SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-275276- -00009-0000
Fecha: 2015-12-04 16:39:30 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO7
No. 15-290249- -00000-0000
Fecha: 2015-12-04 16:39:31 Dep: 2020 D R NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 6

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21. **EXPEDIENTE No.**

54. **TITULO:** COMPOSICIONES ANTI-CGRP Y USO DE LAS MISMAS

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL C07K 16/28

71. **SOLICITANTE:** ALDERBIO HOLDINGS LLC

DOMICILIO: Nevada, Estados Unidos de América

74. **APODERADA** CAROLINA DAZA MONTALVO

22. BOGOTÁ, D.C.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO7

No. 15-290249- -00000-0000

Fecha: 2015-12-04 16:39:31 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-275276- -00009-0000

Fecha: 2015-12-04 16:39:30 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 6

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Tramite

[ ] **Conversión** [X] **División** [ ] **Fusión**

[X] Patente de Invención [ ] Patente de Modelo de Utilidad

2. Datos del solicitante

Persona Natural [ ] Persona Jurídica [X]

ALDERBIO HOLDINGS LLC
Nombre o denominación / Nombre o razón social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa Micro [ ] Pequeña [ ] Mediana [ ] Otra [ ]

Documento de identificación: [ ] C.C. [ ] C.E. [ ] NIT [ ] Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
Estados Unidos de América	4567 101 Convention Center Dr., Ste. 850 Las Vegas,	Nevada 89109,

[ ] **Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico**

3. Datos del apoderado:

CAROLINA DAZA MONTALVO — **Apellidos y Nombre**
C.C. 66.783.790 — **Documento de identificación**
T.P. 141563 CSJ — **Tarjeta profesional**

Dirección y domicilio		Ciudad
Carrera 11 No. 86-53, Piso 6, Bogotá D.C., Colombia		Bogotá D.C.
Dirección electrónica	**No. Fax**	**Número telefónico**
notificacior es@clarkemodet.com.co	6350824	6181088

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delega ura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

F-4037

4. Datos del trámite

CONVERSION	DIVISION	FUSION
Expediente _____	Expediente 13-275.276	Expediente _____
De: _____	De: _____	De: _____
A: _____	A: _____	A: _____

5. Comprobante de Pago No. **Fecha**

6. Anexos

- ☐ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación
- ☐ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- ☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
CAROLINA DAZA MONTALVO	
Nombre y apellidos	Firma
C.C. 66.783.790	Tarjeta Profesional T.P. 141563 CSJ

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

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

2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)			
	Solicitud Internacional No.	PCT/US2012/038844	Fecha	21 de Mayo de 2012
	Publicación Internacional No.	WO 2012/162243 A2	Fecha	29 de Noviembre de 2012

3 TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)

COMPOSICIONES ANTI-CGRP Y USO DE LAS MISMAS

4 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) C07K 16/28

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

APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN	TIPO
ALDERBIO HOLDINGS LLC			

6 DATOS DEL SOLICITANTE

DIRECCIÓN: **101 Convention Center Dr., Ste. 850 Las Vegas,**

No. TELÉFONO:

CORREO ELECTRONICO:

CIUDAD: **Nevada 89109,**

PAÍS DE RESIDE NCIA: **Estados Unidos de América**

LUGAR DE CONSTITUCIÓN **Estados Unidos de América**

7 INVENTOR (ES) VER HOJA INFORMACION COMPLEMENTARIA

APELLIDOS	NOMBRES	NACIONALIDAD

DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:

8 DATOS INVENTOR (ES)

DIRECCIÓN	CIUDAD	PAÍS RESIDENCIA

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
DAZA MONTALVO	CAROLINA MERCEDES	C.C. 66.783.790 T.P. 141563 CSJ

DIRECCIÓN Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6

No. TELÉFONO 6181088

CIUDAD Bogotá, D.C.

PAÍS Colombia

CORREO ELECTRÓNICO notificaciones@clarkemodet.com.co

10 DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO

(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA AAA/MM/DD
Estados Unidos de América	US	61/488.660	2011/05/20

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 15-131542 15-131539	Fecha 04/12/2015 04/12/2015

16	FIRMA DEL APODERADO :

CAROLINA DAZA MONTALVO
C.C. 65.783.790 T.P. 141563 CSJ

17	ANEXOS

Documentación Técnica
Solicitud Internacional en castellano

1. ☒ Descripción — Nº de folios: 263
2. ☒ Reivindicaciones — Nº Reivindicaciones: 41
3. ☒ Dibujos y/o figuras — Nº folios: 74
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. ☐ Poderes, si fuera el caso.
10. ☒ Documento que legalmente pruebe la cesion del inventor al solicitante o a su causante. Regla 4.17
11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.
12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o numero de registro si fuera el caso
13. **Reducción de tasas**

Micro, pequeñas o medinas 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

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 131542

Bogotá D.C., Diciembre 03 de 2015 - 16:58:31

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	131540	03/12/2015	501.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
				$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 15-290249- -00000-0000
Fecha: 2015-12-04 16:39:31 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 13-275276- -00009-0000
Fecha: 2015-12-04 16:39:30 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 6

4

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 131539

Bogotá D.C., Diciembre 03 de 2015 - 16:56:38

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	96696	02/09/2015	202.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	109692	07/10/2015	32.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	109696	07/10/2015	350.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	109701	07/10/2015	218.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	109707	07/10/2015	509.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	126698	23/11/2015	32.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	126717	23/11/2015	132.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	131538	03/12/2015	18.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
31	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	992.000.00
				$992.000.00

SON: **NOVECIENTOS NOVENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE*

Responsable: _____
-**-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO7

No. 15-290249- -00000-0000

Fecha: 2015-12-04 16:39:31 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-275276- -00009-0000

Fecha: 2015-12-04 16:39:30 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-275276- -00009-0000

Fecha: 2015-12-04 16:39:30 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 851 DIVISIONAL Folios: 6

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO7

No. 15-290249- -00000-0000

Fecha: 2015-12-04 16:39:31 Dep: 2020 DIR NUEVASCR
Tra: 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act: 411 PRESENTACION Folios: 6

PATENTE DE ... D DE UTIL... Art 33 Decisión 486/00

- [ ] 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 (capitulo 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 [ ] Incomp eta [ ]

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	TESTIGO DOCUMENTAL	Folio: 6

Dependencia Jerárquica: DEL PROPIEDAD INDUSTRIAL	**Código**	2000
Dependencia Productora: GRUPO DE NUEVAS CREACIONES	**Código**	2020
Tipo de Radicación: Entrada: **X** Salida: ☐ Traslado: ☐ Convenio: ☐		
Radicador:		

DESCRIPCIÓN DE LA PRUEBA

Nombre de la Serie / Subserie:	Código:
Expediente: 13-275276-9	Solicitante / ***Quejoso / Demandante / otros.***
Prueba excluida: cd	
N°. de Pruebas excluidas: 1	
Fecha de emisión de la Prueba:	

UBICACIÓN DE LA PRUEBA EN LA SECCIÓN DE MATERIAL GRÁFICO

N°. de bloque:		Otras especificaciones:
Nº. de rodante:		
Nº. de estante:		
N°. de archivador:		
Nº. de entrepaño:		
Nº. de gaveta:		
N°. de caja:		

IMPORTANTE:

- El material gráfico ***o especial*** que se encuentra ***dentro o anexo a*** las unidades documentales o expedientes, debe extraerse y llevarse a aquella sección del archivo que se haya dispuesto para conservar documentos en distintos formatos.
- Entiéndase por material gráfico todos aquellos dibujos, croquis, mapas, planos, fotografías, ilustraciones, pictografías, códices, prensa, objetos tridimensionales, entre otros.

Observaciones:

Contiene
1 archivo PDF procesado y
cargado al sistema

Andrea

Unidad de Conservación

- ☐ Bolsa
- ☐ Caja
- ☐ Libro
- ☐ Sobre
- ☐ Tomo
- ☐ Otro

Soporte Documental

- X CD
- ☐ Disquete
- ☐ DVD
- ☐ Folleto
- ☐ Periódico
- ☐ Plano
- ☐ Publicación Periódica
- ☐ USB
- ☐ Otro

ANEXO INVENTORES

1.) KOVACEVICH, Brian Robert
(13916 233rd St. SE Snohomish, Washington 98296, Estados Unidos de América);

2.) GARCIA-MARTINEZ, Leon F.
(4926 214th St. SE Woodinville, Washington 98072, Estados Unidos de América);

3.) OLSON, Katie
(6700 NE 182nd St. #D207 Kenmore, Washington 98028, Estados Unidos de América);

4.) DUTZAR, Benjamín H.
(3124A Franklin Ave. E Seattle, Washington 98102, Estados Unidos de América);

5.) BILLGREN, Jens J.
(7309 Sand Point Way NE #B948 Seattle, Washington 98115, Estados Unidos de América);

6.) LATHAM, John A.
(2409 10th Ave. NW Seattle, Washington 98119, Estados Unidos de América);

7.) MITCHELL, Danielle M.
(6522B 24th Ave. NE Seattle, Washington 98115, Estados Unidos de América);

8.) MCNEILL, Patricia Dianne
(1333 South 290th Place Federal Way, Washington 98003, Estados Unidos de América).

9.) JANSON, Nicole M.
(1413 N. 47th St. Seattle, Washington 98103, Estados Unidos de América);

10.) LOOMIS, Maria-Cristina
(4807 196th St. SE Bothell, Washington 98012, Estados Unidos de América).

COMPOSICIONES ANTI-CGRP Y USO DE LAS MISMAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos No. 61/488,660 (No. de expediente del representante 67858.730300) presentada el 20 de mayo de 2011, titulada "COMPOSICIONES ANTI-CGRP Y USO DE LAS MISMAS" que se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad.

La presente solicitud contiene un Listado de secuencias que ha sido presentado en formato ASCII a través de EFS-Web y se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad. Dicha copia ASCII, creada el 18 de mayo de 2012, se denomina 67858o730301.txt y tiene un tamaño de 203.815 bytes.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Campo de la invención

Esta invención se refiere a anticuerpos y fragmentos de los mismos (incluidos fragmentos Fab) que tienen especificidad de unión con el Péptido Relacionado con el Gen de la Calcitonina (de aquí en adelante “CGRP”, por sus siglas en inglés). La invención también se refiere a método para la detección de enfermedades y trastornos asociados con el CGRP, y métodos para prevenir o tratar enfermedades o trastornos asociados con el CGRP mediante la administración de dichos anticuerpos o fragmentos de los mismos.

Descripción de la técnica relacionada

El péptido relacionado con el gel de la calcitonina (CGRP) se produce como un neuropéptido multifuncional de 37 aminoácidos de longitud. Existen dos formas de CGRP en los humanos, el CGRP-alfa y el CGRP y tienen actividades similares. El CGRP-alfa y el CGRP-beta difieren en tres aminoácidos en los humanos y derivan de genes diferentes. La familia de péptidos CGRP incluye amilina, adrenomedulina y calcitonina, aunque cada una tiene receptores y actividades biológicas diferenciadas. Doods, H., ***Curr. Op. Invest. Drugs***, 2(9):1261-68 (2001).

Varios tejidos liberan el CGRP tales como nervios trigéminos, los cuales cuando se activan liberan neuropéptidos en las meninges, mediando la inflamación neurógena que se caracteriza por la vasodilatación, fugas vascular y degradación de mastocitos. Durham, P.L., ***New Eng. J. Med.***, 350 (11):1073-75 (2004). Los efectos biológicos de CGRP son mediados a través del receptor de CGRP (CGRP-R), que consiste en un componente de siete transmembranas, conjuntamente con una proteína de membrana asociada al receptor (RAMP, por sus siglas en inglés). El CGRP-R requiere además la actividad de la proteína componente de receptor (RCP, por sus siglas en inglés), que es esencial para un acoplamiento eficaz a la adenilato ciclasa a través de las proteínas G y la producción de cAMP. Doods, H., ***Curr. Op. Invest. Drugs***, 2(9):1261-68 (2001).

Las jaquecas son un trastorno neurovascular que afecta a aproximadamente 10% de la población adulta en los Estados Unidos y típicamente son acompañadas por cefaleas intensas.

Aproximadamente 20-30% de las personas que sufren jaquecas padecen aura, que comprende fenómenos neurológicos focales que preceden y/o acompañan el episodio. Se cree que el CGRP tiene un papel importante en el desarrollo de las jaquecas. Por ejemplo, se identificaron concentraciones de CGRP en plasma elevadas en la sangre venosa yugular durante la fase de cefalea de las jaquecas, hasta la exclusión de otros neuropéptidos. Asimismo, de acuerdo con Arulmozhi ***et al***, se ha identificado los siguiente en las personas que sufren jaquecas: (1) una fuerte correlación entre las concentraciones de CGRP en plasma y las jaquecas; (2) la infusión de CGRP produjo una cefalea similar a una jaqueca; (3) los niveles iniciales de CGRP eran elevados; y (4) los cambios en los niveles de CGRP en plasma durante crisis jaquecosas se correlacionaron considerablemente con la intensidad de la cefalea. Arulmozhi, D.K., ***et al.***, Vas. Pharma., 43: 176-187 (2005).

Un tratamiento eficaz para las jaquecas es la administración de triptanos, que son una familia de fármacos basados en triptamina, incluidos sumatriptan y rizatriptan. Los miembros de esta familia tienen afinidad con múltiples receptores de serotonina, incluidos 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D} y 5-HT_{1F}. Los miembros de esta familia de fármacos comprimen selectivamente los vasos cerebrales, pero también provocar efectos vasoconstrictores en los vasos coronarios. Durham, P.L., ***New Eng. J. Med.***, 350 (11):1073-75 (2004). Existe un riesgo teórico de espasmo coronario en pacientes con enfermedad cardíaca establecida luego de la administración y

rara vez pueden producirse episodios cardíacos después de tomar triptanos. Se señala que son contraindicados para pacientes con enfermedad coronaria vascular.

De forma similar, el dolor a menudo puede tratarse mediante la administración de ciertos narcóticos o fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE). Sin embargo, la administración de estos tratamientos puede ocurrir a expensas de ciertas consecuencias negativas. Los AINE tienen el potencial de provocar insuficiencia renal, sangrado intestinal y disfunción hepática. Los narcóticos tienen el potencial de provocar náuseas, vómitos, funcionamiento mental alterado y adicción. Por lo tanto, es deseable identificar tratamientos alternativos para el dolor a efectos de evitar algunas de estas consecuencias negativas.

Se cree que el CGRP tiene un papel importante en una multitud de enfermedades y trastornos, que incluyen, a modo no taxativo, jaquecas, cefaleas y dolor.

Por ejemplo, se ha informado que el CGRP puede correlacionarse o incluso tener un papel causal en la vejiga hiperactiva. Las evidencias que pueden correlacionar el CGRP con la afección de vejiga hiperactiva incluyen el hecho de que el CGRP está presente en el tracto urinario, DRG y médula espinal - (Wharton et al., 1986 Neurosci (3):727) y también que las aferentes de fibras C son fundamentales para transportar impulsos implicados en la micción a la médula espinal (Yoshida et al., 2011 J Pharmacol Sci (112):128). Además, se ha informado que la administración intravesical de Botox suprime el CGRP y reduce considerablemente el intervalo

de intercontracción en el modelo de dolor vesical inducido por ácido acético (Chuang et al., 2004 J Urol (172):1529; Chuang et al., 2009 J Urol (182):786)

Es videncia de que el CGRP puede tener un papel causal en esta afección una patente publicada recientemente que contiene datos que supuestamente sugieren que un Ab anti-CGRP divulgado en la misma redujo la cantidad de contracciones vesicales en un modelo de vejiga hiperactiva inducido por aceite de trementina –(Pfizer WO 2011/024113)).

Debido a la participación del CGRP percibida en estos y otros trastornos, permanece en la técnica la necesidad de composiciones y métodos útiles para prevenir o tratar enfermedades y trastornos asociados con el CGRP, mientras se evitan los efectos secundarios. Permanece en la técnica una necesidad de composiciones y métodos para reducir o inhibir enfermedades o trastornos asociados con el CGRP, tales como jaquecas, cefaleas, vejiga hiperactiva y dolor.

BREVE COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se dirige a anticuerpos específicos y fragmentos de los mismos que tienen especificidad de unión con CGRP, en especial, anticuerpos que tiene una especificidad epitópica deseada, alta afinidad y/o avidez y/o propiedades funcionales. Otra realización de esta invención se refiere a anticuerpos descritos en la presente, que comprenden las secuencias de los polipéptidos de V_H, V_L y CDR descritos en la presente y los polinucleótidos que los codifican. Una realización preferida de la invención se

dirige a anticuerpos quiméricos o humanizado y fragmentos de los mismos (incluidos fragmentos Fab) capaces de unirse a CGRP y/o inhibir las actividades biológicas mediadas por la unión de CGRP al receptor de CGRP (“CGRP-R”).

En otra realización preferida de la invención, se contemplan anticuerpos de longitud completa y fragmentos Fab que inhiben la producción de cAMP impulsada por CGRP-alfa-, CGRP-beta- y CGRP de rata. En una realización preferida adicional de la invención, se contemplan anticuerpos de longitud completa y fragmentos que reducen la vasodilatación en un receptor luego de la administración.

En otra realización de la invención, los anticuerpos quiméricos o humanizados y fragmentos de los mismos (incluidos los fragmentos Fab) capaces de unirse a CGRP son útiles en métodos dirigidos a reducir, tratar o prevenir jaquecas (con o sin aura), cáncer o tumores, angiogénesis asociada con cáncer o crecimiento tumoral, angiogénesis asociada con cáncer o supervivencia tumoral, pérdida de peso, dolor, jaquecas hemipléjicas, cefaleas en brotes, neuralgia jaquecosa, cefaleas crónicas, cefaleas tensionales, cefaleas generales, sofocos, hemicránea paroxística crónica, cefaleas secundarias debido a un problema estructural subyacente en la cabeza o el cuello, neuralgia craneana, cefaleas sinusales (tales como por ejemplas las asociadas con la sinusitis) y cefaleas o jaquecas inducidas por alergias. Los anticuerpos y fragmentos de anticuerpo de la presente invención específicamente tienen utilidad en el tratamiento, prevención, mejora, control o reducción del riesgo de padecer

una o más de las siguientes afecciones o enfermedades: vejiga hiperactiva y otras afecciones urinarias que incluyen cistitis, dolor; dolor crónico; inflamación neurógena y dolor inflamatorio; dolor neuropático; dolor ocular; dolor de dientes; dolor posquirúrgico, dolor relacionado con traumatismo, dolor relacionado con quemadura, diabetes; diabetes mellitus no dependiente de insulina y otros trastornos autoinmunitarios inflamatorios, trastornos vasculares; inflamación; artritis; hiperreactividad bronquial, asma; choque; sepsis; síndrome de abstinencia de opiáceo; tolerancia a la morfina; sofocos en hombres y mujeres; dermatitis alérgica; psoriasis; encefalitis; traumatismo cerebral; epilepsia; enfermedades neurodegenerativas; enfermedades cutáneas que incluyen pruritis, eritema cutáneo neurógeno, rosácea y eritema; enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome del intestino irritable, cistitis; dismenorrea y otras afecciones que potencialmente pueden tratarse o prevenirse o cuyos síntomas pueden mejorarse mediante el antagonismo de los receptores de CGRP. Es de especial importancia el tratamiento agudo o profiláctico de la cefalea, incluida la jaqueca y la cefalea en brotes, y otras afecciones relacionadas con el dolor así como la vejiga hiperactiva.

En otra realización de la invención, los anticuerpos quiméricos o humanizados y fragmentos de los mismos (incluidos los fragmentos Fab) capaces de unirse a CGRP son preferiblemente útil en métodos dirigidos a reducir, tratar o prevenir el reflujo gastroesofágico y el dolor visceral

asociado con el reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, ileitis, colitis ulcerosa, cólicos renales, dismenorrea, cistitis, período menstrual, parto, menopausia, prostatitis o pancreatitis.

En otra realización de la invención, estos anticuerpos y versiones humanizadas pueden derivarse de células inmunitarias de conejo (linfocitos B) y pueden seleccionarse en base a su homología (identidad secuencial) con las secuencia de líneas germinales humanas. Estos anticuerpos puede requerir modificaciones mínimas o ninguna, facilitando así la conservación de las propiedades funcionales después de la humanización. Una realización adicional de la invención se dirige a fragmentos de anticuerpos anti-CGRP que abarcan los polipéptidos de V_H, V_L y CDR, por ejemplo, derivados de células inmunitarias de conejo y los polinucleótidos que los codifican, así como el uso de estos fragmentos de anticuerpos y los polinucleótidos que codifican los mismos en la creación de nuevas composiciones de anticuerpos y polipéptidos capaces de unirse a CGRP y/o complejos CGRP/CGRP-R.

La invención también contempla conjugados de anticuerpos anti-CGRP y fragmentos de unión de los mismos conjugados con uno o más restos funcionales o detectables. La invención contempla además métodos para producir dichos anticuerpos quiméricos o humanizados anti-CGRP o complejos anti-CGRP/CGRP-R y fragmentos de unión de los mismos. En una realización, los fragmentos de unión incluyen, a modo no taxativo, fragmentos Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv, scFv, SMIPs

(siglas de productos inmunofarmacéuticos de molécula pequeña), cuerpos de camélidos, nanocuerpos e IgNAR (nuevo receptor de antígeno).

Realizaciones de la invención se refieren al uso de anticuerpos anti-CGRP y fragmentos de unión de los mismos para el diagnóstico, evaluación y tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con CGRP o la expresión aberrante del mismo. La invención también contempla el uso de de fragmentos de anticuerpos anti-CGRP para el diagnóstico, evaluación y tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con CGRP o la expresión aberrante del mismo. Otras realizaciones de la invención se relacionan con la producción de anticuerpos anti-CGRP o fragmentos de los mismos en células huésped recombinantes, por ejemplo, células de mamíferos tales como células CHO, NSO o HEK 293, o células de levadura (por ejemplo, levadura diploide tal como ***Pichia*** diploide) y otras cepas de levadura.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS DIVERSAS VISTAS DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 proporciona las secuencias polinucleotídicas y polipeptídicas correspondientes al Anticuerpo Ab1 de longitud completa.

La Figura 2 proporciona las secuencias polinucleotídicas y polipeptídicas correspondientes al Anticuerpo Ab2 de longitud completa.

La Figura 3 proporciona las secuencias polinucleotídicas y polipeptídicas correspondientes al Anticuerpo Ab3 de longitud completa.

La Figura 4 proporciona las secuencias polinucleotídicas y polipeptídicas correspondientes al Anticuerpo Ab4 de longitud completa.

La Figura 5 proporciona las secuencias polinucleotídicas y polipeptídicas correspondientes al Anticuerpo Ab5 de longitud completa.

La Figura 6 proporciona las secuencias polinucleotídicas y polipeptídicas correspondientes al Anticuerpo Ab6 de longitud completa.

La Figura 7 proporciona las secuencias polinucleotídicas y polipeptídicas correspondientes al Anticuerpo Ab7 de longitud completa.

La Figura 8 proporciona las secuencias polinucleotídicas y polipeptídicas correspondientes al Anticuerpo Ab8 de longitud completa.

La Figura 9 proporciona las secuencias polinucleotídicas y polipeptídicas correspondientes al Anticuerpo Ab9 de longitud completa.

La Figura 10 proporciona las secuencias polinucleotídicas y polipeptídicas correspondientes al Anticuerpo Ab10 de longitud completa.

La Figura 11 proporciona las secuencias polinucleotídicas y polipeptídicas correspondientes al Anticuerpo Ab11 de longitud completa.

La Figura 12 proporciona las secuencias polinucleotídicas y polipeptídicas correspondientes al Anticuerpo Ab12 de longitud completa.

La Figura 13 proporciona las secuencias polinucleotídicas y polipeptídicas correspondientes al Anticuerpo Ab13 de longitud completa.

La Figura 14 proporciona las secuencias polinucleotídicas y polipeptídicas correspondientes al Anticuerpo Ab14 de longitud completa.

La Figura 15 proporciona los datos de unión de ELISA del CGRP-alfa ELISA obtenidos siguiendo el protocolo en el Ejemplo 1 *infra* para los anticuerpos Ab1, Ab2, Ab3 y Ab4.

La Figura 16 proporciona los datos de unión de ELISA del CGRP-alfa ELISA obtenidos siguiendo el protocolo en el Ejemplo 1 *infra* para los anticuerpos Ab5, Ab6, Ab7 y Ab8.

La Figura 17 proporciona los datos de unión de ELISA del CGRP-alfa ELISA obtenidos siguiendo el protocolo en el Ejemplo 1 *infra* para los anticuerpos Ab9, Ab10 y Ab14.

La Figura 18 proporciona los datos de unión de ELISA del CGRP-alfa ELISA obtenidos siguiendo el protocolo en el Ejemplo 1 *infra* para los anticuerpos Ab11, Ab12 y Ab13.

La Figura 19 demuestra la inhibición de la producción de cAMP impulsada por CGRP-alfa mediante los anticuerpos Ab1, Ab2 y Ab4, obtenidos siguiendo el protocolo en el Ejemplo 1 *infra*.

La Figura 20 demuestra la inhibición de la producción de cAMP impulsada por CGRP-alfa mediante el anticuerpo Ab3, obtenido siguiendo el protocolo en el Ejemplo 1 *infra*.

La Figura 21 demuestra la inhibición de la producción de cAMP impulsada por CGRP-alfa mediante los anticuerpos Ab5 y Ab6, obtenidos siguiendo el protocolo en el Ejemplo 1 *infra*.

