afecciones en las que la expresión o actividad de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9) ocasiona un impacto mediante la administración de anticuerpos específicos para PCSK9 o fragmentos de unión al antígeno de los mismos y preferiblemente mediante la administración adicional de un inhibidor de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa). La presente invención se refiere adicionalmente a anticuerpos específicos para PCSK9 o fragmentos de unión al antígeno de los mismos para su uso en el tratamiento de enfermedades o afecciones en las que la expresión o actividad de PCSK9 ocasionan un impacto.

La presente invención también se refiere a artículos manufacturados que comprenden material de envasado, anticuerpos específicos para PCSK9 o fragmentos de unión al antígeno de los mismos, y una etiqueta o prospecto que indica qué grupos de pacientes pueden ser tratados con dichos anticuerpos o fragmentos, qué grupos de pacientes no deben ser tratados con dichos anticuerpos o fragmentos, y qué régimen de dosificación se debe utilizar.

La presente invención se refiere adicionalmente a métodos para someter a ensayo la eficacia de anticuerpos específicos para PCSK9 o fragmentos de unión al antígeno de los mismos para el tratamiento de ciertas enfermedades o afecciones y para el tratamiento de subgrupos específicos de pacientes.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-203075- -00000-0000

Fecha: 2013-08-27 16:33:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 414 415

PATENTE DE INVENCIÓN ☐ MODE ES /00

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☐ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☐ Indicación que se solicita una PCT
- ☐ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☐ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita 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 ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐ Incompleta ☐

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PLANILLA DE RADICACIÓN - DIGITALIZACIÓN DIARIA
RELACIÓN DE ANEXOS

Dependencia: 2020	Fecha: 2013 / 08 / 28 / (AAAA MM DD)	Recorrido:
Tipo de Radicación: Entrada: ☐ Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		Planilla:

ID	*No. Radicación*	*Consecutivo*	*Item*
1	13-203075	0	
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			

Item	*Unidad de Conservación*
1	Bolsa
2	Caja
3	Libro
4	Sobre
5	Tomo
6	Otro
Item	***Soporte Documental***
7	CD
8	Disquete
9	DVD
10	Folleto
11	Foto
12	Periódico
13	Plano
14	Publicación Periódica
15	USB
16	Otro

Observaciones:
El CD contiene 1 archivo el cual no fue cubido al sistema de tramites por no estar en formato PDF

Yenny