La Figura 22 demuestra la inhibición de la producción de cAMP impulsada por CGRP-alfa mediante los anticuerpos Ab7, Ab8, Ab9 y Ab10, obtenidos siguiendo el protocolo en el Ejemplo 1 *infra*.

La Figura 23 demuestra la inhibición de la producción de cAMP impulsada por CGRP-alfa mediante los anticuerpos Ab11, Ab12 y Ab13, obtenidos siguiendo el protocolo en el Ejemplo 1 *infra*.

La Figura 24 demuestra la inhibición de la producción de cAMP impulsada por CGRP-alfa mediante el anticuerpo Ab14, obtenido siguiendo el protocolo en el Ejemplo 1 *infra*.

La Figura 25 demuestra la inhibición de la producción de cAMP impulsada por CGRP-beta mediante los anticuerpos Ab1, Ab2 y Ab3, obtenidos siguiendo el protocolo en el Ejemplo 1 *infra*.

La Figura 26 demuestra la inhibición de la producción de cAMP impulsada por CGRP-beta mediante los anticuerpos Ab4, Ab5 y Ab6, obtenidos siguiendo el protocolo en el Ejemplo 1 *infra*.

La Figura 27 demuestra la inhibición de la producción de cAMP impulsada por CGRP-alfa mediante los anticuerpos Ab7 y Ab8, obtenidos siguiendo el protocolo en el Ejemplo 1 *infra*.

La Figura 28 demuestra la inhibición de la producción de cAMP impulsada por CGRP-beta mediante los anticuerpos Ab9, Ab10 y Ab14, obtenidos siguiendo el protocolo en el Ejemplo 1 *infra*.

La Figura 29 demuestra la inhibición de la producción de cAMP impulsada por CGRP-alfa mediante los anticuerpos Ab11, Ab12 y Ab13, obtenidos siguiendo el protocolo en el Ejemplo 1 *infra*.

La Figura 30 demuestra la inhibición de la producción de cAMP impulsada por CGRP de rata mediante los anticuerpos Ab1, Ab2, Ab4 y Ab5, obtenidos siguiendo el protocolo en el Ejemplo 1 *infra*.

La Figura 31 demuestra la inhibición de la producción de cAMP impulsada por CGRP de rata mediante los anticuerpos Ab3 y Ab6, obtenidos siguiendo el protocolo en el Ejemplo 1 *infra*.

La Figura 32 demuestra la inhibición de la producción de cAMP impulsada por CGRP de rata mediante los anticuerpos Ab7 y Ab8, obtenidos siguiendo el protocolo en el Ejemplo 1 *infra*.

La Figura 33 demuestra la inhibición de la producción de cAMP impulsada por CGRP de rata mediante el anticuerpo Ab9, obtenido siguiendo el protocolo en el Ejemplo 1 *infra*.

La Figura 34 demuestra la inhibición de la producción de cAMP impulsada por CGRP de rata mediante el anticuerpo Ab10, obtenido siguiendo el protocolo en el Ejemplo 1 *infra*.

La Figura 35 demuestra la inhibición de la producción de cAMP impulsada por CGRP de rata mediante los anticuerpos Ab11 y Ab12, obtenidos siguiendo el protocolo en el Ejemplo 1 *infra*.

La Figura 36 demuestra la inhibición de la producción de cAMP impulsada por CGRP de rata mediante el anticuerpo Ab13, obtenido siguiendo el protocolo en el Ejemplo 1 *infra*.

La Figura 37 demuestra la inhibición de la producción de cAMP impulsada por CGRP de rata mediante el anticuerpo Ab14, obtenido siguiendo el protocolo en el Ejemplo 1 *infra*.

La Figura 38 demuestra la inhibición de la unión de CGRP radioetiquetado a CGRP-R mediante los anticuerpos Ab1-Ab13, obtenidos siguiendo el protocolo en el Ejemplo 6 *infra*.

La Figura 39 demuestra una reducción en la vasodilatación obtenida mediante la administración de los anticuerpos Ab3 y Ab6 luego de la administración de capsaicina en un modelo de rata, con respecto a un anticuerpo testigo, obtenidos siguiendo el protocolo en el Ejemplo 7 *infra*.

La Figura 40 demuestra una reducción en la vasodilatación obtenida mediante la administración del anticuerpo Ab6 a diferentes concentraciones luego de la administración de capsaicina en un modelo de rata, con respecto a un anticuerpo testigo, obtenido siguiendo el protocolo en el Ejemplo 7 *infra*.

La FIG. 41A-C muestra el efecto beneficioso del Ab3 sobre la capacidad vesical durante la infusión de solución salina. Se administró el Ab3 o un anticuerpo testigo negativo a los animales, luego se monitorearon durante la infusión de solución salina en la vejiga. Aumentó el ICI (panel A) y disminuyó la MF (panel B), indicando una capacidad vesical aumentada. Las diferencias en la AM (panel C) estuvieron dentro de la desviación estándar y no fueron considerables estadísticamente. Los asteriscos indican la mejora estadísticamente considerable ($p < 0,05$ prueba t de Student para datos no apareados, comparación con el Ab testigo Negativo). Leyenda: barras completas: tratado con Ab3 (10 mg/kg); barras abiertas: anticuerpo testigo negativo (10 mg/kg). Las barras de error indican la desviación estándar. Abreviaturas: ICI : Intervalo de intercontracción; MF : Frecuencia de micción; AM : Amplitud de micción.

La FIG. 42 muestra el efecto de Ab2 en un modelo de dolor neuropático. La alodinia mecánica se indujo mediante cirugía de Chung (ligadura de los nervios espinales L5/L6) y se comparó el grado de sensibilidad entre los animales tratados con Ab2 (barras discontinuas) y los animales testigo (barras completas). Los valores más altos indican menos sensibilidad. La sensibilidad promedio fue similar el día 13 (antes de la administración de Ab2) pero mejoró los días 14 y 17. Las barras de error indican el error estándar de la media.

La FIG. 43 muestra el efecto analgésico de Ab2 y morfina. La sensibilidad al dolor se evaluó mediante el tiempo de retirada de cola (eje y, segundos) para animales a los que se administró morfina (cuadrados abiertos), Ab2 (10 mg/kg, triángulos completos) o vehículo (testigo negativo, círculos abiertos). Los animales desarrollaron tolerancia a la morfina y exhibieron tiempos de retirada de la cola similares a los animales testigo el día 4. En cambio, los animales tratados con Ab2 exhibieron una mejora sostenida en el tiempo de retirada de la cola a lo largo del experimento (hasta el día 7). El mejora en los animales tratados con b2 fue estadísticamente considerable ($p < 0,05$ ANOVA de una sola vía seguido de prueba de Dunnett, comparación con el vehículo, indicada mediante asteriscos). Las barras de error indican el error estándar de la media.

La FIG. 44 muestra el efecto analgésico dependiente de la dosificación del Ab2. El día 0 (posterior a la primera prueba de retirada de la cola), se administró el anticuerpo

Ab2 a las ratas a una dosificación de 1 mg/kg (cuadrados completos), 3 mg/kg (triángulos completos apuntando hacia abajo), o 10 mg/kg (triángulos completos apuntando hacia arriba), o un vehículo (círculos abiertos) o el anticuerpo testigo negativo (cuadrados abiertos). El tiempo de retirada de la cola de las ratas en respuesta a un estímulo térmico doloroso se evaluó diariamente (tiempos más altos indican insensibilidad relativa al dolor). El tiempo de retirada de la cola se aumentó de una forma dependiente de la dosificación mediante la administración de Ab2. Los asteriscos indican aumentos estadísticamente considerables en el tiempo de retirada de la cola ($p < 0,05$ ANOVA de una sola vía seguido de prueba de Dunnett, comparación con el vehículo). Las barras de error indican el error estándar de la media.

La FIG. 45 muestra el efecto analgésico de Ab2 en combinación con la morfina, y cuando la morfina se retira después del inicio de la tolerancia a la morfina. El día 0 (posterior a la primera prueba de retirada de la cola), se administró el anticuerpo Ab2 a las ratas a una dosificación de 10 mg/kg (cuadrados completos y triángulos completos) o vehículo (círculos abiertos). Luego, se administró morfina a las ratas diariamente los días 1 a 10 (cuadrados completos) o solo los días 1 a 4 (triángulos completos). El tiempo de retirada de la cola inicialmente aumentó en gran medida en los ratones tratados con morfina, pero disminuyó en los días posteriores indicando tolerancia a la morfina. Sin embargo, en los ratones a los cuales se les retiró la morfina después

del día 4, el tiempo de retirada de la cola aumentó y permaneció elevado entre los días 5 y 8. Las barras de error indican el error estándar de la media.

La FIG. 46 muestra el efecto de Ab2 en un modelo de dolor visceral en rata. El dolor visceral se cuantificó midiendo el umbral de distensión colónica (los valores más altos indica menos sensibilidad) para animales no tratados (barra abierta) o animales tratados con TNBS para provocar hipersensibilidad colónica crónica que recibieron un anticuerpo testigo negativo (barras completas) o Ab2 (barras discontinuas). La hipersensibilidad se alivió en 27% en los animales tratados con Ab2 y el umbral de distensión mejoró considerablemente mediante la administración de Ab2 ($p < 0,05$ test t de Student, comparación con TNBS + grupo testigo Negativo). Las barras de error indican el error estándar de la media.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE REALIZACIONES PREFERIDAS

Definiciones

Se entenderá que la presente invención no está limitada a la metodología, protocolos, líneas celulares, especies o géneros animales y reactivos específicos descritos, ya que tales pueden variar. También se entenderá que la terminología usada en la presente es con el fin de describir realizaciones específicas solamente, y no se pretende que limite el alcance de la presente invención que será limitada solamente por las

reivindicaciones adjuntas. Como se utiliza en la presente, las formas singulares "un/a", "y" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por consiguiente, por ejemplo, la referencia a "una célula" incluye una pluralidad de dichas célula y la referencia a "la proteína" incluye la referencia a una o más proteínas o equivalentes de las mismas conocidas por los expertos en la técnica y así sucesivamente. Todos los términos científicos y técnicos utilizados en la presente tienen el mismo significado comúnmente conocido por un experto en la técnica a quien está dirigida esta invención, a menos que se indique claramente lo contrario.

Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (***CGRP***): Como se usa en la presente, el CGRP abarca no solo las siguientes secuencias de aminoácidos de ***Homo sapiens*** CGRP-alfa y ***Homo sapiens*** CGRP-beta comercializadas por American Peptides (Sunnyvale CA) y Bachem (Torrance, CA):

CGRP-alfa: ACDTATCVTHRLAGLLSRSGGVVKNNFVPTNVGSKAF-NH_2 (SEQ ID NO: 281), en donde la fenilalanina en el extremo N está amidada;

CGRP-beta: ACNTATCVTHRLAGLLSRSGGMVKSNFVPTNVGSKAF-NH_2 (SEQ ID NO: 282), en donde la fenilalanina del extremo N está amidada; sino también cualesquiera formas unidas a la membrana de estas secuencias de aminoácidos de CGRP, así como mutantes (mutiens), variantes de empalme, isoformas, ortólogos, homólogos y variantes de esta secuencia.

Especies de levadura competentes para el apareamiento: En la presente invención, esto pretende abarcar ampliamente

cualquier levadura diploide o tetraploide que puede cultivarse en un cultivo. Dichas especies de levadura pueden existir en forma haploide, diploide u otra poliploide. Las células de una ploidía dada pueden, en las condiciones adecuadas, proliferar en una cantidad indefinida de generaciones en dicha forma. Las células diploides también pueden esporular para formar células haploides. El apareamiento secuencial puede resultar en cepas tetraploides a través de apareamiento adicional o fusión de cepas diploides. La presente invención contempla el uso de levadura haploide, así como células de levadura diploide u otra poliploide producidas, por ejemplo, mediante apareamiento o fusión de esferoplastos.

En una realización de la invención, la levadura competente para apareamiento es un miembro de la familia *Saccharomycetaceae*, que incluye los géneros *Arxiozyma; Ascobotryozyma; Citeromyces; Debaryomyces; Dekkera; Eremothecium; Issatchenkia; Kazachstania; Kluyveromyces; Kodamaea; Lodderomyces; Pachysolen; Pichia; Saccharomyces; Saturnispora; Tetrapisispora; Torulaspora; Williopsis;* y *Zygosaccharomyces*. Otros tipos de levadura potencialmente útiles en la invención incluyen *Yarrowia; Rhodosporidium; Candida; Hansenula; Filobasium; Sporidiobolus; Bullera; Leucosporidium* y *Filobasidella*.

En una realización preferida de la invención, la levadura competente para apareamiento es un miembro del género *Pichia*. En una realización preferida adicional de la invención, la levadura competente de apareamiento del género *Pichia* es una

de las siguientes especies: ***Pichia pastoris***, ***Pichia methanolica*** y ***Hansenula polymorpha*** (***Pichia angusta***). En una realización especialmente preferida de la invención, la levadura competente de apareamiento del género ***Pichia*** es la especie ***Pichia pastoris***.

Célula de levadura haploide: Una célula que tiene una sola copia de cada gen de su complemento genómico (cromosómico) normal.

Célula de levadura poliploide: Una célula que tiene más de una copia de su complemento genómico (cromosómico) normal.

Célula de levadura diploide: Una célula que tiene dos copias (alelos) de esencialmente cada gen de sus complemento genómico normal, formado típicamente mediante el proceso de fusión (apareamiento) de dos células haploides.

Célula de levadura tetraploide: Una célula que tiene cuatro copias (alelos) de esencialmente cada gen de sus complemento genómico normal, formado típicamente mediante el proceso de fusión (apareamiento) de dos células haploides. Los tetraploides pueden portar dos, tres, cuatro o más casetes de expresión diferentes. Dichos tetraploides pueden obtenerse en ***S. cerevisiae*** mediante apareamiento selectivo de diploides homocigóticos heterotálicos a/a y alfa/alfa y en ***Pichia*** mediante apareamiento secuencial de haploides para obtener diploides auxotróficos. Por ejemplo, un haploide [met his] puede aparearse con el haploide [ade his] para obtener el diploide [his]; y un haploide [met arg] puede aparearse con el haploide [ade arg] para obtener el diploide [arg]; a continuación el diploide [his] x diploide [arg] para obtener

un prototrofo tetraploide. Los expertos en la técnica entenderán que la referencia a los beneficios y usos de células di diploides también puede aplicarse a las células tetraploides.

Apareamiento de levadura: El proceso mediante el cual dos células de levadura haploides se fusionan naturalmente para formar una célula de levadura diploide.

Meiosis: El proceso mediante el cual una célula de levadura diploide sufre una división reductiva para formar cuatro productos de espora haploides. Cada espora a continuación puede germinar y formar una línea celular de crecimiento vegetativo haploide.

Marcador seleccionable: Un marcador seleccionable es una gen o fragmento de gen que confiere un fenotipo de crecimiento (característica de crecimiento físico) a una célula que recibe dicho gen, por ejemplo, mediante un evento de transformación. El marcador seleccionable permite que dicha célula sobreviva y crezca en un medio de crecimiento selectivo en condiciones en que las células que no reciben dicho gen marcador seleccionable no pueden crecer. Los genes marcadores seleccionables generalmente entre dentro de varios tipos, incluidos genes marcadores seleccionables positivos tales como un gen que confiere a una célula resistencia a un antibiótico u otro fármaco, de temperatura cuando dos mutantes sensibles a la temperatura (“ts”) se cruzan o un mutante ts se transforma; genes marcadores seleccionables negativos tales como un gen biosintético que confiere a una célula la capacidad de crecer en un medio sin un nutriente

específico necesario para todos las células que no tienen dicho gen biosintético, o un gen biosintético mutagenizada que confiere a una célula la incapacidad para crecer mediante células que no tienen el gen natural; y similares. Los marcadores adecuados incluyen a modo no taxativo: ZEO; G418; LYS3; MET1; MET3a; ADE1; ADE3; URA3; y similares.

Vector de expresión: Estos vectores de ADN contienen elementos que facilitan la manipulación para la expresión de una proteína extraña dentro de la célula huésped objetivo. De forma conveniente, la manipulación de secuencias y producción de ADN para transformación se lleva a cabo primero en un huésped bacteriano, *por ejemplo E. coli,* y generalmente los vectores incluirán secuencias para facilitar dichas manipulaciones, incluido un origen de replicación bacteriano y un marcador se selección bacteriano apropiado. Los marcadores de selección codifican proteínas necesarias para la supervivencia o crecimiento de células huésped transformadas en un medio de cultivo selectivo. Las células huésped no transformadas con el vector que contiene el gen de selección no sobrevivirán en el medio de cultivo. Los genes de selección típicos codifican proteínas que (a) confieren resistencia a antibióticos u otras toxinas, (b) complementan deficiencias auxotróficas o (c) proporcionan nutrientes fundamentales no disponibles en los medios complejos. Los vectores y métodos ejemplares para la transformación de levaduras se describen, por ejemplo, en Burke, D., Dawson, D., & Stearns, T. (2000). Methods in yeast genetics: a Cold

Spring Harbor Laboratory course manual. Plainview, N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory Press.

Los vectores de expresión para uso en los métodos de la invención incluirán además secuencias específicas de levadura, incluido un marcador auxotrófico o de fármaco seleccionable para identificar las cepas de levadura transformadas. Un marcador de fármaco puede usarse adicionalmente para amplificar la cantidad de copias del vector en una célula huésped de levadura.

La secuencia codificante de polipéptido de interés se liga funcionalmente con secuencias de regulación transcripcional y translacional que proporcionan la expresión del polipéptido en células de levadura. Estos componentes de vector pueden incluir, a modo no taxativo, uno o más de los siguientes: un elemento potenciador, un promotor y una secuencia de terminación de transcripción. También pueden incluirse secuencias para la secreción del polipéptido, por ejemplo, una secuencia señal y similares. Un origen de replicación de levadura es opcional, ya que los vectores de expresión a menudo se integran en el genoma de la levadura. En una realización de la invención, el polipéptido de interés se liga funcionalmente, o fusiona, con secuencias que proporcionan la secreción optimizada del polipéptido a partir de células diploides de levadura.

Los ácidos nucleicos se "ligan funcionalmente" cuando se colocan en una relación funcional con otra secuencia de ácido nucleico. Por ejemplo, el ADN para una secuencia señal está ligado funcionalmente con un ADN para un polipéptido si se

expresa como una preproteína que participa en la secreción del polipéptido; un promotor o potenciador está ligado funcionalmente con una secuencia codificante si afecta la transcripción de la secuencia. Generalmente, "ligado funcionalmente" significa que las secuencias de ADN que están ligadas son contiguas, y, en el caso de una líder secretora, contiguas y dentro del marco de lectura. Sin embargo, los potenciadores no tienen que ser contiguos. La ligadura se logra mediante ligadura en los sitios de restricción convenientes o alternativamente a través de un método de PCR/recombinación familiar para los expertos en la técnica (Gateway^{R} Technology; Invitrogen, Carlsbad California). Si dichos sitios no existen, se usan adaptadores o conectores oligonucleotídicos sintéticos de acuerdo con la práctica convencional.

Los promotores son secuencias no traducidas ubicadas hacia 5' (en dirección a 5') con respecto al codón de inicio de una gen estructural (generalmente dentro de aproximadamente 100 a 1000 bp) que controlan la transcripción y traducción de secuencias de ácido nucleico específicas a las que están logados funcionalmente. Dichos promotores entran dentro de varias clases: promotores inducibles, constitutivos y reprimibles (que aumentan los niveles de transcripción en respuesta a la ausencia de un represor). Los promotores inducibles pueden iniciar niveles aumentados de transcripción del ADN en su control en respuesta a algún cambio en las condiciones de cultivo, *por ejemplo*, la presencia o ausencia de un nutriente o un cambio en la temperatura.

El fragmento promotor de levadura también puede servir como sitio para la recombinación homóloga y la integración del vector de expresión en el mismo sitio en el genoma de la levadura; alternativamente se usa un marcador seleccionable como el sitio para la recombinación homóloga. La transformación de ***Pichia*** se describe en Cregg ***et al.*** (1985) Mol. Cell. Biol. **5**:3376-3385.

Los ejemplos de promotores adecuados de ***Pichia*** incluyen el AOX1 y el promotor (Cregg ***et al.*** (1989) Mol. Cell. Biol. **9**:1316-1323); el promotor ICL1 (Menendez ***et al.*** (2003) Yeast **20**(13):1097-108); el promotor de gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAP) (Waterham ***et al.*** (1997) Gene **186**(1):37-44); y el promotor FLD1 (Shen ***et al.*** (1998) Gene **216**(1):93-102). El promotor ***GAP*** es un fuerte promotor constitutivo y los promotores AOX y FLD1 son inducibles.

Otros promotores de levadura incluyen ADH1, alcohol deshidrogenasa II, GAL4, PHO3, PHO5, Pyk y promotores quiméricos derivados de los mismos. Adicionalmente, se pueden usar promotores que no son de levadura en la invención tales como promotores de mamíferos, insectos, plantas, reptiles, anfibios, virus y aves. Más típicamente, el promotor comprenderá un promotor de mamífero (potencialmente endógeno con respecto a los genes expresados) o comprenderá un promotor de levadura o viral que proporciona una transcripción eficaz en sistemas de levadura.

Los polipéptido de interés pueden producirse recombinantemente no solo directamente, sino también como un polipéptido de fusión con un polipéptido heterólogo, ***por***

ejemplo, una secuencia señal u otro polipéptido que tiene un sitio de escisión específico en el extremo N de la proteína o polipéptido maduro. En general, la secuencia señal puede ser un componente del vector, o puede ser una parte de la secuencia codificante del polipéptido que se inserta en el vector. La secuencia de señal heteróloga preferiblemente es una que es reconocida y procesada a través de una de las vías estándares disponibles dentro de la célula huésped. La señal pre-pro de factor alfa de *S. cerevisiae* ha demostrado ser eficaz en la secreción de una variedad de proteínas recombinantes de *P. pastoris*. Otras secuencias señal de levadura incluyen la secuencia señal de factor de apareamiento alfa, la secuencia señal de invertasa y las secuencias señal derivadas de otros polipéptidos de levadura secretados. Adicionalmente, estas secuencias peptídicas señal pueden genomanipularse para proporcionar una secreción potenciada en sistemas de expresión de levadura diploide. Otras señales de secreción de interés también incluyen secuencias señal de mamíferos, que pueden ser heterólogas con respecto a la proteína que se está secretando o pueden ser una secuencia natural para la proteína que se está secretando. Las secuencias señal incluyen secuencias prepeptídicas y en algunos casos pueden incluir secuencias propeptídicas. Muchas de dichas secuencias señal se conocen en la técnica, incluidas las secuencia señal encontradas en las cadenas de inmunoglobulina, por ejemplo, la secuencia de preprotoxina K28, PHA-E, FACE, MCP-1 humana, secuencias señal de seroalbúmina humana, cadena pesada de Ig humana, cadena

ligera de Ig humana y similares. Por ejemplo, véase Hashimoto *et. al.* Protein Eng 11(2) 75 (1998); y Kobayashi *et. al.* Therapeutic Apheresis 2(4) 257 (1998).

La transcripción puede aumentarse insertando una secuencia activadora transcripcional en el vector. Estos activadores son elementos que actúan en cis del ADN, generalmente de aproximadamente 10 a 300 bp, que actúan sobre un promotor para aumentar su transcripción. Los potenciadores transcripcionales son relativamente independientes del sentido y la posición, han sido encontrados en 5' y 3' con respecto a la unidad de transcripción, dentro de un intrón, así como dentro de la propia secuencia codificante. El potenciador puede empalmarse en el vector de expresión en una posición 5' o 3' con respecto a la secuencia codificante, pero preferiblemente se ubica en un sitio 5' del promotor.

Los vectores de expresión usados en células huésped eucarióticas también pueden contener secuencias necesarias para la terminación de la transcripción y para estabilizar el ARNm. Dichas secuencias están disponibles comúnmente de 3' hasta el codón de terminación de traducción, en regiones no traducidas de ADN o ADNc eucarióticos o virales. Estas regiones contienen segmentos nucleotídicos transcritos como fragmentos poliadenilados en la porción no traducida del ARNm.

La construcción de vectores adecuados que contienen uno o más de los componentes indicados anteriormente emplea técnicas de ligadura o métodos de PCR/recombinación estándares. Los plásmidos aislados o fragmentos de ADN se escinden, adaptan y

vuelven a ligarse en la forma deseada para generar los plásmidos necesarios o a través de métodos de recombinación. Para el análisis para confirmar las secuencias correctas en los plásmidos construidos, las mezclas de ligadura se usa para transformar células huésped y transformantes exitosos seleccionados por resistencia a antibióticos (por ejemplo, ampicilina o Zeocina) cuando se apropiado. Los plásmidos de los transformantes se preparan, analizan mediante digestión de endonucleasa de restricción y/o se secuencian.

Como una alternativa a la restricción y ligadura de los fragmentos, se pueden usar métodos de recombinación en sitios att y enzimas de recombinación para insertar secuencias de ADN en un vector. Dichos métodos son descritos, por ejemplo, por Landy (1989) Ann.Rev.Biochem. ***58***:913-949; y son conocidos por los expertos en la técnica. Dichos métodos utilizan recombinación de ADN intermolecular que es mediada por una mezcla de lambda y proteínas de recombinación codificadas por ***E.coli***. La recombinación se producen entre sitios de acoplamiento específicos (***att***) en las moléculas de ADN que interactúan. Para una descripción de los sitios att véase Weisberg and Landy (1983) Site-Specific Recombination in Phage Lambda, en ***Lambda II***, Weisberg, ed.(Cold Spring Harbor, NY:Cold Spring Harbor Press), páginas 211-250. Los segmentos de ADN que flanquean los sitios de recombinación se cambian, a fin de que después de la recombinación, los sitios ***att*** sean secuencias híbridas que comprenden secuencias donadas por cada vector genitor. La recombinación puede producirse entre ADN de cualquier topología.

Los sitios *att* pueden introducirse en una secuencia de interés ligando la secuencia de interés en un vector apropiado; generando un producto de PCR que contienen los sitios *att* B a través del uso de cebadores específicos; generando una biblioteca de ADNc clonada en una vector apropiado que contiene sitios att; y similares.

Plegado, tal como se usa en la presente, se refiere a la estructura tridimensional de polipéptidos y proteínas, cuando las interacciones entre los residuos de aminoácidos actúan para estabilizar la estructura. Aunque las interacciones no covalentes son importantes para determinar la estructura, generalmente las proteínas de interés tendrán enlaces disulfuro covalentes intra y/o intermoleculares formados por dos residuos cisteína. Para proteínas y polipéptidos o derivados y variantes de los mismos de origen natural, el plegado adecuado es típicamente la disposición que resulta en la actividad biológica óptima, y pueden monitorearse convenientemente mediante ensayos para determinar la actividad, *por ejemplo,* unión de ligando, actividad enzimática, *etc*.

En algunos casos, por ejemplo, cuando el producto deseado es de origen sintético, los ensayos basados en la actividad biológica serán menos significativos. El plegado adecuado de dichas moléculas puede determinarse en base a propiedades físicas, consideraciones energéticas, estudios de modelado y similares.

El huésped de expresión puede modificarse adicionalmente mediante la introducción de secuencias que codifican una o

más enzimas que potencian en plegado y la formación de enlaces disulfuro, *es decir,* foldasas, chaperoninas, *etc*. Dichas secuencias pueden expresarse constitutivamente o induciblemente en la célula huésped de levadura, usando vectores, marcadores, *etc*., tales como se conocen en la técnica. Preferiblemente las secuencias, incluidos elementos reguladores transcripcionales suficientes para el patrón de expresión deseado, se integran establemente en el genoma de la levadura a través de una metodología dirigida.

Por ejemplo, el PDI eucariótico no es solo un catalizador eficaz de la oxidación de la cisteína proteica y la isomerización de enlaces disulfuro, sino que también exhibe actividad de chaperona. La coexpresión de PDI puede facilitar la producción de proteínas activas que tienen múltiples enlaces disulfuro. También es de interés la expresión de BIP (proteína de unión a cadena pesada de inmunoglobulina); ciclofilina; y similares. En una realización de la invención, cada uno de las cepas genitoras haploides expresa un enzima de plegado distinta, por ejemplo, una cepa puede expresar BIP y la otra cepa puede expresar PDI o combinaciones de las mismas.

Las expresiones "*proteína deseada*" o "*anticuerpo deseado*" se usan de forma intercambiable y se refieren generalmente a un anticuerpo genitor específico con respecto a un objetivo, es decir, CGRP o un anticuerpo quimérico o humanizado o una porción de unión del mismo derivada del mismo tal como se describe en la presente. El término “anticuerpo” pretende incluir cualquier estructura molecular que contiene una

cadena polipeptídica con una forma específica que se adapta y reconoce un epítopo, donde una o más interacciones de unión no covalentes estabilizan el complejo entre la estructura molecular y el epítopo. La molécula de anticuerpo arquetípica es la inmunoglobulina, y todos los tipos de inmunoglobulinas, IgG, IgM, IgA, IgE, IgD, etc., de todas las fuentes, por ejemplo, de humanos, roedores, conejos, vacas, ovejas, cerdos, perros, otros mamíferos, pollos, otras aves, etc., se consideran "anticuerpos". Una fuente preferida para producir anticuerpos útiles como material de partida de acuerdo con la invención son los conejos. Se han descrito numerosas secuencias codificantes de anticuerpos; y otras pueden surgir mediante métodos conocidos en la técnica. Ejemplos de los mismos incluyen anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanos y otros anticuerpos de mamíferos no humanos, anticuerpos humanizados, anticuerpos de cadena simple (tales como scFvs), cuerpos de camélidos, nanocuerpos, IgNAR (anticuerpos de cadena simple derivados de tiburones), productos inmunofarmacéuticaos modulares pequeños (SMIPs) y fragmentos de anticuerpos tales como Fabs, Fab', $F(ab')_2$ y similares. Véase Streltsov VA, et al., Structure of a shark IgNAR antibody variable domain and modeling of an early-developmental isotype, Protein Sci. 2005 Nov;14(11):2901-9. Epub 2005 Sep 30; Greenberg AS, et al., A new antigen receptor gene family that undergoes rearrangement and extensive somatic diversification in sharks, Nature. 1995 Mar 9;374(6518):168-73; Nuttall SD, et al., Isolation of the new antigen receptor from wobbegong sharks, and use as a scaffold

for the display of protein loop libraries, Mol Immunol. 2001 Aug;38(4):313-26; Hamers-Casterman C, et al., Naturally occurring antibodies devoid of light chains, Nature. 1993 Jun 3;363(6428):446-8; Gill DS, et al., Biopharmaceutical drug discovery using novel protein scaffolds, Curr Opin Biotechnol. 2006 Dec; 17(6):653-8. Epub 2006 Oct 19.

Por ejemplo, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno pueden producirse mediante manipulación genética. En esta técnica, así como con otros métodos, las células que producen anticuerpos se sensibilizan con respecto al antígeno o inmunógeno deseado. El ARN mensajero aislado de las células que producen anticuerpos se usa como plantilla para producir ADNc usando amplificación PCR. Se produce una biblioteca de vectores, conteniendo cada uno un gen de cadena pesada y un gen de cadena ligera que conservan la especificidad por el antígeno inicial, mediante inserción de las secciones apropiadas del ADNc de inmunoglobulina amplificado en los vectores de expresión. Se construye una biblioteca combinatoria combinando la biblioteca de gen de cadena pesada con la biblioteca de gen de cadena ligera. Esto resulta en una biblioteca de clones que coexpresan una cadena pesada y ligera (pareciéndose al fragmento Fab o fragmento de unión a antígeno de una molécula de anticuerpo). Los vectores que portan estos genes se cotransfectan en una célula huésped. Cuando se induce la síntesis del gen de anticuerpo en el huésped transfectado, las proteínas de cadena pesada y ligera se autoensamblan para producir anticuerpos activos que pueden detectarse mediante detección con el antígeno o inmunógeno.

Las secuencias codificantes de anticuerpo de interés incluyen aquellos codificados por secuencias naturales, así como ácidos nucleicos que, en virtud de la degeneración del código genético, no son idénticas en secuencia a los ácidos nucleicos divulgados y variantes de los mismos. Los polipéptidos variantes pueden incluir sustituciones, adiciones o supresiones de aminoácidos (aa). Las sustituciones de aminoácidos puede ser sustituciones de aminoácidos conservadoras o sustituciones para eliminar aminoácidos no esenciales, tal como para alterar el sitio de glicosilación, o para minimizar el plegado incorrecto mediante la sustitución o supresión de uno o más residuos de cisteína que no son necesarios para la función. Las variantes pueden diseñarse a fin de conservar o tener actividad biológica potenciada de una región específica de la proteína (*por ejemplo*, un dominio funcional, residuos de aminoácidos catalíticos, *etc.*). Las variantes también incluyen fragmentos de los polipéptidos divulgados en la presente, específicamente fragmentos biológicamente activos y/o fragmentos correspondientes a dominios funcionales. Las técnicas para la mutagénesis in vitro de genes clonados son conocidas. También se incluyen en el objeto de la invención los polipéptidos que han sido modificados usando técnicas de biología molecular regulares a fin de mejorar sus resistencia a la degradación proteolítica o para optimizar las propiedades de solubilidad o para hacerlas más adecuadas como agente terapéutico.

Los anticuerpos quiméricos pueden producirse mediante medios recombinantes combinando las regiones de cadena pesada y ligera variables (V_L y V_H), obtenidas de las células que producen el anticuerpo de una especie con las regiones de cadena pesada y ligera constantes de otra. Los anticuerpos quiméricos típicamente utilizan regiones variables de roedores o conejos y regiones constantes de humanos, a efectos de producir un anticuerpo con dominios humanos predominantemente. La producción de dichos anticuerpos quiméricos se conoce en la técnica, y puede lograrse mediante medios estándares (tales como los descritos, por ejemplo, en la Patente estadounidense No. 5.624.659, incorporada a la presente a modo de referencia en su totalidad). Se contempla además que las regiones constantes humanas de anticuerpos quiméricos de la invención pueden seleccionarse de regiones constantes de IgG1, IgG2, IgG3 y IgG4.

Los anticuerpos humanizados se genomanipulan para contener dominios de inmunoglobulina aún más similares a los humanos e incorporan solo las regiones de determinación de complementariedad del anticuerpo derivado del animal. Esto se logra examinando cuidadosamente la secuencia de los bucles hipervariables de las regiones variables del anticuerpo monoclonal y adaptándolos a la estructura de las cadenas de anticuerpo humano. Aunque a primera vista parece ser complejo, el proceso es simple en la práctica. Véase, por ejemplo, la Patente estadounidense No. 6.187.287, incorporada en sus totalidad a la presente a modo de referencia.

Además de las inmunoglobulinas enteras (o sus contrapartes recombinantes), se pueden sintetizar fragmentos de inmunoglobulina que comprenden el sitio de unión a epítopo (por ejemplo, Fab', $F(ab')_2$ u otros fragmentos). Se pueden diseñar "fragmentos" o inmunoglobulinas mínimas utilizando técnicas de inmunoglobulina recombinantes. Por ejemplo, las inmunoglobulinas "Fv" para uso en la presente invención pueden producirse sintetizando una región de cadena ligera variable fusionada y una región de cadena pesada variable. Las combinaciones de anticuerpos también son de interés, *por ejemplo,* diacuerpos, que comprenden dos especificidades de Fv distintas. En otra realización de la invención, los SMIP (productos inmunofarmacéuticos de molécula pequeña), cuerpos de camélidos, nanocuerpos e IgNAR se abarcan como fragmentos de inmunoglobulina.

Las inmunoglobulinas y fragmentos de las mismos pueden modificarse postranslacionalmente, *por ejemplo,* para agregar restos efectores tales como conectores químicos, restos detectables, tales como tintes fluorescentes, enzimas, toxinas, sustratos, materiales bioluminescentes, materiales radioactivos, restos quimioluminiscentes y similares, o restos de unión específicos, tales como estreptavidina, avidina o biotina y similares que pueden utilizarse en los métodos y composiciones de la presente invención. Se proporcionan ejemplos de moléculas efectoras adicionales *infra*.

Una secuencia polinucleotídica "corresponde" a una secuencia polipeptídica si la traducción de la secuencia

polinucleotídica de acuerdo con el código genético proporciona la secuencia polipeptídica (es decir, la secuencia polinucleotídica "codifica" la secuencia polipeptídica), una secuencia polinucleotídica "corresponde" a otra secuencia polinucleotídica si las dos secuencias codifican las misma secuencia polipeptídica.

Una región o dominio "heterólogo" de una construcción de ADN es un segmento de ADN identificable dentro de una molécula de ADN más grande que no se encuentra en asociación con la molécula más grande naturalmente. Por consiguiente, cuando la región heteróloga codifica un gen de mamífero, el gen generalmente estará flanqueado por ADN que no flanquea el ADN genómico del mamífero en el genoma del organismo fuente. Otro ejemplo de una región heteróloga es una construcción donde la secuencia codificante en sí misma no se encuentra en la naturaleza (por ejemplo, un ADNc donde la secuencia codificante genómica contiene intrones o secuencias sintéticas que tienen codones diferentes a los del gen natural). Las variaciones alélicas o eventos mutacionales de origen natural no producen una región heteróloga de ADN tal como se define en la presente.

Una "secuencia codificante" es una secuencia de codones dentro del marco que (en virtud del código genético) correspondo o codifica una secuencia proteica o peptídica. Dos secuencias codificantes se corresponden entre sí si las secuencias o sus secuencias complementarias codifican las mismas secuencias de aminoácidos. Una secuencia codificante en asociación con secuencias reguladoras apropiadas puede

transcribirse y traducirse en un polipéptido. Una señal de poliadenilación y secuencia de terminación de transcripción generalmente estarán ubicadas en 3' con respecto a la secuencia codificante. Una "secuencia promotora" es una región reguladora de ADN capaz de unirse a la ARN polimerasa en una célula e iniciar la transcripción de una secuencia codificante hacia 3' (en dirección a 3'). Las secuencias promotoras típicamente contienen sitios adicionales para la unión de moléculas reguladoras (por ejemplo, factores de transcripción) que afectan la transcripción de la secuencia codificante. Una secuencia codificante está "bajo control" de la secuencia promotora o "ligada funcionalmente" al promotor cuando la ARN polimerasa se une a la secuencia promotora en una célula transcribe la secuencia codificante en ARNm, que luego a su vez se traduce en la proteína codificada por la secuencia codificante.

Los vectores se usan para introducir una sustancia extraña, tal como ADN, ARN o proteína, en un organismo o célula huésped. Los vectores típicos incluyen virus recombinantes (para polinucleótidos) y liposomas (para polipéptidos). Un "vector de ADN" es un replicón, tal como un plásmido, fago o cósmido, al cual puede acoplarse otro segmento polinucleotídico a fin de provocar la replicación del segmento acoplado. Un "vector de expresión" es un vector de ADN que contiene secuencias reguladoras que dirigirán la síntesis polipeptídica mediante una célula huésped apropiada. Esto generalmente significa que un promotor se una a la ARN polimerasa e inicie la transcripción del ARNm, así como

sitios de unión a ribosoma y señales de iniciación para dirigir la traducción el ARNm en un polipéptido(s). La incorporación de una secuencia polinucleotídica en un vector de expresión en el sitio adecuado y en el marco de lectura correcto, con la posterior transformación de una célula huésped apropiada mediante el vector, permite la producción de un polipéptido codificado por dicha secuencia polinucleotídica.

La "amplificación" de secuencias polinucleotídicas es la producción *in vitro* de múltiples copias de una secuencia de ácido nucleico específica. La secuencia amplificada generalmente está en forma de ADN. Una variedad de técnicas para llevar a cabo dicha amplificación se describe en un artículo de reseña de Van Brunt (1990, Bio/Technol., 8(4):291-294). La reacción en cadena de la polimerasa o PCR es un prototipo de amplificación de ácido nucleico, y el uso de PCR en la presente debe considerarse ejemplar de otras técnicas de amplificación adecuadas.

La estructura general de los anticuerpos en los vertebrados ahora se entiende bien (Edelman, G. M., Ann. N.Y. Acad. Sci., 190: 5 (1971)). Los anticuerpos consisten en dos cadenas polipeptídicas ligeras idénticas de peso molecular de aproximadamente 23 000 daltons (la “cadena ligera”) y dos cadena pesadas idénticas de peso molecular de 53 000-70 000 (la “cadena pesada”). Las cuatro cadenas se unen mediante enlaces disulfuro en una configuración en “Y” en donde la cadenas ligera rodean las cadenas pesadas que comienzan en la boca de la configuración en “Y”. La porción de “rama” de la

configuración en "Y" se denomina la región F_{ab}; la porción de tallo de la configuración en "Y" se denomina la región F_C. El sentido de la secuencia de aminoácidos va desde el extremo N en la parte superior de la configuración en "Y" hasta el extremo C en la parte inferior de cada cadena. El extremo N posee la región variable que tiene especificidad para el antígeno que lo desencadenó y tiene aproximadamente 100 aminoácidos de longitud, existiendo ligeras variaciones entre la cadena ligera y pesada de anticuerpo en anticuerpo.

La región variable está ligada en cada cadena a una región constante que se extiende por la longitud restante de la cadena y que dentro de una clase específica de anticuerpos no varía con la especificidad para el anticuerpo (es decir, en antígeno que lo desencadena). Hay cinco clases principales conocidas de regiones constantes que determinan la clase de molécula de inmunoglobulina (regiones constantes de cadena pesada de IgG, IgM, IgA, IgD y IgE correspondientes a γ, μ, α, δ y ε (gamma, mu, alfa, delta o épsilon)). La región constante o clase determina la posterior función efectora del anticuerpo, incluida la activación de complemento (Kabat, E. A., Structural Concepts in Immunology and Immunochemistry, 2a Ed., páginas 413-436, Holt, Rinehart, Winston (1976)) y otras respuestas celulares (Andrews, D. W., *et al.*, Clinical Immunobiology, páginas 1-18, W. B. Sanders (1980); Kohl, S., *et al.*, Immunology, 48: 187 (1983)); mientras que la región variable determina el antígeno con el cual hará reacción. Las cadenas ligeras se clasifican en κ (kappa) o λ (lambda). Cada clase de cadena pesada puede prepararse con una cadena

ligera kappa o lambda. Las cadenas ligera y pesada se unen covalentemente entre sí, y las porciones de "cola" de las dos cadenas pesadas se unen entre sí mediante ligaduras disulfuro covalentes cuando las inmunoglobulinas se generan mediante hibridomas o células B.

La expresión "región variable" o "VR" se refiere a los dominios dentro de cada par de cadenas ligera y pesada en un anticuerpo que participan directamente en la unión del anticuerpo con el antígeno. Cada cadena pesada tiene en un extremo un dominio variable (V_H) seguido por varios dominios constantes. Cada cadena ligera tiene un dominio variable (V_L) en un extremo y un dominio constante en su otro extremo; el dominio constante de la cadena ligera se alinea con el primer dominio constante de la cadena pesada, y el dominio variable de la cadena ligera se alinea con el dominio variable de la cadena pesada.

Las expresiones "región de determinación de complementariedad", "región hipervariable" o "CDR" se refieren a una o más de las regiones hipervariables o de determinación de complementariedad (CDRs) encontradas en las regiones variables de las cadenas ligera o pesada de un anticuerpo (*Véase* Kabat, E. A. *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., (1987)). Estas expresiones incluyen las regiones hipervariables tales como las definieron Kabat *et al.* ("Sequences of Proteins of Immunological Interest," Kabat E., *et al.*, US Dept. of Health and Human Services, 1983) o los bucles hipervariables en las estructuras tridimensionales

de los anticuerpos (Chothia and Lesk, J Mol. Biol. 196 901-917 (1987)). Las CDR en cada cadena se mantienen muy próximas mediante regiones marco y, con las CDR de la otra cadena, contribuyen a la formación del sitio de unión a antígeno. Dentro de las CDR, hay aminoácidos seleccionados que se han descrito como la regiones de determinación de selectividad (SDR) que representan los residuos de contacto fundamenteles usados por la CDR en la interacción anticuerpo-antígeno (Kashmiri, S., Methods, 36:25-34 (2005)).

Las expresiones "región marco" o "FR" se refieren a una o más de las regiones marco dentro de las regiones variables de las cadenas ligera y pesada de un anticuerpo (*Véase* Kabat, E. A. *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institutes of Health, Bethesda, Md., (1987)). Estas expresiones incluyen aquellas regiones de secuencia de aminoácidos interpuestas entre las CDR dentro de las regiones variables de las cadenas ligera y pesada de un anticuerpo.

Anticuerpos anti-CGRP y fragmentos de unión de los mismos que tienen actividad de unión para CGRP

Anticuerpo Ab1

En una realización, la invención incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena ligera variable que comprende la secuencia establecida a continuación:
QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSS

RFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 1).

La invención también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia establecida a continuación: QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSS RFKGSGSGTQFTLTISDLECADAATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 2).

La invención además incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena pesada variable que comprende la secuencia establecida a continuación: QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGINDNTYYASW AKGRFTISRASSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 3).

La invención también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia establecida a continuación: QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGINDNTYYASW AKGRFTISRASSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP

SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 4).

La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 5; SEQ ID NO: 6; y SEQ ID NO: 7 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 1 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 2, y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 8; SEQ ID NO: 9; y SEQ ID NO: 10 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 3 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 4 o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otra realización de la invención, los anticuerpos de la invención o fragmentos de los mismos comprenden, o alternativamente consisten en, combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias de cadena ligera variable y pesada variable y las secuencias de cadena ligera y pesada establecidas anteriormente, incluidas todas estas.

La invención también contempla fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP. En una realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 1 o SEQ ID NO: 2. En otra realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 3 o SEQ ID NO: 4.

En una realización adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 5; SEQ ID NO: 6; y SEQ ID NO: 7 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 1 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 2.

En una realización adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 8; SEQ ID NO: 9; y SEQ ID NO: 10 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 3 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 4.

La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en la presente. En una realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, uno, dos, tres o más, incluidos todos los siguientes fragmentos de anticuerpo: la región de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 1; la región de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 3; las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 5; SEQ ID NO: 6; y SEQ ID NO: 7) de la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 1; y las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 8; SEQ ID NO: 9; y SEQ ID

NO: 10) de la región de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 3.

En una realización particularmente preferida de la invención, el anticuerpo anti- CGRP quimérico es Ab1, que comprende o alternativamente consiste en SEQ ID NO: 2 y SEQ ID NO: 4, y tiene al menos al menos una de las actividades biológicas establecidas en la presente.

En una realización particularmente preferida adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo comprenden o alternativamente consiste en fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tiene especificidad de unión para CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab1, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 1 y la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 3. Esta realización de la invención además contempla adiciones, supresiones y variantes de SEQ ID NO: 1 y/o SEQ ID NO: 3 en dicho Fab mientras conserva la especificidad de unión para CGRP.

En una realización de la invención descrita en la presente (*infra*), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab1. En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP tales como Ab1 o fragmentos Fab del mismo pueden producirse *via* expresión en células de mamíferos tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, *Pichia pastoris*.

Anticuerpo Ab2

En una realización, la invención incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena ligera variable que comprende la secuencia establecida a continuación: QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 11).

La invención también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia establecida a continuación: QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 12).

La invención además incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena pesada variable que comprende la secuencia establecida a continuación: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGINDNTYYAS WAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 13).

La invención también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia establecida a continuación: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGINDNTYYAS

WAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP
SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 14).

La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 15; SEQ ID NO: 16; y SEQ ID NO: 17 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 11 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 12, y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 18; SEQ ID NO: 19; y SEQ ID NO: 20 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 13 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 14 o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otra realización de la invención, los anticuerpos de la invención o fragmentos de los mismos comprenden, o alternativamente consisten en, combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias de cadena ligera variable y pesada variable y las secuencias de cadena ligera y pesada establecidas anteriormente, incluidas todas estas.

La invención también contempla fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP. En una realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención

comprenden, o alternativamente consisten en, la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 11 o SEQ ID NO: 12. En otra realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 13 o SEQ ID NO: 14.

En una realización adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 15; SEQ ID NO: 16; y SEQ ID NO: 17 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 11 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 12.

En una realización adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 18; SEQ ID NO: 19; y SEQ ID NO: 20 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 13 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 14.

La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en la presente. En una realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, uno,

dos, tres o más, incluidos todos los siguientes fragmentos de anticuerpo: la región de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 11; la región de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 13; las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 15; SEQ ID NO: 16; y SEQ ID NO: 17) de la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 11; y las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 18; SEQ ID NO: 19; y SEQ ID NO: 20) de la región de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 13.

En una realización particularmente preferida de la invención, el anticuerpo anti- CGRP humanizado es Ab2, que comprende o alternativamente consiste en SEQ ID NO: 12 y SEQ ID NO: 14, y tiene al menos al menos una de las actividades biológicas establecidas en la presente.

En una realización particularmente preferida adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo comprenden o alternativamente consiste en fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tiene especificidad de unión para CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab2, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 11 y la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 13. Esta realización de la invención además contempla adiciones, supresiones y variantes de SEQ ID NO: 11 y/o SEQ ID NO: 13 en dicho Fab mientras conserva la especificidad de unión para CGRP.

En una realización de la invención descrita en la presente (*infra*), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab2. En otra

realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP tales como Ab2 o fragmentos Fab del mismo pueden producirse *via* expresión en células de mamíferos tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, *Pichia pastoris*.

Anticuerpo Ab3

En una realización, la invención incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena ligera variable que comprende la secuencia establecida a continuación: QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 21).

La invención también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia establecida a continuación: QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 22).

La invención además incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena pesada variable que comprende la secuencia establecida a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGINDNTYYAS WAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 23).

La invención también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia establecida a continuación: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGINDNTYYAS WAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 24).

La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 25; SEQ ID NO: 26; y SEQ ID NO: 27 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 21 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 22, y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 28; SEQ ID NO: 29; y SEQ ID NO: 30 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 23 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 24 o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otra realización de la invención, los

anticuerpos de la invención o fragmentos de los mismos comprenden, o alternativamente consisten en, combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias de cadena ligera variable y pesada variable y las secuencias de cadena ligera y pesada establecidas anteriormente, incluidas todas estas.

La invención también contempla fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP. En una realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 21 o SEQ ID NO: 22. En otra realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 23 o SEQ ID NO: 24.

En una realización adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 25; SEQ ID NO: 26; y SEQ ID NO: 27 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 21 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 22.

En una realización adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 28; SEQ ID NO: 29; y SEQ ID NO: 30 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones

hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 23 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 24.

La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en la presente. En una realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, uno, dos, tres o más, incluidos todos los siguientes fragmentos de anticuerpo: la región de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 21; la región de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 23; las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 25; SEQ ID NO: 26; y SEQ ID NO: 27) de la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 21; y las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 28; SEQ ID NO: 29; y SEQ ID NO: 30) de la región de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 23.

En una realización particularmente preferida de la invención, el anticuerpo anti-CGRP quimérico es Ab3, que comprende o alternativamente consiste en SEQ ID NO: 22 y SEQ ID NO: 24, y tiene al menos al menos una de las actividades biológicas establecidas en la presente.

En una realización particularmente preferida adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo comprenden o alternativamente consiste en fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tiene especificidad de unión para CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab3, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 21 y la

secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 23. Esta realización de la invención además contempla adiciones, supresiones y variantes de SEQ ID NO: 21 y/o SEQ ID NO: 23 en dicho Fab mientras conserva la especificidad de unión para CGRP.

En una realización de la invención descrita en la presente (*infra*), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab3. En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP tales como Ab3 o fragmentos Fab del mismo pueden producirse *via* expresión en células de mamíferos tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, *Pichia pastoris*.

Anticuerpo Ab4

En una realización, la invención incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena ligera variable que comprende la secuencia establecida a continuación: QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGQPPKQLIYDASTLASGVPS RFSGSGSGTQFTLTISGVQCNDAAAYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 31).

La invención también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia establecida a continuación:

QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGQPPKQLIYDASTLASGVPS
RFSGSGSGTQFTLTISGVQCNDAAAYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST
LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 32).

La invención además incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena pesada variable que comprende la secuencia establecida a continuación:
QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCSVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWIGVIGINGATYYASW
AKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 33).

La invención también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia establecida a continuación:
QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCSVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWIGVIGINGATYYASW
AKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP
SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS
SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW
LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP
SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH
YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 34).

La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 35; SEQ ID NO: 36; y SEQ ID NO: 37 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de

SEQ ID NO: 31 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 32, y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 39; y SEQ ID NO: 40 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 33 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 34 o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otra realización de la invención, los anticuerpos de la invención o fragmentos de los mismos comprenden, o alternativamente consisten en, combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias de cadena ligera variable y pesada variable y las secuencias de cadena ligera y pesada establecidas anteriormente, incluidas todas estas.

La invención también contempla fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP. En una realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 31 o SEQ ID NO: 32. En otra realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 33 o SEQ ID NO: 34.

En una realización adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 35; SEQ ID NO: 36; y SEQ ID NO: 37 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de

SEQ ID NO: 31 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 32.

En una realización adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 39; y SEQ ID NO: 40 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 33 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 34.

La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en la presente. En una realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, uno, dos, tres o más, incluidos todos los siguientes fragmentos de anticuerpo: la región de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 31; la región de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 33; las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 35; SEQ ID NO: 36; y SEQ ID NO: 37) de la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 31; y las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 38; SEQ ID NO: 39; y SEQ ID NO: 40) de la región de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 33.

En una realización particularmente preferida de la invención, el anticuerpo anti-CGRP humanizado es Ab4, que comprende o alternativamente consiste en SEQ ID NO: 32 y SEQ ID NO: 34, y

tiene al menos al menos una de las actividades biológicas establecidas en la presente.

En una realización particularmente preferida adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo comprenden o alternativamente consiste en fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tiene especificidad de unión para CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab4, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 31 y la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 33. Esta realización de la invención además contempla adiciones, supresiones y variantes de SEQ ID NO: 31 y/o SEQ ID NO: 33 en dicho Fab mientras conserva la especificidad de unión para CGRP.

En una realización de la invención descrita en la presente (*infra*), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab4. En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP tales como Ab4 o fragmentos Fab del mismo pueden producirse *via* expresión en células de mamíferos tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, *Pichia pastoris*.

Anticuerpo Ab5

En una realización, la invención incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena ligera variable que comprende

la secuencia establecida a continuación: QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 41).

La invención también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia establecida a continuación: QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 42).

La invención además incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena pesada variable que comprende la secuencia establecida a continuación: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIGINGATYYAS WAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 43).

La invención también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia establecida a continuación: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIGINGATYYAS WAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ

DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 44).

La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 45; SEQ ID NO: 46; y SEQ ID NO: 47 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 41 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 42, y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 48; SEQ ID NO: 49; y SEQ ID NO: 50 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 43 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 44 o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otra realización de la invención, los anticuerpos de la invención o fragmentos de los mismos comprenden, o alternativamente consisten en, combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias de cadena ligera variable y pesada variable y las secuencias de cadena ligera y pesada establecidas anteriormente, incluidas todas estas.

La invención también contempla fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP. En una realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 41 o SEQ ID NO: 42. En otra realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo de

la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 43 o SEQ ID NO: 44.

En una realización adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 45; SEQ ID NO: 46; y SEQ ID NO: 47 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 41 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 42.

En una realización adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 48; SEQ ID NO: 49; y SEQ ID NO: 50 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 43 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 44.

La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en la presente. En una realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, uno, dos, tres o más, incluidos todos los siguientes fragmentos de anticuerpo: la región de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 41; la región de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 43; las

regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 45; SEQ ID NO: 46; y SEQ ID NO: 47) de la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 41; y las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 48; SEQ ID NO: 49; y SEQ ID NO: 50) de la región de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 43.

En una realización particularmente preferida de la invención, el anticuerpo anti-CGRP quimérico es Ab5, que comprende o alternativamente consiste en SEQ ID NO: 42 y SEQ ID NO: 44, y tiene al menos al menos una de las actividades biológicas establecidas en la presente.

En una realización particularmente preferida adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo comprenden o alternativamente consiste en fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tiene especificidad de unión para CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab5, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 41 y la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 43. Esta realización de la invención además contempla adiciones, supresiones y variantes de SEQ ID NO: 41 y/o SEQ ID NO: 43 en dicho Fab mientras conserva la especificidad de unión para CGRP.

En una realización de la invención descrita en la presente (*infra*), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab5. En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP tales como Ab5 o fragmentos Fab del mismo pueden producirse *via* expresión en células de mamíferos tales como células CHO, NSO

o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como ***Pichia*** diploide) y otras cepas de levadura. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, ***Pichia pastoris***.

Anticuerpo Ab6

En una realización, la invención incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena ligera variable que comprende la secuencia establecida a continuación: QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 51).

La invención también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia establecida a continuación: QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 52).

La invención además incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena pesada variable que comprende la secuencia establecida a continuación: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIGINGATYYAS WAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 53).

La invención también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia establecida a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIGINGATYYAS
WAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP
SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 54).

La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 55; SEQ ID NO: 56; y SEQ ID NO: 57 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 51 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 52, y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 59; y SEQ ID NO: 60 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 53 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 54 o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otra realización de la invención, los anticuerpos de la invención o fragmentos de los mismos comprenden, o alternativamente consisten en, combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias de cadena ligera

variable y pesada variable y las secuencias de cadena ligera y pesada establecidas anteriormente, incluidas todas estas.

La invención también contempla fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP. En una realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 51 o SEQ ID NO: 52. En otra realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 53 o SEQ ID NO: 54.

En una realización adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 55; SEQ ID NO: 56; y SEQ ID NO: 57 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 51 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 52.

En una realización adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 59; y SEQ ID NO: 60 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 53 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 54.

La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en la presente. En una realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, uno, dos, tres o más, incluidos todos los siguientes fragmentos de anticuerpo: la región de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 51; la región de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 53; las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 55; SEQ ID NO: 56; y SEQ ID NO: 57) de la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 51; y las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 58; SEQ ID NO: 59; y SEQ ID NO: 60) de la región de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 53.

En una realización particularmente preferida de la invención, el anticuerpo anti- CGRP humanizado es Ab6, que comprende o alternativamente consiste en SEQ ID NO: 52 y SEQ ID NO: 54, y tiene al menos al menos una de las actividades biológicas establecidas en la presente.

En una realización particularmente preferida adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo comprenden o alternativamente consiste en fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tiene especificidad de unión para CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab6, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 51 y la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 53. Esta realización de la invención además contempla adiciones, supresiones y variantes de SEQ ID NO: 51 y/o SEQ ID NO: 53 en

dicho Fab mientras conserva la especificidad de unión para CGRP.

En una realización de la invención descrita en la presente (*infra*), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab6. En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP tales como Ab6 o fragmentos Fab del mismo pueden producirse *via* expresión en células de mamíferos tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, *Pichia pastoris*.

Anticuerpo Ab7

En una realización, la invención incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena ligera variable que comprende la secuencia establecida a continuación: QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSS RFKGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSTGDCFVFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 61).

La invención también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia establecida a continuación: QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSS RFKGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSTGDCFVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFI

FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 62).

La invención además incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena pesada variable que comprende la secuencia establecida a continuación:

QEQLKESGGRLVTPGTSLTLTCTVSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWIGVVGINGRTYYAS WAKGRFTISRTSSTTVDLKMTRLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 63).

La invención también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia establecida a continuación:

QEQLKESGGRLVTPGTSLTLTCTVSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWIGVVGINGRTYYAS WAKGRFTISRTSSTTVDLKMTRLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPS SSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQD WLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFY PSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHN HYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 64).

La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 65; SEQ ID NO: 66; y SEQ ID NO: 67 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 61 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 62, y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID

NO: 68; SEQ ID NO: 69; y SEQ ID NO: 70 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 63 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 64 o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otra realización de la invención, los anticuerpos de la invención o fragmentos de los mismos comprenden, o alternativamente consisten en, combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias de cadena ligera variable y pesada variable y las secuencias de cadena ligera y pesada establecidas anteriormente, incluidas todas estas.

La invención también contempla fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP. En una realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 61 o SEQ ID NO: 62. En otra realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 63 o SEQ ID NO: 64.

En una realización adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 65; SEQ ID NO: 66; y SEQ ID NO: 67 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 61 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 62.

En una realización adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 68; SEQ ID NO: 69; y SEQ ID NO: 70 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 63 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 64.

La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en la presente. En una realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, uno, dos, tres o más, incluidos todos los siguientes fragmentos de anticuerpo: la región de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 61; la región de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 63; las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 65; SEQ ID NO: 66; y SEQ ID NO: 67) de la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 61; y las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 68; SEQ ID NO: 69; y SEQ ID NO: 70) de la región de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 63.

En una realización particularmente preferida de la invención, el anticuerpo anti-CGRP quimérico es Ab7, que comprende o alternativamente consiste en SEQ ID NO: 62 y SEQ ID NO: 64, y tiene al menos al menos una de las actividades biológicas establecidas en la presente.

En una realización particularmente preferida adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo comprenden o alternativamente consiste en fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tiene especificidad de unión para CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab7, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 61 y la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 63. Esta realización de la invención además contempla adiciones, supresiones y variantes de SEQ ID NO: 61 y/o SEQ ID NO: 63 en dicho Fab mientras conserva la especificidad de unión para CGRP.

En una realización de la invención descrita en la presente (*infra*), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab7. En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP tales como Ab7 o fragmentos Fab del mismo pueden producirse *via* expresión en células de mamíferos tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, *Pichia pastoris*.

Anticuerpo Ab8

En una realización, la invención incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena ligera variable que comprende la secuencia establecida a continuación: QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPS

RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSTGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 71).

La invención también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia establecida a continuación: QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSTGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 72).

La invención además incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena pesada variable que comprende la secuencia establecida a continuación: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWVGVVGINGRTYYAS WAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 73).

La invención también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia establecida a continuación: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWVGVVGINGRTYYAS WAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF

YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 74).

La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 75; SEQ ID NO: 76; y SEQ ID NO: 77 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 71 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 72, y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 78; SEQ ID NO: 79; y SEQ ID NO: 80 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 73 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 74 o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otra realización de la invención, los anticuerpos de la invención o fragmentos de los mismos comprenden, o alternativamente consisten en, combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias de cadena ligera variable y pesada variable y las secuencias de cadena ligera y pesada establecidas anteriormente, incluidas todas estas.

La invención también contempla fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP. En una realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 71 o SEQ ID NO: 72. En otra realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 73 o SEQ ID NO: 74.

En una realización adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 75; SEQ ID NO: 76; y SEQ ID NO: 77 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 71 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 72.

En una realización adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 78; SEQ ID NO: 79; y SEQ ID NO: 80 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 73 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 74.

La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en la presente. En una realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, uno, dos, tres o más, incluidos todos los siguientes fragmentos de anticuerpo: la región de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 71; la región de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 73; las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 75; SEQ ID NO: 76; y SEQ ID NO: 77) de la región de cadena

ligera variable de la SEQ ID NO: 71; y las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 78; SEQ ID NO: 79; y SEQ ID NO: 80) de la región de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 73.

En una realización particularmente preferida de la invención, el anticuerpo anti-CGRP humanizado es Ab8, que comprende o alternativamente consiste en SEQ ID NO: 72 y SEQ ID NO: 74, y tiene al menos al menos una de las actividades biológicas establecidas en la presente.

En una realización particularmente preferida adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo comprenden o alternativamente consiste en fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tiene especificidad de unión para CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab8, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 71 y la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 73. Esta realización de la invención además contempla adiciones, supresiones y variantes de SEQ ID NO: 71 y/o SEQ ID NO: 73 en dicho Fab mientras conserva la especificidad de unión para CGRP.

En una realización de la invención descrita en la presente (*infra*), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab8. En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP tales como Ab8 o fragmentos Fab del mismo pueden producirse *via* expresión en células de mamíferos tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal

como ***Pichia*** diploide) y otras cepas de levadura. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, ***Pichia pastoris***.

Anticuerpo Ab9

En una realización, la invención incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena ligera variable que comprende la secuencia establecida a continuación: QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSS RFRGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 81).

La invención también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia establecida a continuación: QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSS RFRGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 82).

La invención además incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena pesada variable que comprende la secuencia establecida a continuación: QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIGLSSYYMQWVRQSPGRGLEWIGVIGSDGKTYYATW AKGRFTISKTSSTTVDLRMASLTTEDTATYFCTRGDIWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 83).

La invención también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una

secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia establecida a continuación: QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIGLSSYYMQWVRQSPGRGLEWIGVIGSDGKTYYATW AKGRFTISKTSSTTVDLRMASLTTEDTATYFCTRGDIWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 84).

La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 85; SEQ ID NO: 86; y SEQ ID NO: 87 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 81 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 82, y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 88; SEQ ID NO: 89; y SEQ ID NO: 90 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 83 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 84 o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otra realización de la invención, los anticuerpos de la invención o fragmentos de los mismos comprenden, o alternativamente consisten en, combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias de cadena ligera variable y pesada variable y las secuencias de cadena ligera y pesada establecidas anteriormente, incluidas todas estas.

La invención también contempla fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP. En una realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 81 o SEQ ID NO: 82. En otra realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 83 o SEQ ID NO: 84.

En una realización adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 85; SEQ ID NO: 86; y SEQ ID NO: 87 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 81 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 82.

En una realización adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 88; SEQ ID NO: 89; y SEQ ID NO: 90 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 83 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 84.

La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos

en la presente. En una realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, uno, dos, tres o más, incluidos todos los siguientes fragmentos de anticuerpo: la región de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 81; la región de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 83; las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 85; SEQ ID NO: 86; y SEQ ID NO: 87) de la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 81; y las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 88; SEQ ID NO: 89; y SEQ ID NO: 90) de la región de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 83.

En una realización particularmente preferida de la invención, el anticuerpo anti-CGRP quimérico es Ab9, que comprende o alternativamente consiste en SEQ ID NO: 82 y SEQ ID NO: 84, y tiene al menos al menos una de las actividades biológicas establecidas en la presente.

En una realización particularmente preferida adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo comprenden o alternativamente consiste en fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tiene especificidad de unión para CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab9, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 81 y la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 83. Esta realización de la invención además contempla adiciones, supresiones y variantes de SEQ ID NO: 81 y/o SEQ ID NO: 83 en dicho Fab mientras conserva la especificidad de unión para CGRP.

En una realización de la invención descrita en la presente (*infra*), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab9. En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP tales como Ab9 o fragmentos Fab del mismo pueden producirse *via* expresión en células de mamíferos tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, *Pichia pastoris*.

Anticuerpo Ab10

En una realización, la invención incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena ligera variable que comprende la secuencia establecida a continuación: QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 91).

La invención también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia establecida a continuación: QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 92).

La invención además incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena pesada variable que comprende la secuencia establecida a continuación: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGSDGKTYYAT WAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCTRGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 93).

La invención también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia establecida a continuación: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGSDGKTYYAT WAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCTRGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 94).

La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 95; SEQ ID NO: 96; y SEQ ID NO: 97 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 91 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 92, y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 98; SEQ ID NO: 99; y SEQ ID NO: 100 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o

regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 93 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 94 o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otra realización de la invención, los anticuerpos de la invención o fragmentos de los mismos comprenden, o alternativamente consisten en, combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias de cadena ligera variable y pesada variable y las secuencias de cadena ligera y pesada establecidas anteriormente, incluidas todas estas. La invención también contempla fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP. En una realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 91 o SEQ ID NO: 92. En otra realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 93 o SEQ ID NO: 94.

[0100] En una realización adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 95; SEQ ID NO: 96; y SEQ ID NO: 97 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 91 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 92.

[0101] En una realización adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión

para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 98; SEQ ID NO: 99; y SEQ ID NO: 100 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 93 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 94.

[0102] La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en la presente. En una realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, uno, dos, tres o más, incluidos todos los siguientes fragmentos de anticuerpo: la región de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 91; la región de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 93; las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 95; SEQ ID NO: 96; y SEQ ID NO: 97) de la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 91; y las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 98; SEQ ID NO: 99; y SEQ ID NO: 100) de la región de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 93.

[0103] En una realización particularmente preferida de la invención, el anticuerpo anti-CGRP humanizado es Ab10, que comprende o alternativamente consiste en SEQ ID NO: 92 y SEQ ID NO: 94, y tiene al menos al menos una de las actividades biológicas establecidas en la presente.

[0104] En una realización particularmente preferida adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo comprenden o

alternativamente consiste en fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tiene especificidad de unión para CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab10, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 91 y la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 93. Esta realización de la invención además contempla adiciones, supresiones y variantes de SEQ ID NO: 91 y/o SEQ ID NO: 93 en dicho Fab mientras conserva la especificidad de unión para CGRP.

[0105] En una realización de la invención descrita en la presente (*infra*), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab10. En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP tales como Ab10 o fragmentos Fab del mismo pueden producirse *via* expresión en células de mamíferos tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, *Pichia pastoris*.

Anticuerpo Ab11

En una realización, la invención incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena ligera variable que comprende la secuencia establecida a continuación:
QVLTQTASPVSPAVGSTVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSS

RFKGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 101).

La invención también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia establecida a continuación: QVLTQTASPVSPAVGSTVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSS RFKGSGSGTQFTLTISDVQCDDAATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 102).

La invención además incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena pesada variable que comprende la secuencia establecida a continuación: QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGVNGKRYYASW AKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 103).

La invención también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia establecida a continuación: QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGVNGKRYYASW AKGRFTISKTSSTTVDLKMTSLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAP SSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSS SLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDW LNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYP

SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 104).

La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 105; SEQ ID NO: 106; y SEQ ID NO: 107 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 101 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 102, y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 108; SEQ ID NO: 109; y SEQ ID NO: 110 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 103 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 104 o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otra realización de la invención, los anticuerpos de la invención o fragmentos de los mismos comprenden, o alternativamente consisten en, combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias de cadena ligera variable y pesada variable y las secuencias de cadena ligera y pesada establecidas anteriormente, incluidas todas estas.

La invención también contempla fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP. En una realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 101 o SEQ ID NO: 102. En otra realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 103 o SEQ ID NO: 104.

En una realización adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 105; SEQ ID NO: 106; y SEQ ID NO: 107 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 101 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 102.

En una realización adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 108; SEQ ID NO: 109; y SEQ ID NO: 110 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 103 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 104.

La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en la presente. En una realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, uno, dos, tres o más, incluidos todos los siguientes fragmentos de anticuerpo: la región de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 101; la región de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 103; las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 105; SEQ ID NO: 106; y SEQ ID NO: 107) de la región de

cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 101; y las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 108; SEQ ID NO: 109; y SEQ ID NO: 110) de la región de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 103.

En una realización particularmente preferida de la invención, el anticuerpo anti-CGRP quimérico es Ab11, que comprende o alternativamente consiste en SEQ ID NO: 102 y SEQ ID NO: 104, y tiene al menos al menos una de las actividades biológicas establecidas en la presente.

En una realización particularmente preferida adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo comprenden o alternativamente consiste en fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tiene especificidad de unión para CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab11, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 101 y la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 103. Esta realización de la invención además contempla adiciones, supresiones y variantes de SEQ ID NO: 101 y/o SEQ ID NO: 103 en dicho Fab mientras conserva la especificidad de unión para CGRP.

En una realización de la invención descrita en la presente (*infra*), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab11. En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP tales como Ab11 o fragmentos Fab del mismo pueden producirse *via* expresión en células de mamíferos tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal

como ***Pichia*** diploide) y otras cepas de levadura. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, ***Pichia pastoris***.

Anticuerpo Ab12

En una realización, la invención incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena ligera variable que comprende la secuencia establecida a continuación: QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 111).

La invención también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia establecida a continuación: QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 112).

La invención además incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena pesada variable que comprende la secuencia establecida a continuación: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGVNGKRYYAS WAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 113).

La invención también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una

secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia establecida a continuación: EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGVNGKRYYAS WAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 114).

La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 115; SEQ ID NO: 116; y SEQ ID NO: 117 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 111 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 112, y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 118; SEQ ID NO: 119; y SEQ ID NO: 120 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 113 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 114 o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otra realización de la invención, los anticuerpos de la invención o fragmentos de los mismos comprenden, o alternativamente consisten en, combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias de cadena ligera variable y pesada variable y las secuencias de cadena ligera y pesada establecidas anteriormente, incluidas todas estas.

La invención también contempla fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP. En una realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 111 o SEQ ID NO: 112. En otra realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 113 o SEQ ID NO: 114.

En una realización adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 115; SEQ ID NO: 116; y SEQ ID NO: 117 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 111 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 112.

En una realización adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 118; SEQ ID NO: 119; y SEQ ID NO: 120 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 113 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 114.

La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos

en la presente. En una realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, uno, dos, tres o más, incluidos todos los siguientes fragmentos de anticuerpo: la región de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 111; la región de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 113; las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 115; SEQ ID NO: 116; y SEQ ID NO: 117) de la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 111; y las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 118; SEQ ID NO: 119; y SEQ ID NO: 120) de la región de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 113.

En una realización particularmente preferida de la invención, el anticuerpo anti-CGRP humanizado es Ab12, que comprende o alternativamente consiste en SEQ ID NO: 112 y SEQ ID NO: 114, y tiene al menos al menos una de las actividades biológicas establecidas en la presente.

En una realización particularmente preferida adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo comprenden o alternativamente consiste en fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tiene especificidad de unión para CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab12, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 111 y la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 113. Esta realización de la invención además contempla adiciones, supresiones y variantes de SEQ ID NO: 111 y/o SEQ ID NO: 113 en dicho Fab mientras conserva la especificidad de unión para CGRP.

En una realización de la invención descrita en la presente (*infra*), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab12. En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP tales como Ab12 o fragmentos Fab del mismo pueden producirse *via* expresión en células de mamíferos tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, *Pichia pastoris*.

Anticuerpo Ab13

En una realización, la invención incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena ligera variable que comprende la secuencia establecida a continuación: AIVMTQTPSSKSVPVGDTVTINCQASESLYNNNALAWFQQKPGQPPKRLIYDASKLASGVP SRFSGGGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCGGYRSDSVDGVAFAGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 121).

La invención también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia establecida a continuación: AIVMTQTPSSKSVPVGDTVTINCQASESLYNNNALAWFQQKPGQPPKRLIYDASKLASGVP SRFSGGGSGTQFTLTISGVQCDDAATYYCGGYRSDSVDGVAFAGGTEVVVKRTVAAPSVFI FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 122).

La invención además incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena pesada variable que comprende la secuencia establecida a continuación:

QSVEESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFDFSSNAMWWVRQAPGKGLEWIGIIYNGDGSTYYAS WVNGRFSISKTSSTTVTLQLNSLTVADTATYYCARDLDLWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 123).

La invención también incluye anticuerpos quiméricos que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia establecida a continuación:

QSVEESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFDFSSNAMWWVRQAPGKGLEWIGCIYNGDGSTYYAS WVNGRFSISKTSSTTVTLQLNSLTVADTATYYCARDLDLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPL APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH NHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 124).

La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 125; SEQ ID NO: 126; y SEQ ID NO: 127 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 121 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 122, y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 128; SEQ ID NO: 129; y SEQ ID NO: 130 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o

regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 123 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 124 o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otra realización de la invención, los anticuerpos de la invención o fragmentos de los mismos comprenden, o alternativamente consisten en, combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias de cadena ligera variable y pesada variable y las secuencias de cadena ligera y pesada establecidas anteriormente, incluidas todas estas.

La invención también contempla fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP. En una realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 121 o SEQ ID NO: 122. En otra realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 123 o SEQ ID NO: 124.

En una realización adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 125; SEQ ID NO: 126; y SEQ ID NO: 127 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 121 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 122.

En una realización adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP

comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 128; SEQ ID NO: 129; y SEQ ID NO: 130 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 123 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 124.

La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en la presente. En una realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, uno, dos, tres o más, incluidos todos los siguientes fragmentos de anticuerpo: la región de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 121; la región de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 123; las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 125; SEQ ID NO: 126; y SEQ ID NO: 127) de la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 121; y las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 128; SEQ ID NO: 129; y SEQ ID NO: 130) de la región de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 123.

En una realización particularmente preferida de la invención, el anticuerpo anti-CGRP quimérico es Ab13, que comprende o alternativamente consiste en SEQ ID NO: 122 y SEQ ID NO: 124, y tiene al menos al menos una de las actividades biológicas establecidas en la presente.

En una realización particularmente preferida adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo comprenden o

alternativamente consiste en fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tiene especificidad de unión para CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab13, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 121 y la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 123. Esta realización de la invención además contempla adiciones, supresiones y variantes de SEQ ID NO: 121 y/o SEQ ID NO: 123 en dicho Fab mientras conserva la especificidad de unión para CGRP.

En una realización de la invención descrita en la presente (*infra*), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab13. En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP tales como Ab13 o fragmentos Fab del mismo pueden producirse *via* expresión en células de mamíferos tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, *Pichia pastoris*.

Anticuerpo Ab14

En una realización, la invención incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena ligera variable que comprende la secuencia establecida a continuación: QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPS RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 131).

La invención también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena ligera que comprende la secuencia establecida a continuación:

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDVATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFI
FPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSLSST
LTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 132).

La invención además incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena pesada variable que comprende la secuencia establecida a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGSDGKTYYAT
WAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCTRGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 133).

La invención también incluye anticuerpos humanizados que tienen especificidad de unión para CGRP y poseen una secuencia de cadena pesada que comprende la secuencia establecida a continuación:

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGSDGKTYYAT
WAKGRFTISRDNSKTTVYLQMNSLRAEDTAVYFCTRGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL
APSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVP
SSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDT
LMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQ
DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGF
YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALH
NHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 134).

La invención además contempla anticuerpos que comprenden una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 135; SEQ ID NO: 136; y SEQ ID NO: 137 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 131 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 132, y/o una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 138; SEQ ID NO: 139; y SEQ ID NO: 140 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 133 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 134 o combinaciones de estas secuencias polipeptídicas. En otra realización de la invención, los anticuerpos de la invención o fragmentos de los mismos comprenden, o alternativamente consisten en, combinaciones de una o más de las CDR, las secuencias de cadena ligera variable y pesada variable y las secuencias de cadena ligera y pesada establecidas anteriormente, incluidas todas estas.

La invención también contempla fragmentos del anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP. En una realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 131 o SEQ ID NO: 132. En otra realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la secuencia polipeptídica de SEQ ID NO: 133 o SEQ ID NO: 134.

En una realización adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP

comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 135; SEQ ID NO: 136; y SEQ ID NO: 137 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 131 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 132.

En una realización adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 138; SEQ ID NO: 139; y SEQ ID NO: 140 que corresponden a las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 133 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 134.

La invención también contempla fragmentos de anticuerpo que incluyen uno o más de los fragmentos de anticuerpo descritos en la presente. En una realización de la invención, los fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, uno, dos, tres o más, incluidos todos los siguientes fragmentos de anticuerpo: la región de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 131; la región de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 133; las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 135; SEQ ID NO: 136; y SEQ ID NO: 137) de la región de cadena ligera variable de la SEQ ID NO: 131; y las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 138; SEQ ID

NO: 139; y SEQ ID NO: 140) de la región de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 133.

En una realización particularmente preferida de la invención, el anticuerpo anti-CGRP humanizado es Ab14, que comprende o alternativamente consiste en SEQ ID NO: 132 y SEQ ID NO: 134, y tiene al menos al menos una de las actividades biológicas establecidas en la presente.

En una realización particularmente preferida adicional de la invención, los fragmentos de anticuerpo comprenden o alternativamente consiste en fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tiene especificidad de unión para CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab14, el fragmento Fab incluye la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 131 y la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 133. Esta realización de la invención además contempla adiciones, supresiones y variantes de SEQ ID NO: 131 y/o SEQ ID NO: 133 en dicho Fab mientras conserva la especificidad de unión para CGRP.

En una realización de la invención descrita en la presente (*infra*), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab14. En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP tales como Ab14 o fragmentos Fab del mismo pueden producirse *via* expresión en células de mamíferos tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, *Pichia pastoris*.

En otra realización, los fragmentos de anticuerpo pueden estar presentes en una o más de las siguientes formas no limitantes: las formas de anticuerpo Fab, Fab', $F(ab')_2$, Fv y Fv de cadena simple. En una realización preferida, los anticuerpos anti-CGRP descritos en la presente comprenden además la secuencia de cadena ligera constante kappa que comprende la secuencia establecida a continuación: VAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKD STYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 283).

En otra realización preferida, los anticuerpos anti-CGRP descritos en la presente comprenden además la secuencia polipeptídica de cadena pesada constante gamma-1 que comprende la secuencia establecida a continuación: ASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS VFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTY RVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 284).

En otra realización, la invención contempla el anticuerpo anti-CGRP aislado que comprende una secuencia polipeptídica de V_H seleccionada de: las SEQ ID NOs: 3, 13, 23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123 o 133, o una variante de las mismas; y además comprende una secuencia polipeptídica de V_L seleccionadas de: las SEQ ID NOs: 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121 o 131, o una variante de las mismas, en donde uno o más de los residuos de marco (residuos

FR) en dichos polipéptidos V_H o V_L han sido sustituidos por otro residuo de aminoácidos resultando en un anticuerpo anti-CGRP que se une específicamente a CGRP. La invención contempla formas humanizadas y quiméricas de estos anticuerpos. Los anticuerpos quiméricos pueden incluir un Fc derivado de las regiones constantes de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgG5, IgG6, IgG7, IgG8, IgG9, IgG10, IgG11, IgG12, IgG13, IgG14, IgG15, IgG16, IgG17, IgG18 o IgG19.

En una realización de la invención, los anticuerpos o polipéptidos de V_H o V_L se originan o seleccionan de una o más poblaciones de células B de conejo antes del inicio del proceso de humanización mencionado en la presente.

En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP y fragmentos de los mismos no tienen especificidad de unión para CGRP-R. En una realización adicional de la invención, los anticuerpos anti-CGRP y fragmentos de los mismos inhiben la asociación de CGRP con CGRP-R. En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP y fragmentos de los mismos inhiben la asociación de CGRP con CGRP-R y/o proteínas adicionales y/o multímeros del mismo, y/o antagonizan los efectos biológicos del mismo.

Tal como se indica en el párrafo [0127] de la presente, los anticuerpos y fragmentos de los mismos pueden modificarse postranslacionalmente para agregar restos efectores tales como conectores químicos, restos detectables tales como por ejemplo, tintes fluorescentes, enzimas, sustratos, materiales bioluminescentes, materiales radioactivos y restos quimioluminiscentes, o restos funcionales tales como, por

ejemplo, estreptavidina, avidina, biotina, una citotoxina, un agente citotóxico y materiales radioactivos.

Los anticuerpos o fragmentos de los mismos también pueden modificarse químicamente para proporcionar ventajas adicionales tales como solubilidad, estabilidad o tiempo de circulación aumentado (semivida in vivo) del polipéptido o inmunogenicidad reducida (Véase la Patente estadounidense No. 4.179.337). Los restos químicos para derivatización pueden seleccionarse de polímeros solubles en agua tales como polietilenglicol, copolímeros de etilenglicol/propilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, alcohol polivinílico y similares. Los anticuerpos y fragmentos de los mismos pueden modificarse en posiciones aleatorias dentro de la molécula, o en posiciones predeterminadas dentro de la molécula y pueden incluir uno, dos, tres o más restos químicos acoplados.

El polímero puede tener cualquier peso molecular y puede ser ramificado o no ramificado. Para el polietilenglicol, el peso molecular preferido es entre aproximadamente 1 kDa y aproximadamente 100 kDa (el término "aproximadamente" indica que en preparaciones de polietilenglicol, algunas moléculas pesarán más, algunas menos, que el peso molecular indicado) para facilidad la manipulación y producción. Pueden usarse otros tamaños, dependiendo del perfil terapéutico deseado (por ejemplo, la duración de la liberación sostenida deseada, los efectos, si hay alguno sobre la actividad biológica, la facilidad de manipulación, el grado o falta de antigenicidad y otros efectos conocidos del polietilenglicol sobre la proteína o análogo terapéutico). Por ejemplo, el

polietilenglicol puede tener un peso molecular promedio de aproximadamente 200, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 5500, 6000, 6500, 7000, 7500, 8000, 8500, 9000, 9500, 10 000, 10 500, 11 000, 11 500, 12 000, 12 500, 13 000, 13 500, 14 000, 14 500, 15 000, 15 500, 16 000, 16 500, 17 000, 17 500, 18 000, 18 500, 19 000, 19 500, 20 000, 25 000, 30 000, 35 000, 40 000, 50 000, 55 000, 60 000, 65 000, 70 000, 75 000, 80 000, 85 000, 90 000, 95 000 o 100 000 kDa. Los polietilenglicoles se describen, por ejemplo, en la Patente estadounidense No. 5.643.575; Morpurgo et al., Appl. Biochem. Biotechnol. 56:59-72 (1996); Vorobjev et al., Nucleosides Nucleotides 18:2745-2750 (1999); y Caliceti et al., Bioconjug. Chem. 10:-638-646 (1999), cuyos contenidos se incorporan expresamente a la presente a modo de referencia.

Existen varios métodos de acoplamiento disponibles para los expertos en la técnica, *Véase* por ejemplo, EP 0 401 384, incorporada a la presente a modo de referencia (acoplamiento de PEG con G-CSF), *Véase también* Malik *et al.*, Exp. Hematol. 20:1028-1035 (1992) (que describe la pegilación de GM-CSF usando cloruro de tresilo). Por ejemplo, el polietilenglicol puede unirse covalentemente mediante residuos de aminoácidos a través de un grupo reactivo, tal como, un grupo amínico o carboxílico libre. Los grupos reactivos son aquellos a los cuales se puede unir una molécula de polietilenglicol activada. Los residuos de aminoácidos que tienen un grupo amínico libre pueden incluir residuos de lisina y los residuos de aminoácidos del extremo N; aquellos que tienen un grupo carboxílico libre pueden incluir residuos de ácido

aspártico, residuos de ácido glutámico y los residuos de aminoácidos del extremo C. También se pueden usar grupos sulfhidrilo como grupo reactivo para acoplar las moléculas de polietilenglicol. Para fines terapéuticos se prefiere un acoplamiento en un grupo amínico, tal como acoplamiento en el extremo N o grupo lisina.

Tal como se sugirió anteriormente, el polietilenglicol puede acoplarse con proteínas a través de ligadura con cualquiera de varios residuos de aminoácidos. Por ejemplo, el polietilenglicol puede ligarse con polipéptidos a través de enlaces covalentes con residuos de lisina, histidina, ácido aspártico, ácido glutámico o cisteína. Se pueden emplear uno o más químicas de reacción para acoplar el polietilenglicol con residuos de aminoácidos específicos (por ejemplo, lisina, histidina, ácido aspártico, ácido glutámico o cisteína) o con más de un tipo de residuos de aminoácidos (por ejemplo, lisina, histidina, ácido aspártico, ácido glutámico, cisteína y combinaciones de los mismos).

Alternativamente, los anticuerpos o fragmentos de los mismos pueden tener semividas in vivo aumentadas a través de la fusión con albúmina (incluida, a modo no taxativo, seroalbúmina humana recombinante o fragmentos o variantes de la misma (*Véase*, por ejemplo, la Patente estadounidense No. 5.876.969, publicada el 2 de marzo de 1999, la Patente EP 0 413 622 y la Patente estadounidense No. 5.766.883, publicada el 16 de junio de 1998, incorporada a la presente a modo de referencia en su totalidad)) u otras proteínas sanguíneas en circulación tales como transferrina o ferritina. En una

realización preferida, los polipéptidos y/o anticuerpos de la presente invención (incluudos fragmentos o variantes de los mismos) se fusionan con la forma madura de la seroalbúmina humana (es decir, los aminoácidos 1-585 de la seroalbúmina humana tal como se muestra en las FIGS. 1 y 2 de la Patente EP 0 322 094) que se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad. Los polinucleótidos que codifican proteínas de fusión de la invención también están abarcados en la invención.

En relación con los restos detectables, las enzimas ejemplares adicionales incluyen, a modo no taxativo, peroxidasa de rábano picante, acetilcolinesterasa, fosfatasa alcalina, *beta*-galactosidasa y luciferasa. Los materiales fluorescentes ejemplares adicionales incluyen, a modo no taxativo, rodamina, fluoresceína, isotiocianato de fluoresceína, umbeliferona, diclorotriazinilamina, ficoeritrina y cloruro de dansilo. Los restos quimioluminiscentes ejemplares adicionales incluyen, a modo no taxitovo, luminol. Los materiales bioluminiscentes ejemplares adicionales incluyen, a modo no taxativo, luciferian y aequorina. Los materiales radioactivos ejemplares adicionales incluyen, a modo no taxativo, Yodo 125 (^{125}I), Carbono 14 (^{14}C), Azufre 35 (^{35}S), Tritio (^{3}H) y Fósforo 32 (^{32}P).

En relación con los restos funcionales, los agentes citotóxicos ejemplares incluyen, a modo no taxativo, metotrexato, aminopterina, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, citarabina, 5-fluorouracil decarbazina; agentes alquilantes

tales como mecloretamina, tioepa clorambucilo, melfalan, carmustina (BSNU), mitomicina C, lomustina (CCNU), 1-metilnitrosourea, ciclotosfamida, mecloretamina, busulfan, dibromomanitol, estreptozotocina, mitomicina C, cis-diclorodiamina platino (II) (DDP) cisplatino y carboplatino (paraplatino); las antraciclinas incluyen daunorrubicina (anteriormente daunomicina), doxorrubicina (adriamicina), detorrubicina, carminomicina, idarrubicina, epirrubicina, mitoxantrona y bisantreno; los antibióticos incluyen dactinomicina (actinomicina D), bleomicina, caliqueamicina, mitramicina y antramicina (AMC); y agentes antimitóticos tales como los alcaloides de la vinca, vincristina y vinblastina. Otros agentes citotóxicos incluyen paclitaxel (taxol), ricina, exotixina de pseudomonas, gemcitabina, citocalasina B, gramicidina D, bromuro de etidio, emetina, etopósido, tenopósido, colquicina, dihidroxi antracina diona, 1-deshidrotestosterona, glucocorticoides, procaína, tetracaína, lidocaína, propranolol, puromicina, procarbazina, hidroxiurea, asparaginasa, corticosteroides, mitotano (O,P'-(DDD)), interferones y mezclas de estos agentes citotóxicos.

Los agentes citotóxicos adicionales incluyen, a modo no taxativo, agentes quimioterapéuticos tales como carboplatino, cisplatino, paclitaxel, gemcitabina, caliqueamicina, doxorrubicina, 5-fluorouracilo, mitomicina C, actinomicina D, ciclofosfamida, vincristina y bleomicina. Las enzimas tóxicas de plantas y bacterias tales como ricina, toxina diftérica y toxina de *Pseudomonas* pueden conjugarse con los anticuerpos humanizados o quiméricos, o fragmentos de unión de los

mismos, para generar reactivos para matar tipos de células específicos (Youle, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77:5483 (1980); Gilliland, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77:4539 (1980); Krolick, et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. USA 77:5419 (1980)).

Otros agentes citotóxicos incluyen ribonucleasas citotóxicas tales como las descritas por Goldenberg en la Patente estadounidense No. 6.653.104. Las realizaciones de la invención también se relacionan con radioinmunoconjugados donde un radionucleido que emite partículas alfa o beta se acopla establemente con el anticuerpo, o fragmentos de unión del mismo, con o sin el uso de un agente formador de complejos. Dichos radionucleidos incluyen beta emisores tales como Fósforo-32 (^{32}P), Escandio-47 (^{47}Sc), Cobre-67 (^{67}Cu), Galio-67 (^{67}Ga), Itrio-88 (^{88}Y), Itrio-90 (^{90}Y), Yodo-125 (^{125}I), Yodo-131 (^{131}I), Samario-153 (^{153}Sm), Lutetio-177 (^{177}Lu), Renio-186 (^{186}Re) o Renio-188 (^{188}Re), y emisores alfa tales como Astatina-211 (^{211}At), Plomo-212 (^{212}Pb), Bismuto-212 (^{212}Bi) o -213 (^{213}Bi) o Actinio-225 (^{225}Ac).

Se conocen en la técnica métodos para conjugar un anticuerpo o fragmento de unión del mismo con un resto detectable y similares, tales como, por ejemplo, los métodos descritos por Hunter ***et al***, Nature 144:945 (1962); David ***et al***, Biochemistry 13:1014 (1974); Pain ***et al***, J. Immunol. Meth. 40:219 (1981); y Nygren, J., Histochem. and Cytochem. 30:407 (1982).

Las realizaciones descritas en la presente además incluyen variantes y equivalentes que son sustancialmente homólogos a

los anticuerpos, fragmentos de anticuerpos, diacuerpos, SMIPs, cuerpos de camélidos, nanocuerpos, IgNAR, polipéptidos, regiones variables y CDR establecidos en la presente. Estos pueden contener, por ejemplo, mutaciones de sustitución conservadora, (es decir, la sustitución de uno o más aminoácidos mediante aminoácidos similares). Por ejemplo, una sustitución conservadora se refiere a la sustitución de un aminoácido por otro dentro de la misma clase general, por ejemplo, un aminoácidos ácido por otro aminoácido ácido, un aminoácido básico por otro aminoácido básico o un aminoácido neutro por otro aminoácido neutro. Lo que se entiende por una sustitución de aminoácidos conservadora se conoce en la técnica.

En otra realización, la invención contempla secuencias polipeptídicas que tienen al menos 90% o mayor homología secuencial con cualquier una o más secuencias polipeptídicas de fragmentos de anticuerpos, regiones variables y CDR establecidos en la presente. Más preferiblemente, la invención contempla secuencias polipeptídicas que tienen al menos 95% o mayor homología secuencial, incluso más preferiblemente al menos 98% mayor homología secuencial y más preferiblemente aún al menos 99% mayor homología secuencial con cualquier una o más de las secuencias polipeptídicas de fragmentos de anticuerpo, regiones variables y CDR establecidos en la presente. Los métodos para determinar la homología entre las secuencias de ácido nucleico y aminoácidos son conocidos para los expertos en la técnica.

En otra realización, la invención además contempla los homólogos polipeptídicos mencionados anteriormente de los fragmentos de anticuerpo, regiones variables y CDR establecidos en la presente que tienen además actividad anti-CGRP. Los ejemplos no taxativos de actividad anti-CGRP se establecen en la presente, por ejemplo, en los párrafos [0329]-[0350] *infra*.

En otra realización, la invención contempla además la generación y uso de anticuerpos antiidiotípicos que se unen al cualquiera de las secuencias precedentes. En una realización ejemplar, dicho anticuerpo antiidiotípico podría administrarse a un sujeto que ha recibido un anticuerpo anti-CGRP para modular, reducir o neutralizar el efecto del anticuerpo anti-CGRP. Dichos anticuerpos antiidiotípicos podrían también ser útiles para el tratamiento de una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de anticuerpos anti-CGRP. Un uso ejemplar adicional de dichos anticuerpos antiidiotípicos es para la detección de anticuerpos anti-CGRP de la presente invención, por ejemplo, para monitorear los niveles de los anticuerpos anti-CGRP presentes en la sangre del sujeto u otros fluidos corporales.

La presente invención también contempla anticuerpos anti-CGRP que comprenden cualquiera de las secuencias polipeptídicas o polinucleotídicas descritas en la presente sustituidas por cualesquiera de las otras secuencias polinucleotídicas descritas en la presente. Por ejemplo, a modo no taxativo, la presente invención contempla anticuerpos que comprenden la combinación de cualesquiera de las secuencias de cadena

ligera variable y cadena pesada variable descritas en la presente y además contempla anticuerpos que resultan de la sustitución de cualesquiera de las secuencias de CDR descritas en la presente por cualesquiera de las otras secuencias de CDR descritas en la presente.

Realizaciones ejemplares adicionales de la invención

En otra realización, la invención contempla uno o más anticuerpos anti-CGRP humano o fragmentos de anticuerpo de los mismos que se unen específicamente al mismo epítopo(s) lineal o conformacional de superposición y/o compite por la unión al mismo epítopo(s) lineal o conformacional de superposición en un polipéptido de CGRP humano intacto o fragmento del mismo como un anticuerpo anti-CGRP humano seleccionado de Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13 o Ab14. En una realización preferida, el anticuerpo anti-CGRP humano o fragmento del mismo se une específicamente al mismo epítopo(s) lineal o conformacional de superposición y/o compite por la unión al mismo epítopo(s) lineal o conformacional de superposición en un polipéptido de CGRP humano intacto o fragmento del mismo como Ab3, Ab6, Ab13 o Ab14.

Una realización preferida de la invención se dirige a anticuerpos quiméricos o humanizado y fragmentos de los mismos (incluidos fragmentos Fab) que tienen especificidad de unión para CGRP o que inhiben las actividades biológicas mediadas por la unión de CGRP al receptor de CGRP. En una realización particularmente preferida de la invención, los

anticuerpos anti-CGRP quiméricos o humanizados se seleccionan de Ab3, Ab6, Ab13 o Ab14.

En una realización adicional de la invención, se contempla un método para reducir, tratar o prevenir enfermedades o trastornos asociados con el CGRP afectando aquellas actividades biológicas mediadas *via* el CGRP, evitando así las actividades biológicas mediadas a través de la unión del CGRP con el CGRP-R. En una realización, la enfermedad o trastorno asociado con el CGRP es jaqueca u otro trastorno en donde el CGRP desencadena dolor, cefalea, dolor, cáncer, vejiga hiperactiva o pérdida de peso. Una lista no taxativa adicional de enfermedades o trastornos asociados con el CGRP se proporciona en la presente.

Otra realización preferida de la invención contempla el uso de secuencias polipeptídicas de Fab para el tratamiento de jaquecas y cefaleas en un paciente. Los tipos no taxativo de jaquecas y cefaleas que pueden tratarse usando las secuencias polipeptídicas de Fab se proporcionan en otra parte de la presente divulgación.

En otra realización de la invención, el anticuerpo anti-CGRP humano es un anticuerpo que se une específicamente a los mismos epítopos lineales o conformacionales de superposición en un polipéptido de CGRP intacto o fragmento del mismo que se une(n) específicamente mediante Ab3, Ab6, Ab13 o Ab14 tal como se confirma mediante mapeo epitópico usando fragmentos peptídicos lineales de superposición que se extienden por la longitud total del polipéptido de CGRP humano natural.

La invención también se dirige a un anticuerpo anti-CGRP que se une con el mismo epítopo de CGRP y/o compite con un anticuerpo anti-CGRP por la unión a CGRP como un anticuerpo o fragmento de anticuerpo divulgado en la presente, incluido, a modo no taxativo, un anticuerpo anti-CGRP seleccionado de Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13 o Ab14.

En otra realización, la invención también se dirige a un anticuerpo anti-CGRP o fragmento de anticuerpo aislado que comprende una o más de las CDR contenidas en las secuencias polipeptídicas de V_H seleccionadas de: 3, 13, 23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123 o 133, o una variante de las mismas, y/o una o más de las CDR contenidas en las secuencias polipeptídicas de V_L seleccionadas de: 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121 o 131, o una variante de las mismas.

En una realización de la invención, el anticuerpo anti-CGRP humano tratado en los dos párrafos anteriores comprende al menos 2 regiones de determinación de complementariedad (CDR) en cada una de las regiones ligera variable y pesada variable que son idénticas a las contenidas en un anticuerpo anti-CGRP humano seleccionado de Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13 o Ab14.

En una realización preferida, el anticuerpo anti-CGRP humano tratado anteriormente comprende al menos 2 regiones de determinación de complementariedad (CDR) en cada una de las regiones ligera variable y pesada variable que son idénticas a aquellas contenidas en Ab3 o Ab6. En otra realización,

todas las CDR del anticuerpo anti-CGRP humano tratadas anteriormente son idénticas a las CDR contenidas en un anticuerpo anti-CGRP humano seleccionado de Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab6, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13 o Ab14. En una realización preferida de la invención, todas las CDR del anticuerpo anti-CGRP humano tratadas anteriormente son idénticas a las CDR contenidas en un anticuerpo anti-CGRP humano seleccionado de Ab3 o Ab6.

La invención además contempla que el uno o más anticuerpos anti-CGRP humano tratados anteriormente son aglicosilados; que contienen una región Fc que ha sido modificada para alterar la función efectora, semivida, proteólisis y/o glicosilación; son humanos, humanizados, de cadena simple o quiméricos; y son un anticuerpo humanizado derivado de un anticuerpo anti-CGRP humano de conejo (genitor).

La invención además contempla uno o más anticuerpos anti-CGRP humano en donde las regiones marco (FR) en la región ligera variable y las regiones pesadas variables con los residuos de FR correspondientes del anticuerpo de conejo genitor, y en donde dichas FR humanas se han derivado de secuencias de anticuerpo de cadena ligera y pesada variable humanas que han sido seleccionadas de una biblioteca de secuencias de anticuerpo de línea germinal humana en base a su alto nivel de homología con las regiones de cadena ligera y pesada variable de conejo con respecto a otras secuencias de anticuerpo de línea germinal humana contenidas en la biblioteca.

En una realización de la invención, el anticuerpo anti-CGRP humano o fragmento se une específicamente con células humanas que expresan el CGRP y/o con moléculas de CGRP solubles en circulación *in vivo*, incluido el CGRP expresado en o por células humanas en un paciente con una enfermedad asociada con células que expresan el CGRP.

En otra realización, al enfermedad se selecciona de jaquecas (con o sin aura), pérdida de peso, cáncer o tumores, angiogénesis asociada con cáncer o crecimiento tumoral, angiogénesis asociada con cáncer o supervivencia tumoral, jaquecas hemipléjicas, cefaleas en brotes, neuralgia jaquecosa, cefaleas crónicas, cefaleas tensionales, cefaleas generales, sofocos, hemicránea paroxística crónica, cefaleas secundarias debido a un problema estructural subyacente en la cabeza o el cuello, neuralgia craneana, cefaleas sinusales (tales como por ejemplo, las asociadas con la sinusitis), cefaleas o jaquecas inducidas por alergía, dolor, dolor inflamatorio, dolor por incisión posoperatoria, síndrome de dolor regional complejo, dolor en cáncer, dolor en cáncer óseo primario o metastásico, dolor por fractura, dolor crónico, dolor por fractura osteoporósica, dolor resultante de quemadura, osteoporosis, dolor articular por gota, dolor abdominal, dolor asociado con ataques de células falciformes y otro dolor nocicéptico, así como carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cirrosis hepática, dolor neurógeno, dolor neuropático, dolor nocicéptico, neuralgia trigémina, neuralgia posherpética, dolor de miembro fantasma, fibromialgia, dolor menstrual, ovarialgia, distrofia

simpática refleja, dolor neurógeno, dolor por osteoartritis o artritis reumatoide, dolor lumbar, neuropatía diabética, ciática o dolor o dolor visceral asociado con: reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome de intestino irritable, colon irritable, colon espástico, colitis mucosa, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, ileitis, colitis ulcerosa, cólico renal, dismenorrea, cistitis, período menstrual, parto, menopausia, prostatitis, pancreatitis, cólico renal, dismenorrea, cistitis, incluida cistitis intersticial (IC), cirugía asociada con el íleo, diverticulitis, peritonitis, pericarditis, hepatitis, apendicitis, colitis, colecistitis, endometriosis, pancreatitis crónica y/o aguda, infarto de miocardio, dolor renal, dolor pleural, prostatitis, dolor pélvico, traumatismo en un órgano, dolor nociceptivo crónico, dolor neuropático crónico, dolor inflamatorio crónico, fibromialgia, dolor intercurrente y dolor persistente.

En otra realización de la invención, la enfermedad es dolor en cáncer que surge de una neoplasia o de cáncer preferiblemente seleccionado de uno o más de: adenocarcinoma en tejido glandular, blastoma en tejido embrionario de órganos, carcinoma en tejido epitelial, leucemia en tejidos que forman células sanguíneas, linfoma en tejido linfático, mieloma en médula ósea, sarcoma en tejidjo conectivo o sustentador, cáncer suprarrenal, linfoma relacionado con SIDA, anemia, cáncer de vejiga, cáncer óseo, cáncer cerebral, cáncer de mama, tumores carcinoides, cáncer de cuello uterino, quimioterapia, cáncer de color, citopenia, cáncer de

endometrio, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer hepatobiliar, cáncer renal, leucemia, cáncer hepático, cáncer pulmonar, linfoma, enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, tumores del sistema nervioso, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer estomacal, cáncer testicular, cáncer tiroideo, cáncer uretral, cáncer óseo, sarcomas de tejido conectivo, cáncer de tejido óseo, cáncer de células formadoras de sangre, cáncer de médula ósea, mieloma múltiple, leucemia, cáncer óseo primario o secundario, tumores que hicieron metástasis en huesos, tumores que infiltran los nervios y visceras huecas, tumores próximos a estructuras neurales. Además, preferiblemente el dolor en cáncer comprende dolor visceral, preferiblemente dolor visceral que surge de cáncer pancreático y/o metástasis en el abdomen. Adicionalmente, el dolor en cáncer preferiblemente comprende dolor somático, preferiblemente dolor somático debido a uno o más de cáncer óseo, metástasis en el hueso, dolor posquirúrgico, sarcomas del tejido conectivo, cáncer de tejido óseo, cáncer de células formadoras de sangre de la médula ósea, mieloma múltiple, leucemia, cáncer óseo primario o secundario.

La invención además contempla anticuerpos anti-CGRP humano o fragmentos acoplados directa o indirectamente a una etiqueta detectable o agente terapéutico.

La invención también contempla una o más secuencias de ácido nucleico que resultan en la expresión de un anticuerpo anti-CGRP humano o fragmento de anticuerpo tales como

establecieron anteriormente, incluidos aquellos que comprende, o alternativamente consisten en, codones de levadura o humano preferidos. La invención también contempla vectores (incluidos plásmidos y vectores virales recombinantes) que comprenden dicha(s) secuencia(s) de ácido nucleico. La invención también contempla células huésped o células huésped recombinantes que expresan al menos uno de los anticuerpos establecidos anteriormente, incluidas células de mamífero, de levadura, bacterianas y de insectos. En una realización preferida, la célula huésped es una célula de levadura. En una realización preferida adicional, la célula de levadura es una célula de levadura deploide. En una realización preferida adicional, la célula de levadura es de levadura Pichia.

La invención además contempla un método de tratamiento que comprende administrar a un paciente con una enfermedad o afección asociado con células que expresan CGRP, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un anticuerpo anti-CGRP humano o fragmento descrito en la presente. La invención también contempla que el método de tratamiento puede implicar la administración de dos o más anticuerpos anti-CGRP o fragmentos de los mismos y divulgados en la presente. Si se administra más de una anticuerpo al paciente, los múltiples anticuerpos pueden administrarse simultáneamente o concomitantemente, o pueden administrarse de forma escalonada. Las enfermedades que pueden tratarse se presentan en la lista no taxativa establecida anteriormente y en otra parte en la presente. En una realización preferida,

la enfermedad se selecciona de jaqueca, cefalea, pérdida de peso, dolor, dolor en cáncer o dolor neuropático. En otra realización, el tratamiento además incluye la administración de otro agente o régimen terapéutico seleccionado de quimioterapia, radioterapia, administración de citocina o terapia génica.

En una realización no taxativa de la invención, otro agente o régimen terapéutico incluye Taxol (paclitaxel) o sus derivados, compuestos de platino tales como carboplatino o cisplatino, antrociclinas tales como doxorrubicina, agentes alquilantes tales como ciclofosfamida, antimetabolitos tales como 5-fluorouracilo o etopósido.

La invención además contempla un método de obtención de imágenes ***in vivo*** que detecta la presencia de células que expresan CGRP, que comprende la administración de una cantidad diagnósticamente eficaz de al menos un anticuerpo anti-CGRP humano. En una realización, dicha administración además incluye la administración de un radionucleido o fluoroforo que facilita la detección del anticuerpo en sitios de enfermedad que expresan CGRP. En una realización adicional, los resultados de dicha obtención de imágenes ***in vivo*** se usan para facilitar el diseño de un régimen terapéutico adecuado, incluidos regímenes terapéuticos que incluyen radioterapia, quimioterapia o una combinación de los mismos.

La actividad anti-CGRP de los anticuerpos anti-CGRP de la presente invención y fragmentos de los mismos que tienen especificidad de unión para CGRP, también puede describirse

por su intensidad de unión o su afinidad con CGRP. En una realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP de la presente invención y fragmentos de los mismo que tienen especificidad de unión para CGRP, se unen a CGRP con una constante de disociación (K_D) menor o igual que $5x10^{-7}$ M, 10^{-7} M, $5x10^{-8}$ M, 10^{-8} M, $5x10^{-9}$ M, 10^{-9} M, $5x10^{-10}$ M, 10^{-10} M, $5x10^{-11}$ M, 10^{-11} M, $5x10^{-12}$ M, 10^{-12} M, $5x10^{-13}$ M o 10^{-13} M. Preferiblemente, los anticuerpos anti-CGRP y fragmentos de los mismos se unen a CGRP con una constante de disociación menor o igual que 10^{-11} M, $5x10^{-12}$ M o 10^{-12} M. En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP de la presente invención y fragmentos de los mismos que tienen especificidad de unión para CGRP, se unen a un epítopo de CGRP lineal o conformacional.

En otra realización de la invención, la actividad anti-CGRP de los anticuerpos anti-CGRP de la presente invención y fragmentos de los mismos que tienen especificidad de unión para CGRP, se unen a CGRP con una constante de disociación menor o igual que 10^{-4} S^{-1}, $5x10^{-5}$ S^{-1}, 10^{-5} S^{-1}, $5x10^{-6}$ S^{-1}, 10^{-6} S^{-1}, $5x10^{-7}$ S^{-1} o 10^{-7} S^{-1}.

En una realización adicional de la invención, la actividad anti-CGRP de los anticuerpos anti-CGRP de la presente invención y fragmentos de los mismos que tienen especificidad de unión para CGRP, exhiben actividad anti-CGRP evitando, mejorando o reduciendo los síntomas de, o alternativamente tratando, enfermedades o trastornos asociados con CGRP. Ejemplos no taxativos de enfermedades o trastornos asociados con CGRP se establecen en la presente.

Polinucleótidos que codifican polipéptidos de anticuerpo anti-CGRP

Anticuerpo Ab1

La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP. En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 1:

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCA
ATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCG
CGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTG
CCGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGT
TTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 141).

En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera de SEQ ID NO: 2:

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCA
ATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCG
CGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCTGGAGTGTG
CCGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGT
TTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC

TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATA
ACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACC
CTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC
AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 142).

En otra realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 3:

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCT
GCACAGTCTCTGGACTCGACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGCCAGGCTCCAGG
GAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTATTAATGATAACACATACTACGCGAGCTGG
GCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGCCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCA
GTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCCAGG
CACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 143).

En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada de SEQ ID NO: 4:

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCT
GCACAGTCTCTGGACTCGACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGCCAGGCTCCAGG
GAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTATTAATGATAACACATACTACGCGAGCTGG
GCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGCCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCA
GTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCCAGG
CACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCC
TCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC

CCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC
GGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC
AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG
ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACC
TGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG
ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG
TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGA
GGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG
CTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGA
AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATC
CCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGC
CTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAG
CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC
TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 144).

En una realización adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 145; SEQ ID NO: 146; y SEQ ID NO: 147 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 1 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 2.

En una realización adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o

alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 148; SEQ ID NO: 149; y SEQ ID NO: 150 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 3 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 4.

La invención también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican los fragmentos de anticuerpo descritos en la presente. En una realización de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, uno, dos, tres o más, incluidos todos los siguientes polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 141 que codifica la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 1; el polinucleótido SEQ ID NO: 142 que codifica la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 2; el polinucleótido SEQ ID NO: 143 que codifica la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 3; el polinucleótido SEQ ID NO: 144 que codifica la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 4; los polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 145; SEQ ID NO: 146; y SEQ ID NO: 147) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 1 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 2; y polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 148; SEQ ID

NO: 149; y SEQ ID NO: 150) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 3 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 4.

En una realización preferida de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden o alternativamente consisten en polinucleótidos que codifican fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tiene especificidad de unión para CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab1, los polinucleótidos que codifican el anticuerpo Ab1 de longitud completa comprende o alternativamente consiste en el polinucleótido SEQ ID NO: 142 que codifica la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 2 y el polinucleótido SEQ ID NO: 144 que codifica la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 4.

Otra realización de la invención contempla estos polinucleótidos incorporados en un vector de expresión para expresión en células de mamíferos tales como CHO, NSO, HEK-293 o en sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura tales como la levadura Pichia. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, ***Pichia pastoris***. En una realización de la invención descrita en la presente (***infra***), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab1 luego de la expresión de los polinucleótidos de longitud completa en un huésped adecuado. En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP tales como Ab1 o fragmentos Fab del mismo pueden producirse ***via*** expresión de polinucleótidos de Ab1 en células de mamíferos tales como células CHO, NSO o HEK

293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, *Pichia pastoris*.

Anticuerpo Ab2

La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP. En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 11:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA
ATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG
AAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGT
TTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 151).

En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera de SEQ ID NO: 12:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA
ATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG
AAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGT

TTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATA
ACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACC
CTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC
AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 152).

En otra realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 13:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCT
CCTGTGCAGTCTCTGGACTCGACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCC
AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTATCAATGATAACACATACTACGCGAGC
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAA
TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGG
CCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 153).

En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada de SEQ ID NO: 14:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCT
CCTGTGCAGTCTCTGGACTCGACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCC
AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTATCAATGATAACACATACTACGCGAGC
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAA
TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGG
CCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTG

GCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT
ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC
CTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCA
AGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCC
AGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACC
CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC
CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCC
GCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG
GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA
TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCC
CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA
CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGA
CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC
AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 154).

En una realización adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 155; SEQ ID NO: 156; y SEQ ID NO: 157 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 11 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 12.

En una realización adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 158; SEQ ID NO: 159; y SEQ ID NO: 160 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 13 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 14.

La invención también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican los fragmentos de anticuerpo descritos en la presente. En una realización de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, uno, dos, tres o más, incluidos todos los siguientes polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 151 que codifica la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 11; el polinucleótido SEQ ID NO: 152 que codifica la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 12; el polinucleótido SEQ ID NO: 153 que codifica la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 13; el polinucleótido SEQ ID NO: 154 que codifica la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 14; los polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 155; SEQ ID NO: 156; y SEQ ID NO: 157) de la secuencia de cadena ligera

variable de SEQ ID NO: 11 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 12; y polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 158; SEQ ID NO: 159; y SEQ ID NO: 160) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 13 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 14.

En una realización preferida de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden o alternativamente consisten en polinucleótidos que codifican fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tiene especificidad de unión para CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab2, los polinucleótidos que codifican el anticuerpo Ab2 de longitud completa comprende o alternativamente consiste en el polinucleótido SEQ ID NO: 152 que codifica la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 12 y el polinucleótido SEQ ID NO: 154 que codifica la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 14.

Otra realización de la invención contempla estos polinucleótidos incorporados en un vector de expresión para expresión en células de mamíferos tales como CHO, NSO, HEK-293 o en sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura tales como la levadura Pichia. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, ***Pichia pastoris***. En una realización de la invención descrita en la presente (***infra***), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab2 luego de la expresión de los polinucleótidos de longitud completa en un huésped adecuado. En otra realización de la invención,

los anticuerpos anti-CGRP tales como Ab2 o fragmentos Fab del mismo pueden producirse ***via*** expresión de polinucleótidos de Ab2 en células de mamíferos tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como ***Pichia*** diploide) y otras cepas de levadura. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, ***Pichia pastoris***.

Anticuerpo Ab3

La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP. En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 21:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA
ATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG
AAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGT
TTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 161).

En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera de SEQ ID NO: 22:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA
ATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATGATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACC

AGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG
AAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGT
TTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATA
ACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACC
CTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC
AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 162).

En otra realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 23:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCT
CCTGTGCAGTCTCTGGACTCGACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCC
AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTATCAATGATAACACATACTACGCGAGC
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAA
TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGG
CCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 163).

En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada de SEQ ID NO: 24:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCT
CCTGTGCAGTCTCTGGACTCGACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCC
AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTATCAATGATAACACATACTACGCGAGC

TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAA
TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGG
CCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTG
GCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT
ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC
CTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCA
AGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCC
AGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACC
CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC
CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCC
GCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG
GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA
TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCC
CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA
CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGA
CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC
AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 164).

En una realización adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 165; SEQ ID NO: 166; y SEQ ID NO: 167 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera

variable de SEQ ID NO: 21 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 22.

En una realización adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 168; SEQ ID NO: 169; y SEQ ID NO: 170 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 23 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 24.

La invención también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican los fragmentos de anticuerpo descritos en la presente. En una realización de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, uno, dos, tres o más, incluidos todos los siguientes polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 161 que codifica la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 21; el polinucleótido SEQ ID NO: 162 que codifica la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 22; el polinucleótido SEQ ID NO: 163 que codifica la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 23; el polinucleótido SEQ ID NO: 164 que codifica la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 24; los polinucleótidos que codifican las regiones

de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 165; SEQ ID NO: 166; y SEQ ID NO: 167) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 21 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 22; y polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 168; SEQ ID NO: 169; y SEQ ID NO: 170) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 23 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 24.

En una realización preferida de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden o alternativamente consisten en polinucleótidos que codifican fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tiene especificidad de unión para CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab3, los polinucleótidos que codifican el anticuerpo Ab3 de longitud completa comprende o alternativamente consiste en el polinucleótido SEQ ID NO: 162 que codifica la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 22 y el polinucleótido SEQ ID NO: 164 que codifica la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 24.

Otra realización de la invención contempla estos polinucleótidos incorporados en un vector de expresión para expresión en células de mamíferos tales como CHO, NSO, HEK-293 o en sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura tales como la levadura Pichia. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, ***Pichia pastoris***. En una realización de la invención descrita en la presente (***infra***), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab3 luego de

la expresión de los polinucleótidos de longitud completa en un huésped adecuado. En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP tales como Ab3 o fragmentos Fab del mismo pueden producirse ***via*** expresión de polinucleótidos de Ab3 en células de mamíferos tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como ***Pichia*** diploide) y otras cepas de levadura. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, ***Pichia pastoris***.

Anticuerpo Ab4

La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP. En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 31:

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCA
ATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGGCAGCCTCCCAAACAACTGATCTATGATGCATCCACTCTGGCGTCTGGGGTCCCATCG
CGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTA
ACGATGCTGCCGCTTACTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGT
TTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 171).

En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera de SEQ ID NO: 32:

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCA
ATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGGCAGCCTCCCAAACAACTGATCTATGATGCATCCACTCTGGCGTCTGGGGTCCCATCG
CGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTGCAGTGTA
ACGATGCTGCCGCTTACTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGT
TTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATA
ACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACC
CTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC
AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 172).

En otra realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 33:

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCT
GTTCCGTCTCTGGCATCGACCTCAGTGGCTACTACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGG
GAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGG
GCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCA
GTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCCGGG
CACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 173).

En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada de SEQ ID NO: 34:

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCT
GTTCCGTCTCTGGCATCGACCTCAGTGGCTACTACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGG
GAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGG
GCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCA
GTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCCGGG
CACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCC
TCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC
CCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC
GGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC
AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG
ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACC
TGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG
ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG
TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGA
GGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG
CTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGA
AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATC
CCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGC
CTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAG
CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC
TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 174).

En una realización adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 175; SEQ ID NO: 176; y SEQ ID NO: 177 que corresponden a polinucleótidos que codifican las

regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 31 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 32.

En una realización adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 178; SEQ ID NO: 179; y SEQ ID NO: 180 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 33 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 34.

La invención también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican los fragmentos de anticuerpo descritos en la presente. En una realización de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, uno, dos, tres o más, incluidos todos los siguientes polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 171 que codifica la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 31; el polinucleótido SEQ ID NO: 172 que codifica la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 32; el polinucleótido SEQ ID NO: 173 que codifica la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 33; el polinucleótido

SEQ ID NO: 174 que codifica la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 34; los polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 175; SEQ ID NO: 176; y SEQ ID NO: 177) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 31 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 32; y polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 178; SEQ ID NO: 179; y SEQ ID NO: 180) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 33 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 34.

En una realización preferida de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden o alternativamente consisten en polinucleótidos que codifican fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tiene especificidad de unión para CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab4, los polinucleótidos que codifican el anticuerpo Ab4 de longitud completa comprende o alternativamente consiste en el polinucleótido SEQ ID NO: 172 que codifica la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 32 y el polinucleótido SEQ ID NO: 174 que codifica la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 34.

Otra realización de la invención contempla estos polinucleótidos incorporados en un vector de expresión para expresión en células de mamíferos tales como CHO, NSO, HEK-293 o en sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura tales como la levadura Pichia. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, ***Pichia pastoris***. En una realización de la invención descrita en la presente

(*infra*), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab4 luego de la expresión de los polinucleótidos de longitud completa en un huésped adecuado. En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP tales como Ab4 o fragmentos Fab del mismo pueden producirse *via* expresión de polinucleótidos de Ab4 en células de mamíferos tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, ***Pichia pastoris***.

Anticuerpo Ab5

La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP. En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 41:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA
ATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATGATGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG
AAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGT
TTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 181).

En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la

siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera de SEQ ID NO: 42:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA
ATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATGATGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG
AAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGT
TTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATA
ACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACC
CTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC
AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 182).

En otra realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 43:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCT
CCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTGGCTACTACATGAACTGGGTCCGTCAGGCTCC
AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGC
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAA
TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGG
CCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 183).

En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la

siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada de SEQ ID NO: 44:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCT
CCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTGGCTACTACATGAACTGGGTCCGTCAGGCTCC
AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGC
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAA
TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGG
CCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTG
GCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT
ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC
CTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCA
AGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCC
AGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACC
CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC
CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCC
GCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG
GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA
TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCC
CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA
CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGA
CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC
AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 184).

En una realización adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o

alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 185; SEQ ID NO: 186; y SEQ ID NO: 187 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 41 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 42.

En una realización adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 188; SEQ ID NO: 189; y SEQ ID NO: 190 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 43 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 44.

La invención también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican los fragmentos de anticuerpo descritos en la presente. En una realización de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, uno, dos, tres o más, incluidos todos los siguientes polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 181 que codifica la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 41; el polinucleótido SEQ ID NO: 182 que codifica la

secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 42; el polinucleótido SEQ ID NO: 183 que codifica la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 43; el polinucleótido SEQ ID NO: 184 que codifica la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 44; los polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 185; SEQ ID NO: 186; y SEQ ID NO: 187) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 41 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 42; y polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 188; SEQ ID NO: 189; y SEQ ID NO: 190) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 43 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 44.

En una realización preferida de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden o alternativamente consisten en polinucleótidos que codifican fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tiene especificidad de unión para CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab5, los polinucleótidos que codifican el anticuerpo Ab5 de longitud completa comprende o alternativamente consiste en el polinucleótido SEQ ID NO: 182 que codifica la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 42 y el polinucleótido SEQ ID NO: 184 que codifica la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 44.

Otra realización de la invención contempla estos polinucleótidos incorporados en un vector de expresión para expresión en células de mamíferos tales como CHO, NSO, HEK-293 o en sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales

como células de levadura tales como la levadura Pichia. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, ***Pichia pastoris***. En una realización de la invención descrita en la presente (***infra***), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab5 luego de la expresión de los polinucleótidos de longitud completa en un huésped adecuado. En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP tales como Ab5 o fragmentos Fab del mismo pueden producirse ***via*** expresión de polinucleótidos de Ab5 en células de mamíferos tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como ***Pichia*** diploide) y otras cepas de levadura. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, ***Pichia pastoris***.

Anticuerpo Ab6

La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP. En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 51:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA
ATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATGATGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG

AAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGT
TTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 191).

En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera de SEQ ID NO: 52:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA
ATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATGATGCATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG
AAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGT
TTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATA
ACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACC
CTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC
AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 192).

En otra realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 53:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCT
CCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTGGCTACTACATGAACTGGGTCCGTCAGGCTCC
AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGC
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAA

TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGG
CCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 193).

En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada de SEQ ID NO: 54:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCT
CCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTGGCTACTACATGAACTGGGTCCGTCAGGCTCC
AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGC
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAA
TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGG
CCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTG
GCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT
ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC
CTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCA
AGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCC
AGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACC
CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC
CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCC
GCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG
GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA
TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCC
CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA
CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGA
CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC

AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 194).

En una realización adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 195; SEQ ID NO: 196; y SEQ ID NO: 197 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 51 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 52.

En una realización adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 198; SEQ ID NO: 199; y SEQ ID NO: 200 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 53 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 54.

La invención también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican los fragmentos de anticuerpo descritos en la presente. En una realización de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o

alternativamente consisten en, uno, dos, tres o más, incluidos todos los siguientes polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 191 que codifica la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 51; el polinucleótido SEQ ID NO: 192 que codifica la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 52; el polinucleótido SEQ ID NO: 193 que codifica la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 53; el polinucleótido SEQ ID NO: 194 que codifica la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 54; los polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 195; SEQ ID NO: 196; y SEQ ID NO: 197) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 51 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 52; y polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 198; SEQ ID NO: 199; y SEQ ID NO: 200) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 53 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 54.

En una realización preferida de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden o alternativamente consisten en polinucleótidos que codifican fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tiene especificidad de unión para CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab6, los polinucleótidos que codifican el anticuerpo Ab6 de longitud completa comprende o alternativamente consiste en el polinucleótido SEQ ID NO: 192 que codifica la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 52 y el polinucleótido SEQ ID NO:

194 que codifica la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 54.

Otra realización de la invención contempla estos polinucleótidos incorporados en un vector de expresión para expresión en células de mamíferos tales como CHO, NSO, HEK-293 o en sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura tales como la levadura Pichia. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, ***Pichia pastoris***. En una realización de la invención descrita en la presente (***infra***), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab6 luego de la expresión de los polinucleótidos de longitud completa en un huésped adecuado. En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP tales como Ab6 o fragmentos Fab del mismo pueden producirse ***via*** expresión de polinucleótidos de Ab6 en células de mamíferos tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como ***Pichia*** diploide) y otras cepas de levadura. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, ***Pichia pastoris***.

Anticuerpo Ab7

La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP. En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia

polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 61:

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCA
ATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATAATTACAACTACCTTGCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCG
CGATTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTG
ACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGACTGTAGTACTGGTGATTGTTTTGT
TTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 201).

En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera de SEQ ID NO: 62:

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCA
ATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTATAATTACAACTACCTTGCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCG
CGATTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTG
ACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGACTGTAGTACTGGTGATTGTTTTGT
TTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATA
ACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACC
CTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC
AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 202).

En otra realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la

secuencia polipeptídica de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 63:

CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACATCCCTGACACTCA
CCTGCACCGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAACCACTACATGCAATGGGTCCGCCAGGCTCC
AGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAGTCGTTGGTATTAATGGTCGCACATACTACGCGAGC
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGA
CCAGGCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCC
AGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 203).

En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada de SEQ ID NO: 64:

CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACATCCCTGACACTCA
CCTGCACCGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAACCACTACATGCAATGGGTCCGCCAGGCTCC
AGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAGTCGTTGGTATTAATGGTCGCACATACTACGCGAGC
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGA
CCAGGCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCC
AGGCACCCTGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCA
CCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACT
TCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTT
CCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCC
AGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGG
TGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGC
ACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTC
ATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTG
AGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCG
GGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGAC
TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCG

AGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCC
ATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTAT
CCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCA
CGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAA
GAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAC
CACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 204).

En una realización adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 205; SEQ ID NO: 206; y SEQ ID NO: 207 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 61 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 62.

En una realización adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 208; SEQ ID NO: 209; y SEQ ID NO: 210 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 63 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 64.

La invención también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas

que codifican los fragmentos de anticuerpo descritos en la presente. En una realización de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, uno, dos, tres o más, incluidos todos los siguientes polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 201 que codifica la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 61; el polinucleótido SEQ ID NO: 202 que codifica la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 62; el polinucleótido SEQ ID NO: 203 que codifica la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 63; el polinucleótido SEQ ID NO: 204 que codifica la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 64; los polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 205; SEQ ID NO: 206; y SEQ ID NO: 207) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 61 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 62; y polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 208; SEQ ID NO: 209; y SEQ ID NO: 210) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 63 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 64.

En una realización preferida de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden o alternativamente consisten en polinucleótidos que codifican fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tiene especificidad de unión para CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab7, los polinucleótidos que codifican el anticuerpo Ab7 de longitud

completa comprende o alternativamente consiste en el polinucleótido SEQ ID NO: 202 que codifica la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 62 y el polinucleótido SEQ ID NO: 204 que codifica la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 64.

Otra realización de la invención contempla estos polinucleótidos incorporados en un vector de expresión para expresión en células de mamíferos tales como CHO, NSO, HEK-293 o en sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura tales como la levadura Pichia. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, ***Pichia pastoris***. En una realización de la invención descrita en la presente (***infra***), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab7 luego de la expresión de los polinucleótidos de longitud completa en un huésped adecuado. En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP tales como Ab7 o fragmentos Fab del mismo pueden producirse ***via*** expresión de polinucleótidos de Ab7 en células de mamíferos tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como ***Pichia*** diploide) y otras cepas de levadura. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, ***Pichia pastoris***.

Anticuerpo Ab8

La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP. En una realización de la invención, los

polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 71:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA
ATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTACAATTACAACTACCTTGCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG
AAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTACTGGTGATTGTTTTGT
TTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 211).

En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera de SEQ ID NO: 72:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA
ATTGCCAGGCCAGTCAGAGTGTTTACAATTACAACTACCTTGCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG
AAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTACTGGTGATTGTTTTGT
TTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATA
ACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACC
CTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC
AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 212).

En otra realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la

siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 73:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCT
CCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAACCACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCC
AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCGTTGGTATCAATGGTCGCACATACTACGCGAGC
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAA
TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGG
CCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 213).

En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada de SEQ ID NO: 74:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCT
CCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACCTCAGTAACCACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCC
AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCGTTGGTATCAATGGTCGCACATACTACGCGAGC
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAA
TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGG
CCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTG
GCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT
ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC
CTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCA
AGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCC
AGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACC
CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC
CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCC
GCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG

GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA
TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCC
CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA
CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGA
CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC
AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 214).

En una realización adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 215; SEQ ID NO: 216; y SEQ ID NO: 217 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 71 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 72.

En una realización adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 218; SEQ ID NO: 219; y SEQ ID NO: 220 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 73 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 74.

La invención también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican los fragmentos de anticuerpo descritos en la presente. En una realización de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, uno, dos, tres o más, incluidos todos los siguientes polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 211 que codifica la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 71; el polinucleótido SEQ ID NO: 212 que codifica la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 72; el polinucleótido SEQ ID NO: 213 que codifica la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 73; el polinucleótido SEQ ID NO: 214 que codifica la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 74; los polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 215; SEQ ID NO: 216; y SEQ ID NO: 217) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 71 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 72; y polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 218; SEQ ID NO: 219; y SEQ ID NO: 220) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 73 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 74.

En una realización preferida de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden o alternativamente consisten en polinucleótidos que codifican fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tiene especificidad de

unión para CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab8, los polinucleótidos que codifican el anticuerpo Ab8 de longitud completa comprende o alternativamente consiste en el polinucleótido SEQ ID NO: 212 que codifica la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 72 y el polinucleótido SEQ ID NO: 214 que codifica la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 74.

Otra realización de la invención contempla estos polinucleótidos incorporados en un vector de expresión para expresión en células de mamíferos tales como CHO, NSO, HEK-293 o en sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura tales como la levadura Pichia. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, ***Pichia pastoris***. En una realización de la invención descrita en la presente (***infra***), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab8 luego de la expresión de los polinucleótidos de longitud completa en un huésped adecuado. En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP tales como Ab8 o fragmentos Fab del mismo pueden producirse ***via*** expresión de polinucleótidos de Ab8 en células de mamíferos tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como ***Pichia*** diploide) y otras cepas de levadura. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, ***Pichia pastoris***.

Anticuerpo Ab9

La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP. En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 81:

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCA
ATTGCCAGGCCAGTCAGAATGTTTATAATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACGTCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCG
CGATTCAGAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTG
ACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGT
TTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 221).

En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera de SEQ ID NO: 82:

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCA
ATTGCCAGGCCAGTCAGAATGTTTATAATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACGTCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCG
CGATTCAGAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTG
ACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGT
TTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATA
ACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACC
CTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC

AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 222).

En otra realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 83:

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCT
GCACAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGTAGCTACTACATGCAGTGGGTCCGCCAGTCTCCAGG
GAGGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTAGTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGG
GCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAGACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAGAATGGCCA
GTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGGCCCGGG
GACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 223).

En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada de SEQ ID NO: 84:

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCT
GCACAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGTAGCTACTACATGCAGTGGGTCCGCCAGTCTCCAGG
GAGGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTAGTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGG
GCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAGACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAGAATGGCCA
GTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGGCCCGGG
GACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCC
TCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC
CCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC
GGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC
AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG
ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACC

TGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG
ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG
TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGA
GGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG
CTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGA
AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATC
CCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGC
CTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAG
CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC
TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 224).

En una realización adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 225; SEQ ID NO: 226; y SEQ ID NO: 227 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 81 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 82.

En una realización adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 228; SEQ ID NO: 229; y SEQ ID NO: 230 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (CDR o

regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 83 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 84.

La invención también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican los fragmentos de anticuerpo descritos en la presente. En una realización de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, uno, dos, tres o más, incluidos todos los siguientes polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 221 que codifica la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 81; el polinucleótido SEQ ID NO: 222 que codifica la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 82; el polinucleótido SEQ ID NO: 223 que codifica la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 83; el polinucleótido SEQ ID NO: 224 que codifica la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 84; los polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 225; SEQ ID NO: 226; y SEQ ID NO: 227) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 81 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 82; y polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 228; SEQ ID NO: 229; y SEQ ID NO: 230) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 83 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 84.

En una realización preferida de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden o alternativamente consisten en polinucleótidos que codifican fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tiene especificidad de unión para CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab9, los polinucleótidos que codifican el anticuerpo Ab9 de longitud completa comprende o alternativamente consiste en el polinucleótido SEQ ID NO: 222 que codifica la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 82 y el polinucleótido SEQ ID NO: 224 que codifica la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 84.

Otra realización de la invención contempla estos polinucleótidos incorporados en un vector de expresión para expresión en células de mamíferos tales como CHO, NSO, HEK-293 o en sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura tales como la levadura Pichia. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, ***Pichia pastoris***. En una realización de la invención descrita en la presente (***infra***), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab9 luego de la expresión de los polinucleótidos de longitud completa en un huésped adecuado. En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP tales como Ab9 o fragmentos Fab del mismo pueden producirse ***via*** expresión de polinucleótidos de Ab9 en células de mamíferos tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como

Pichia diploide) y otras cepas de levadura. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, *Pichia pastoris*.

Anticuerpo Ab10

La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP. En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 91:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA
ATTGCCAGGCCAGTCAGAATGTTTACAATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG
AAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGT
TTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 231).

En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera de SEQ ID NO: 92:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA
ATTGCCAGGCCAGTCAGAATGTTTACAATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG
AAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGT
TTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATA

ACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACC
CTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC
AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 232).

En otra realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 93:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCT
CCTGTGCAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCC
AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTAGTGATGGTAAGACATACTACGCGACC
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAA
TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGG
CCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 233).

En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada de SEQ ID NO: 94:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCT
CCTGTGCAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCC
AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTAGTGATGGTAAGACATACTACGCGACC
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAA
TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGG
CCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTG
GCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT
ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC

CTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCA
AGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCC
AGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACC
CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC
CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCC
GCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG
GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA
TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCC
CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA
CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGA
CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC
AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 234).

En una realización adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 235; SEQ ID NO: 236; y SEQ ID NO: 237 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 91 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 92.

En una realización adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o

alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 238; SEQ ID NO: 239; y SEQ ID NO:240 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 93 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 94.

La invención también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican los fragmentos de anticuerpo descritos en la presente. En una realización de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, uno, dos, tres o más, incluidos todos los siguientes polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 231 que codifica la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 91; el polinucleótido SEQ ID NO: 232 que codifica la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 92; el polinucleótido SEQ ID NO: 233 que codifica la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 93; el polinucleótido SEQ ID NO: 234 que codifica la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 94; los polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 235; SEQ ID NO: 236; y SEQ ID NO: 237) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 91 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 92; y polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 238; SEQ ID

NO: 239; y SEQ ID NO: 240) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 93 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 94.

En una realización preferida de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden o alternativamente consisten en polinucleótidos que codifican fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tiene especificidad de unión para CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab10, los polinucleótidos que codifican el anticuerpo Ab10 de longitud completa comprende o alternativamente consiste en el polinucleótido SEQ ID NO: 232 que codifica la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 92 y el polinucleótido SEQ ID NO: 234 que codifica la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 94.

Otra realización de la invención contempla estos polinucleótidos incorporados en un vector de expresión para expresión en células de mamíferos tales como CHO, NSO, HEK-293 o en sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura tales como la levadura Pichia. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, ***Pichia pastoris***. En una realización de la invención descrita en la presente (***infra***), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab10 luego de la expresión de los polinucleótidos de longitud completa en un huésped adecuado. En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP tales como Ab10 o fragmentos Fab del mismo pueden producirse ***via*** expresión de polinucleótidos de Ab10 en células de mamíferos tales como células CHO, NSO o

HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, *Pichia pastoris*.

Anticuerpo Ab11

La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP. En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 101:

CAGGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTCCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCA
ATTGCCGGGCCAGTCAGAGTGTTTATTATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCG
CGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTG
ACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTTTGT
TTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 241).

En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera de SEQ ID NO: 102:

CAGGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTCCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCA
ATTGCCGGGCCAGTCAGAGTGTTTATTATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCG
CGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTGCAGTGTG
ACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTTTGT

TTTCGGCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATA
ACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACC
CTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC
AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 242).

En otra realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 103:

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGAGGATCCCTGACACTCACCT
GCACAGTCTCTGGAATCGACGTCACTAACTACTATATGCAATGGGTCCGCCAGGCTCCAGG
GAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTGTGAATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGG
GCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCA
GTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGCGACATCTGGGGCCCGGG
GACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 243).

En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada de SEQ ID NO: 104:

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGAGGATCCCTGACACTCACCT
GCACAGTCTCTGGAATCGACGTCACTAACTACTATATGCAATGGGTCCGCCAGGCTCCAGG
GAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTGTGAATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGG
GCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGAAAATGACCA
GTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGCGACATCTGGGGCCCGGG
GACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCC

TCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCC
CCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACACCTTCCC
GGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC
AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGG
ACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACC
TGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATG
ATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCTGAGG
TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGA
GGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGG
CTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGA
AAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCCCCCATC
CCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATCCC
AGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGC
CTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAG
CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCAC
TACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 244).

En una realización adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 245; SEQ ID NO: 246; y SEQ ID NO: 247 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 101 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 102.

En una realización adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que

tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 248; SEQ ID NO: 249; y SEQ ID NO: 250 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 103 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 104.

La invención también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican los fragmentos de anticuerpo descritos en la presente. En una realización de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, uno, dos, tres o más, incluidos todos los siguientes polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 241 que codifica la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 101; el polinucleótido SEQ ID NO: 242 que codifica la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 102; el polinucleótido SEQ ID NO: 243 que codifica la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 103; el polinucleótido SEQ ID NO: 244 que codifica la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 104; los polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 245; SEQ ID NO: 246; y SEQ ID NO: 247) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 101 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 102; y polinucleótidos que

codifican las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 248; SEQ ID NO: 249; y SEQ ID NO: 250) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 103 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 104.

En una realización preferida de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden o alternativamente consisten en polinucleótidos que codifican fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tiene especificidad de unión para CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab11, los polinucleótidos que codifican el anticuerpo Ab11 de longitud completa comprende o alternativamente consiste en el polinucleótido SEQ ID NO: 242 que codifica la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 102 y el polinucleótido SEQ ID NO: 244 que codifica la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 104.

Otra realización de la invención contempla estos polinucleótidos incorporados en un vector de expresión para expresión en células de mamíferos tales como CHO, NSO, HEK-293 o en sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura tales como la levadura Pichia. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, ***Pichia pastoris***. En una realización de la invención descrita en la presente (***infra***), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab11 luego de la expresión de los polinucleótidos de longitud completa en un huésped adecuado. En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP tales como Ab11 o fragmentos Fab del mismo pueden producirse ***via*** expresión de polinucleótidos

de Ab11 en células de mamíferos tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como ***Pichia*** diploide) y otras cepas de levadura. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, ***Pichia pastoris***.

Anticuerpo Ab12

La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP. En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 111:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA
ATTGCCGGGCCAGTCAGAGTGTTTACTATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG
AAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTTTGT
TTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 251).

En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera de SEQ ID NO: 112:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA
ATTGCCGGGCCAGTCAGAGTGTTTACTATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG

AAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTTTGT
TTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATA
ACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACC
CTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC
AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 252).

En otra realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 113:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCT
CCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACGTCACTAACTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCC
AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTGTGAATGGTAAGAGATACTACGCGAGC
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAA
TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGG
CCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 253).

En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada de SEQ ID NO: 114:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCT
CCTGTGCAGTCTCTGGAATCGACGTCACTAACTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCC
AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTGTGAATGGTAAGAGATACTACGCGAGC
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAA
TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGG

CCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTG
GCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT
ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC
CTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCA
AGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCC
AGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACC
CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC
CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCC
GCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG
GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA
TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCC
CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA
CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGA
CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC
AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 254).

En una realización adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 255; SEQ ID NO: 256; y SEQ ID NO: 257 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 111 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 112.

En una realización adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 258; SEQ ID NO: 259; y SEQ ID NO: 260 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 113 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 114.

La invención también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican los fragmentos de anticuerpo descritos en la presente. En una realización de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, uno, dos, tres o más, incluidos todos los siguientes polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 251 que codifica la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 111; el polinucleótido SEQ ID NO: 252 que codifica la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 112; el polinucleótido SEQ ID NO: 253 que codifica la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 113; el polinucleótido SEQ ID NO: 254 que codifica la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 114; los polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 255; SEQ ID NO: 256; y SEQ ID NO: 257) de la secuencia de

cadena ligera variable de SEQ ID NO: 111 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 112; y polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 258; SEQ ID NO: 259; y SEQ ID NO: 260) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 113 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 114.

En una realización preferida de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden o alternativamente consisten en polinucleótidos que codifican fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tiene especificidad de unión para CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab12, los polinucleótidos que codifican el anticuerpo Ab12 de longitud completa comprende o alternativamente consiste en el polinucleótido SEQ ID NO: 252 que codifica la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 112 y el polinucleótido SEQ ID NO: 254 que codifica la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 114.

Otra realización de la invención contempla estos polinucleótidos incorporados en un vector de expresión para expresión en células de mamíferos tales como CHO, NSO, HEK-293 o en sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura tales como la levadura Pichia. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, ***Pichia pastoris***. En una realización de la invención descrita en la presente (***infra***), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab12 luego de la expresión de los polinucleótidos de longitud completa en un huésped adecuado. En otra realización de la invención,

los anticuerpos anti-CGRP tales como Ab12 o fragmentos Fab del mismo pueden producirse *via* expresión de polinucleótidos de Ab12 en células de mamíferos tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, *Pichia pastoris*.

Anticuerpo Ab13

La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP. En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 121:

GCCATCGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCAAGTCTGTCCCTGTGGGAGACACAGTCACCA
TCAATTGCCAGGCCAGTGAGAGTCTTTATAATAACAACGCCTTGGCCTGGTTTCAGCAGAA
ACCAGGGCAGCCTCCCAAGCGCCTGATCTATGATGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCA
TCGCGGTTCAGTGGCGGTGGGTCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGTGGCGTGCAGT
GTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTGGAGGCTACAGAAGTGATAGTGTTGATGGTGTTGC
TTTCGCCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 261).

En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera de SEQ ID NO: 122:

GCCATCGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCAAGTCTGTCCCTGTGGGAGACACAGTCACCA
TCAATTGCCAGGCCAGTGAGAGTCTTTATAATAACAACGCCTTGGCCTGGTTTCAGCAGAA

ACCAGGGCAGCCTCCCAAGCGCCTGATCTATGATGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCA
TCGCGGTTCAGTGGCGGTGGGTCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGTGGCGTGCAGT
GTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTGGAGGCTACAGAAGTGATAGTGTTGATGGTGTTGC
TTTCGCCGGAGGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATA
ACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACC
CTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC
AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 262).

En otra realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 123:

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGAGGGATCCCTGACACTCACCT
GCACAGCCTCTGGATTCGACTTCAGTAGCAATGCAATGTGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGG
GAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATGCATTTACAATGGTGATGGCAGCACATACTACGCGAGC
TGGGTGAATGGCCGATTCTCCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCAACTGA
ATAGTCTGACAGTCGCGGACACGGCCACGTATTATTGTGCGAGAGATCTTGACTTGTGGGG
CCCGGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 263).

En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada de SEQ ID NO: 124:

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGAGGGATCCCTGACACTCACCT
GCACAGCCTCTGGATTCGACTTCAGTAGCAATGCAATGTGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGG
GAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATGCATTTACAATGGTGATGGCAGCACATACTACGCGAGC

TGGGTGAATGGCCGATTCTCCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGACTCTGCAACTGA
ATAGTCTGACAGTCGCGGACACGGCCACGTATTATTGTGCGAGAGATCTTGACTTGTGGGG
CCCGGGCACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTG
GCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT
ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC
CTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCA
AGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCC
AGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACC
CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC
CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCC
GCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG
GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA
TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCC
CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA
CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGA
CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC
AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 264).

En una realización adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 265; SEQ ID NO: 266; y SEQ ID NO: 267 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera

variable de SEQ ID NO: 121 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 122.

En una realización adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 268; SEQ ID NO: 269; y SEQ ID NO: 270 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 123 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 124.

La invención también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican los fragmentos de anticuerpo descritos en la presente. En una realización de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, uno, dos, tres o más, incluidos todos los siguientes polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 261 que codifica la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 121; el polinucleótido SEQ ID NO: 262 que codifica la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 122; el polinucleótido SEQ ID NO: 263 que codifica la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 123; el polinucleótido SEQ ID NO: 264 que codifica la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 124; los polinucleótidos que codifican las

regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 265; SEQ ID NO: 266; y SEQ ID NO: 267) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 121 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 122; y polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 268; SEQ ID NO: 269; y SEQ ID NO: 270) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 123 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 124.

En una realización preferida de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden o alternativamente consisten en polinucleótidos que codifican fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tiene especificidad de unión para CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab13, los polinucleótidos que codifican el anticuerpo Ab13 de longitud completa comprende o alternativamente consiste en el polinucleótido SEQ ID NO: 262 que codifica la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 122 y el polinucleótido SEQ ID NO: 264 que codifica la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 124.

Otra realización de la invención contempla estos polinucleótidos incorporados en un vector de expresión para expresión en células de mamíferos tales como CHO, NSO, HEK-293 o en sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura tales como la levadura Pichia. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, ***Pichia pastoris***. En una realización de la invención descrita en la presente (***infra***), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab13 luego de

la expresión de los polinucleótidos de longitud completa en un huésped adecuado. En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP tales como Ab13 o fragmentos Fab del mismo pueden producirse *via* expresión de polinucleótidos de Ab13 en células de mamíferos tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, ***Pichia pastoris***.

Anticuerpo Ab14

La invención se dirige además a polinucleótidos que codifican polipéptidos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP. En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 131:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA
ATTGCCAGGCCAGTCAGAATGTTTACAATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG
AAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGT
TTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 271).

En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena ligera de SEQ ID NO: 132:

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCA
ATTGCCAGGCCAGTCAGAATGTTTACAATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACC
AGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCT
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTGCAGCCTG
AAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGT
TTTCGGCGGAGGAACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATC
TTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATA
ACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCGGGTAA
CTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACC
CTGACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATC
AGGGCCTGAGCTCGCCCGTCACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 272).

En otra realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 133:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCT
CCTGTGCAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCC
AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTAGTGATGGTAAGACATACTACGCGACC
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAA
TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGG
CCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 273).

En una realización de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden, o alternativamente consisten en, la siguiente secuencia polinucleotídica que codifica la secuencia polipeptídica de cadena pesada de SEQ ID NO: 134:

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCT
CCTGTGCAGTCTCTGGAATCGGCCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCC
AGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTAGTGATGGTAAGACATACTACGCGACC
TGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGTATCTTCAAA
TGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGG
CCAAGGGACCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTG
GCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACT
ACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAGCGGCGTGCACAC
CTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCA
AGGTGGACGCGAGAGTTGAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCC
AGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACC
CTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACC
CTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCC
GCGGGAGGAGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAG
GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCA
TCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAGGTGTACACCCTGCC
CCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGA
CCACGCCTCCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGA
CAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAC
AACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 274).

En una realización adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 275; SEQ ID NO: 276; y SEQ ID

NO: 277 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 131 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 132.

En una realización adicional de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, una o más de las secuencias polipeptídicas de SEQ ID NO: 278; SEQ ID NO: 279; y SEQ ID NO: 280 que corresponden a polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (CDR o regiones hipervariables) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 133 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 134.

La invención también contempla secuencias polinucleotídicas que incluyen una o más de las secuencias polinucleotídicas que codifican los fragmentos de anticuerpo descritos en la presente. En una realización de la invención, los polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo que tienen especificidad de unión para CGRP comprenden, o alternativamente consisten en, uno, dos, tres o más, incluidos todos los siguientes polinucleótidos que codifican fragmentos de anticuerpo: el polinucleótido SEQ ID NO: 271 que codifica la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 131; el polinucleótido SEQ ID NO: 272 que codifica la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 132; el polinucleótido SEQ ID NO: 273 que codifica la secuencia de

cadena pesada variable de SEQ ID NO: 133; el polinucleótido SEQ ID NO: 274 que codifica la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 134; los polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 275; SEQ ID NO: 276; y SEQ ID NO: 277) de la secuencia de cadena ligera variable de SEQ ID NO: 131 o la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 132; y polinucleótidos que codifican las regiones de determinación de complementariedad (SEQ ID NO: 278; SEQ ID NO: 279; y SEQ ID NO: 280) de la secuencia de cadena pesada variable de SEQ ID NO: 133 o la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 134.

En una realización preferida de la invención, los polinucleótidos de la invención comprenden o alternativamente consisten en polinucleótidos que codifican fragmentos Fab (fragmento de unión a antígeno) que tiene especificidad de unión para CGRP. Con respecto al anticuerpo Ab14, los polinucleótidos que codifican el anticuerpo Ab14 de longitud completa comprende o alternativamente consiste en el polinucleótido SEQ ID NO: 272 que codifica la secuencia de cadena ligera de SEQ ID NO: 132 y el polinucleótido SEQ ID NO: 274 que codifica la secuencia de cadena pesada de SEQ ID NO: 134.

Otra realización de la invención contempla estos polinucleótidos incorporados en un vector de expresión para expresión en células de mamíferos tales como CHO, NSO, HEK-293 o en sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura tales como la levadura Pichia. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, ***Pichia pastoris***.

En una realización de la invención descrita en la presente (*infra*), los fragmentos Fab pueden producirse mediante digestión enzimática (por ejemplo, papaína) de Ab14 luego de la expresión de los polinucleótidos de longitud completa en un huésped adecuado. En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP tales como Ab14 o fragmentos Fab del mismo pueden producirse *via* expresión de polinucleótidos de Ab14 en células de mamíferos tales como células CHO, NSO o HEK 293, sistemas fúngicos, de insectos o microbianos tales como células de levadura (por ejemplo levadura diploide tal como *Pichia* diploide) y otras cepas de levadura. La especie Pichia incluye, a modo no taxativo, *Pichia pastoris*.

En una realización, la invención se dirige a un polinucleótido aislado que comprende un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos de V_H de anticuerpo anti-CGRP seleccionada de SEQ ID NO: 3, 13, 23, 33, 43, 53, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123 o 133, o que codifica una variante de las mismas en donde al menos un residuo marco (marco FR) ha sido sustituido por un aminoácido presente en un polipéptido de V_H de anticuerpo anti-CGRP de conejo o una sustitución de aminoácido conservadora.

En otra realización, la invención se dirige a un polinucleótido aislado que comprende una secuencia polinucleotídica que codifica una secuencia de aminoácidos de V_L de anticuerpo anti-CGRP de 1, 11, 21, 31, 41, 51, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121 o 131, o que codifica una variante de las mismas en donde al menos un residuo marco (marco FR) ha sido sustituido por un aminoácido presente en un polipéptido

de V_L de anticuerpo anti-CGRP de conejo o una sustitución de aminoácido conservadora.

En otra realización adicional, la invención se dirige a uno o más polinucleótidos heterólogos que comprenden una secuencia que codifica los polipéptidos contenidos en SEQ ID NO:1 y SEQ ID NO:3; SEQ ID NO:11 y SEQ ID NO:13; SEQ ID NO:21 y SEQ ID NO:23; SEQ ID NO:31 y SEQ ID NO:33; SEQ ID NO:41 y SEQ ID NO:43; SEQ ID NO:51 y SEQ ID NO:53, SEQ ID NO:61 y SEQ ID NO:63; SEQ ID NO:71 y SEQ ID NO:73; SEQ ID NO:81 y SEQ ID NO:83; SEQ ID NO:91 y SEQ ID NO:93; SEQ ID NO:101 y SEQ ID NO:103; SEQ ID NO:111 y SEQ ID NO:113; SEQ ID NO:121 y SEQ ID NO:123; o SEQ ID NO:131 y SEQ ID NO:133.

En otra realización, la invención se dirige a un polinucleótido asilado que expresa un polipéptido que contiene al menos un polipéptido de CDR derivado de un anticuerpo anti-CGRP en donde dicho polipéptido solo se une específicamente a CGRP o se une específicamente a CGRP cuando se expresa en asociación con otra secuencia polinucleotídica que expresa un polipéptido que contiene al menos un polipéptido de CDR derivado de un anticuerpo anti-CGRP en donde dicha al menos una CDR se selecciona de aquellas contenidas en los polipéptidos de V_L o V_H de SEQ ID NO: 1, 3, 11, 13, 21, 23, 31, 33, 41, 43, 51, 53, 61, 63, 71, 73, 81, 83, 91, 93, 101, 103, 111, 113, 121, 123, 131 o SEQ ID NO:133.

Las células huésped o vectores que comprenden dichos polinucleótidos también se contemplan.

La invención contempla vectores que comprenden las secuencias polinucleotídicas que codifican las secuencias polipeptídicas de cadena pesada y ligera variable, así como regiones de determinación de complementariedad individuales (CDR o regiones hipervariables), tales como se establecen en la presente, así como células huésped que comprenden dichas secuencias de vector. En una realización de la invención, la célula huésped es una célula de levadura. En otra realización de la invención, la célula huésped de levadura pertenece al género ***Pichia***.

Detección y aislamiento de células B

En una realización, la presente invención contempla la preparación y aislamiento de una población clonal de células B específicas de antígeno que puede usarse para asilar al enos una células específica de antígeno de CGRP, que puede usarse para producir un anticuerpo monoclonal contra CGRP, que es específico para una antígeno de CGRP deseado, o una secuencia de ácido nucleico correspondiente a dicho anticuerpo. Los métodos para preparar y asilar dicha población clonal de células B específicas de antígeno se explican, por ejemplo, en la publicación de patente estadounidense no. US 2007/0269868 de Carvalho-Jensen ***et al.***, cuya divulgación se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad. Los métodos para preparar y aislar dicha población clonal de células B específicas de antígeno también se describen en los ejemplos en la presente. Los métodos para “enriquecer” una población celular en tamaño

o densidad se conocen en la técnica. *Véase*, por ejemplo, la Patente estadounidense 5.627.052. Estas etapas pueden usarse además del enriquecimiento de la población celular en especificidad para antígeno.

Métodos para humanizar anticuerpos

En otra realización, la presente invención contempla métodos para humanizar cadenas pesadas y ligeras de anticuerpos. Los métodos para humanizar cadenas pesadas y ligeras de anticuerpo que pueden aplicarse a los anticuerpos anti-CGRP se explican, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente estadounidense no. US 2009/0022659 de Olson *et al.* y en la patente estadounidense no. 7.935.340 de Garcia-Martinez *et al.*, cuyas divulgaciones se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad.

Métodos para producir anticuerpos y fragmentos de los mismos

En otra realización, la presente invención contempla métodos para producir anticuerpos anti-CGRP y fragmentos de los mismos. Los métodos para producir anticuerpos anti-CGRP y fragmentos de los mismos secretados de cepas poliploides, preferiblemente diploides o tetraploides de levadura competente para apareamiento se explican, por ejemplo, en la publicación de solicitud de patente estadounidense no. US 2009/0022659 de Olson *et al.* y en la patente estadounidense no. 7.935.340 de Garcia-Martinez *et al.*, cuyas divulgaciones

se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad.

Otros métodos para producir anticuerpos son conocidos por los expertos en la técnica. Por ejemplo, los métodos para producir anticuerpos quiméricos se conocen en el técnica (*Véase*, por ejemplo, la patente estadounidense No. 4.816.567 de Cabilly *et al.*; Morrison et al., P.N.A.S. USA, 81:8651-55 (1984); Neuberger, M.S. et al., Nature, 314:268-270 (1985); Boulianne, G.L. et al., Nature, 312:643-46 (1984), cuyas divulgaciones se incorporan a la presente a modo de referencia en su totalidad).

Asimismo, otros métodos para producir anticuerpos humanizados se conocen en la técnica (*Véase*, por ejemplo, las patentes estadounidenses Nos. 5.530.101, 5.585.089, 5.693.762 y 6.180.370 de Queen *et al*; las patentes estadounidenses Nos. 5.225.539 y 6.548.640 de Winter; las patentes estadounidenses Nos. 6.054.297, 6.407.213 y 6.639.055 de Carter *et al*; la patente estadounidense No. 6.632.927 de Adair; Jones, P.T. *et al*, Nature, 321:522-525 (1986); Reichmann, L., *et al*, Nature, 332:323-327 (1988); Verhoeyen, M, *et al*, Science, 239:1534-36 (1988), cuyas divulgaciones se incorporan a la presente a modo de referencia en su totalidad).

Los polipéptidos de anticuerpo de la invención que tienen especificidad de unión para CGRP también pueden producirse mediante la construcción, usando técnicas convencionales conocidas para los expertos en la técnica, de un vector de expresión contiene un operón y una secuencia de ADN que codifica un cadena pesada de anticuerpo en la cual la

secuencia de ADN que codifica las CDR necesarias para la especificidad del anticuerpo deriva de una fuente celular no humana, preferiblemente una fuente de células B de conejo, mientras que la secuencia de ADN que codifica las partes restantes de la cadena de anticuerpo deriva de una fuente celular humana.

Un segundo vector de expresión se produce usando los mismos medios convencionales conocidos para los expertos en la técnica, dicho vector de expresión contiene un operón y una secuencia de ADN que codifica un cadena ligera de anticuerpo en la cual la secuencia de ADN que codifica las CDR necesarias para la especificidad del anticuerpo deriva de una fuente celular no humana, preferiblemente una fuente de células B de conejo, mientras que la secuencia de ADN que codifica las partes restantes de la cadena de anticuerpo deriva de una fuente celular humana.

Los vectores de expresión se transfectan a un célula huésped mediante técnicas convecionales conocidas para los expertos en la técnica, para producir una célula huéped transfectada, dicha célula huésped transfectada se cultiva mediante técnicas convencionales conocidas para los expertos en la técnica para producir dichos polipéptidos de anticuerpo.

La célula huésped puede cotransfectarse con los dos vectores de expresión descritos anteriormente, conteniendo el primer vector de expresión ADN que codifica una operón y un polipéptido derivado de cadena ligera y conteniendo el segundo vector ADN que codifica un operón y un polipéptido derivado de cadena pesada. Los dos vectores contienen

diferentes marcadores seleccionables, pero preferiblemente logran una expresión sustancialmente igual de los polipéptidos de cadena pesada y ligera. Alternativamente, se puede usar un único vector que incluye ADN que codifica ambos polipéptidos de cadena pesada y ligera. Las secuencias codificantes para las cadenas pesada y ligera pueden comprender ADNc, ADN genómico o ambos.

Las células huésped usadas para expresar los polipéptidos del anticuerpo puede ser una célula bacteriana tal como ***E. coli*** o una célula eucariótica tal como ***P. pastoris***. En una realización de la invención, se puede usar una célula de mamífero de un tipo bien definido a estos efectos, tal como una célula de mieloma, una línea celular de ovario de hámster chino (CHO), una línea celular NSO o una línea celular HEK293.

Los métodos generales mediante los cuales se pueden construir vectores, los métodos de transfección necesarios para producir la célula huésped y los métodos de cultivo necesarios para producir los polipéptidos del anticuerpo a partir de dichas células huésped incluyen todos técnicas convencionales. Aunque preferiblemente, la línea celular usada par producir el anticuerpo es una línea celular de mamífero, cualquier otra línea celular adecuada, tal como una línea celular bacteriana tal como una cepa bacteriana derivada de ***E. coli*** o una línea celular de levadura puede usarse alternativamente.

De forma similar, una vez producidos los polipéptidos de anticuerpo pueden purificarse de acuerdo con procedimientos

estándares en la técnica, tales como, por ejemplo, filtración de flujo transversal, precipitación de sulfato de amonio, cromatografía en columna de afinidad y similares.

Los polipéptidos de anticuerpo descritos en la presente también pueden usarse para el diseño y síntesis de miméticos peptídicos o no peptídicos que serían útiles para las mismas aplicaciones terapéuticas que los polipéptidos de anticuerpo de la invención. *Véase*, por ejemplo, Saragobi *et al*, Science, 253:792-795 (1991), cuyo contenido se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad.

Ensayos de detección

La invención también incluye ensayos de detección diseñados para auxiliar en la identificación de enfermedades y trastornos asociados con CGRP en pacientes que exhiben síntomas de una enfermedad o trastorno asociado con CGRP.

En una realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP de la invención o fragmentos de unión a CGRP de los mismos, se usan para detectar la presencia de CGRP en una muestra biológica obtenida de un paciente que exhibe síntomas de una enfermedad o trastorno asociado con CGRP. La presencia de CGRP, o niveles elevados del mismos en comparación con niveles de CGRP antes de la enfermedad en un muestra biológica comparable, puede ser beneficiosa en el diagnóstico de una enfermedad o trastorno asociado con CGRP.

Otra realización de la invención proporciona un ensayo de diagnóstico o detección para auxiliar en el diagnóstico de enfermedades o trastornos asociados con CGRP en pacientes que

exhiben síntomas de una enfermedad o trastorno asociado con CGRP identificado en la presente, que comprende someter a ensayo el nivel de expresión de CGRP en una muestra biológica de dicho paciente usando un anticuerpo anti-CGRP o fragmento de unión del mismo modificado postraslacionalmente. El anticuerpo anti-CGRP o fragmento de unión del mismo puede modificarse postranslacionalmente para incluir un resto detectable tal como se estableció anteriormente en la divulgación.

El nivel de CGRP en la muestra biológica se determina usando un anticuerpo anti-CGRP o fragmento de unión del mismo modificado tal como se estableció en la presente y comparando el nivel de CGRP en la muestra biológica con respecto a un nivel de CGRP estándar (por ejemplo, el nivel en muestras biológicas normales). El médico experto entenderá que puede existir alguna variabilidad entre las muestras biológicas normales, y tendrá eso en consideración cuando evalúe los resultados. En una realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP de la invención pueden usarse para correlacionar los niveles de expresión de CGRP con un estadio específico de desarrollo canceroso. Un experto en la técnica será capaz de mediar el CGRP en varios sujetos a efectos de establecer rangos de expresión de CGRP que corresponden a estadios de desarrollo canceroso clínicamente definidos. Estos rangos permitirán que el profesional experto mida el CGRP en un sujeto diagnosticado con cáncer y correlacionar los niveles en cada sujeto con un rango que corresponde a un estadio de dicho cáncer. Un experto en la técnica entenderá

que mediante la medición de CGRP en el paciente en intervalos diferentes, se puede determinar la evolución del cáncer.

El ensayo mencionado antriormente también puede ser útil para monitorear una enfermedad o trastorno, donde el nivel de CGRP obtenido en una muestra biológica de una paciente que se cree que tiene una enfermedad o trastorno asociado con CGRP se compara con el nivel de CGRP en muestras biológicas anteriores del mismo paciente, a afectos de comprobar si el nivel de CGRP en dicho paciente ha cambiado, por ejemplo, con un régimen de tratamiento.

La invención además se dirige a un método de obtención de imágenes ***in vivo*** que detecta la presencia de células que expresan CGRP, que comprende la administración de una cantidad diagnósticamente eficaz de una composición de diagnóstico. Dicha obtención de imágenes ***in vivo*** es útil para la detección o obtención de imágenes de tumores o metástasis que expresan CGRP, por ejemplo, y pueden ser útiles como parte de un régimen de planificación para el diseño de un protocolo de tratamiento de cáncer eficaz. El protocolo de tratamiento puede incluir, por ejemplo, uno o más de radiación, quimioterapia, terapia con citocina, terapia génica y terapia con anticuerpos, así como un anticuerpo anti-CGRP o fragmento del mismo.

La presente invención además proporciona un kit para detectar la unión de un anticuerpo anti-CGRP de la invención con CGRP. Específicamente, el kit puede usarse para detectar la presencia de un CGRP específicamente reactivo con un anticuerpo anti-CGRP de la invención o un fragmento

inmunorreactivo del mismo. El kit también puede incluir un anticuerpo unido a un sustrato, un anticuerpo secundario reactivo con el antígeno y un reactivo para detectar una reacción del anticuerpo secundario con el antígeno. Dicho kit puede ser un kit ELISA y puede comprender el sustrato, anticuerpos primarios o secundarios cuando sea apropiado, y cualesquiera otros reactivos tales como restos detectables, sustratos enzimáticos y reactivos de color, por ejemplo, tales como se describen en la presente. El kit de diagnóstico también puede estar en forma de un kit de inmunotransferencia. El kit de diagnóstico también puede estar en forma de un kit quimioluminiscente (Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD). El kit de diagnóstico también puede ser un kit de detección basado en lantanida (PerkinElmer, San Jose, CA).

Un médico experto entenderá que una muestra biológica incluye, a modo no taxativo, suero, plasma, orina, saliva, moco, fluido pleural, fluido sinovial y fluido espinal.

Métodos para mejorar o reducir los síntomas de, o tratar o prevenir, enfermedades o trastornos asociados con CGRP

En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP descritos en la presente, o fragmentos de los mismos, son útiles para mejorar o reducir los síntomas de, o tratar o prevenir, enfermedades o trastornos asociados con CGRP. Los anticuerpos anti-CGRP descritos en la presente, así como combinaciones, también pueden administrarse en una cantidad terapéuticamente efectiva a pacientes que necesitan el

tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con CGRP en forma de una composición farmacéutica tal como se describe en mayor detalle a continuación.

En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP descritos en la presente, o fragmentos de los mismos son útiles para mejorar o reducir los síntomas de, o tratar o prevenir jaquecas (con o sin aura), pérdida de peso, cáncer o tumores, angiogénesis asociada con cáncer o crecimiento tumoral, angiogénesis asociada con cáncer o supervivencia tumoral, dolor, jaquecas hemipléjicas, cefaleas en brotes, neuralgia jaquecosa, cefaleas crónicas, cefaleas tensionales, cefaleas generales, sofocos, hemicránea paroxística crónica, cefaleas secundarias debido a un problema estructural subyacente en la cabeza o el cuello, neuralgia craneana, cefaleas sinusales (tales como por ejemplas las asociadas con la sinusitis) y cefaleas o jaquecas inducidas por alergias.

En una realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP descritos en la presente, o fragmentos de los mismos y/o con un segundo agente, sin útiles para mejorar o reducir los síntomas de, o tratar o prevenir, el siguiente listado no taxativo de enfermedades o trastornos: dolor, dolor inflamatorio, dolor por incision posoperatoria, síndrome de dolor regional complejo, dolor en cáncer, dolor en cáncer óseo primario o metastásico, dolor por fractura, dolor crónico, dolor por fractura osteoporósica, dolor resultante de quemadura, osteoporosis, dolor articular por gota, dolor abdominal, dolor asociado con ataques de células falciformes y otro dolor nocicéptico, así como carcinoma hepatocelular,

cáncer de mama, cirrosis hepática, dolor neurógeno, dolor neuropático, dolor nocicéptico, neuralgia trigémina, neuralgia posherpética, dolor de miembro fantasma, fibromialgia, dolor menstrual, ovarialgia, distrofia simpática refleja, dolor neurógeno, dolor por osteoartritis o artritis reumatoide, dolor lumbar, neuropatía diabética, ciática o dolor o dolor visceral asociado con: reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome de intestino irritable, colon irritable, colon espástico, colitis mucosa, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, ileitis, colitis ulcerosa, cólico renal, dismenorrea, cistitis, período menstrual, parto, menopausia, prostatitis, pancreatitis, cólico renal, dismenorrea, cistitis, incluida cistitis intersticial (IC), cirugía asociada con el íleo, diverticulitis, peritonitis, pericarditis, hepatitis, apendicitis, colitis, colecistitis, endometriosis, pancreatitis crónica y/o aguda, infarto de miocardio, dolor renal, dolor pleural, prostatitis, dolor pélvico, traumatismo en un órgano, dolor nociceptivo crónico, dolor neuropático crónico, dolor inflamatorio crónico, fibromialgia, dolor intercurrente y dolor persistente, y dolor en cáncer que surge de una neoplasia o de cáncer preferiblemente seleccionado de uno o más de: adenocarcinoma en tejido glandular, blastoma en tejido embrionario de órganos, carcinoma en tejido epitelial, leucemia en tejidos que forman células sanguíneas, linfoma en tejido linfático, mieloma en médula ósea, sarcoma en tejidjo conectivo o sustentador, cáncer suprarrenal, linfoma relacionado con SIDA, anemia,

cáncer de vejiga, cáncer óseo, cáncer cerebral, cáncer de mama, tumores carcinoides, cáncer de cuello uterino, quimioterapia, cáncer de color, citopenia, cáncer de endometrio, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer de cabeza, cáncer de cuello, cáncer hepatobiliar, cáncer renal, leucemia, cáncer hepático, cáncer pulmonar, linfoma, enfermedad de Hodgkin, linfoma no hodgkiniano, tumores del sistema nervioso, cáncer oral, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de piel, cáncer estomacal, cáncer testicular, cáncer tiroideo, cáncer uretral, cáncer óseo, sarcomas de tejido conectivo, cáncer de tejido óseo, cáncer de células formadoras de sangre, cáncer de médula ósea, mieloma múltiple, leucemia, cáncer óseo primario o secundario, tumores que hicieron metástasis en huesos, tumores que infiltran los nervios y visceras huecas, tumores próximos a estructuras neurales. Además, preferiblemente el dolor en cáncer comprende dolor visceral, preferiblemente dolor visceral que surge de cáncer pancreático y/o metástasis en el abdomen. Adicionalmente, el dolor en cáncer preferiblemente comprende dolor somático, preferiblemente dolor somático debido a uno o más de cáncer óseo, metástasis en el hueso, dolor posquirúrgico, sarcomas del tejido conectivo, cáncer de tejido óseo, cáncer de células formadoras de sangre de la médula ósea, mieloma múltiple, leucemia, cáncer óseo primario o secundario.

En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP descritos en la presente, o fragmentos de los mismos y/o con un segundo agente, sin útiles para mejorar o reducir los

síntomas de, o tratar o prevenir, el siguiente listado no taxativo de enfermedades o trastornos: cáncer o tumores, angiogénesis asociada con cáncer o crecimiento tumoral, angiogénesis asociada con cáncer o supervivencia tumoral.

En una realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP descritos en la presente, o fragmentos de los mismos y/o con un segundo agente, sin útiles para mejorar o reducir los síntomas de, o tratar o prevenir, el siguiente listado no taxativo de enfermedades o trastornos: dolor neurógeno, neuropático o nociceptico. El dolor neuropático puede incluir, a modo no taxativo, neuralgia trigémina, neuralgia posherpética, dolor de miembro fantasma, dolor, fibromialgia, dolor menstrual, ovarialgia, distrodia simpática refleja y dolor neurógeno. En otras realizaciones preferidas, el dolor por osteoartritis o artritis reumatoide, dolor lumbar, neuropatía diabética, ciática y otro dolor neuropático.

En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP descritos en la presente, o fragmentos del mismo y/o con un segundo agente, son útiles para mejorar o reducir los síntomas de, o tratar, o prevenir, el siguiente listado no taxativo de enfermedades o trastornos: vejiga hiperreativa y otras afecciones urinarias, reflujo gastroesofágico y dolor visceral asociado con el reflujo gastroesofágico, dispepsia, síndrome del intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, ileitis, colitis ulcerosa, cólico renal, dismenorrea, cistitis, período menstrual, parto, menopausia, prostatitis, pruritis o pancreatitis. Adempás, los anticuerpo de CGRP y fragmentos de anticuerpo

objeto pueden usarse solos o conjuntamente con otros agentes activos, por ejemplo, opioides y analgésicos no opioides tales como AINEs para provocar la analgesia o para potenciar la eficacia de otro analgésico o para prevenir o aliviar la tolerancia a un analgésico específico tal como morfina o analgésicos opiodes relacionados. Es evidencia del papel de CGRP en el bloqueo /alteración del desarrollo de la analgesia inducida por morfina: el hecho de que los antagonistas del receptor de CGRP8-37 y CGRP (BIBN4096BS) evitan / alteran el desarrollo de la tolerancia a la morfina según se informó - (Powell et al., 2000 J Brit J Pharmacol (131):875; Menard et al., 1996 J Neurosci (16):2342; Wang et al., 2009 FASEB J (23):2576; Wang et al., 2010 Pain (151):194).

Los anticuerpos objeto potencialmente pueden combinarse con cualquier analgésico opioide o AINEs u otro analgésico, potencialmente otro anticuerpo, a efectos de aumentar o potenciar la gestión del dolor, o para revertir o suprimir la tolerancia a un analgésico tal como un compuesto analgésico opioide. Esto puede posibilitar que dichos compuestos analgésicos se administren por una duración más extensa o a dosificaciones reducidas aliviando así potencialmente los efectos secundarios adversos asociados con los mismos.

La expresión "analgésica opioide" en la presente se refiere a todos los fármacos, naturales o sintéticos, con acciones similares a la morfina. Los analgésicos opioides sintéticos y semisintéticos son derivados de cinco clases de compuestos químicos: fenantrenos; fenilheptilaminas; fenilpiperidinas; morfinanos; y benzomorfanos, estando todos dentro del alcance

de esta expresión. Los analgésicos opioides ejemplares incluyen codeína, dihidrocodeína, diacetilmorfina, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, oximorfona, alfentanil, buprenorfina, butorfanol, fentanil, sufentanil, meperidina, metadona, nalbufina, propoxifeno y pentazocina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos

El término "AINE" se refiere a un compuesto antiinflamatorio no esteroide. Los AINE se clasifican en virtud de su capacidad para inhibir la ciclooxigenasa. La ciclooxigenasa 1 y la ciclooxigenasa 2 son dos formas principales de la ciclooxigenasa y la mayoría de los AINEs estándares son inhibidores mixtos de las dos isoformas. La mayoría de los AINEs estándares entran dentro de una de las cinco categorías estructurales siguientes: (1) derivados de ácido propionico, tales como ibuprofeno, naproxeno, naprosina, diclofenac y cetoprofeno; (2) derivados de ácido acético, tales como tolmetina y slindac; (3) derivados de ácido fenámico, tales como ácido mefenámico y ácido meclofenámico; (4) derivados de ácido bifenilcarboxílico, tales como diflunisal y flufenisal; y (5) oxicamos, tales como piroxicamo, sudoxicamo y isoxicamo. Se ha descrito otra clase de AINE que inhibe selectivamente la ciclooxigenasa 2. Los inhibidores de cox-2 se han descrito, por ejemplo, en las patentes estadounidenses Nos. 5.616.601; 5.604.260; 5.593.994; 5.550.142; 5.536.752; 5.521.213; 5.475.995; 5.639.780; 5.604.253; 5.552.422; 5.510.368; 5.436.265; 5.409.944; y 5.130.311, incorporándose todas a modo de referencia a la presente. Ciertos inhibidores de COX-2 ejempalres incluyen celecoxib (SC-58635), DUP-697,

flosulide (CGP-28238), meloxicamo, ácido 6-metoxi-2 naftilacético (6-MNA), rofecoxib, MK-966, nabumetona (profármaco de 6-MNA), nimesúlido, NS-398, SC-5766, SC-58215, T-614; o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones, se pueden tomar aspirina y/o acetaminofeno conjuntamente con el anticuerpo CGRP o fragmento objeto. La aspirina es otro tipo de compuesto antiinflamatorio no esteroide.

Las enfermedades y trastornos no taxativos ejemplares que pueden tratarse y/o prevenirse mediante la administración de los anticuerpos CGRP de la presente de invención incluyen, dolor resultante de cualquier afección asociada con dolor neurógeno, neuropático, inflamatorio, térmico o nocicéptico. Preferiblemente, el trastorno estará asociado con CGRP aumentado en el sitio de dolor. En ciertas realizaciones del dolor neuropático, se tratan preferiblemente los mencionados neuralgia trigémina, neuralgia posherpética, dolor de miembro fantasma, fibromialgia, distrofia simpática refleja y afecciones de dolor neurógeno. En otras realizaciones, se tratan preferiblemente el dolor en cáncer, específicamente, dolor en cáncer óseo, dolor por osteoartritis o artritis reumatoide, dolor lumbar, dolor por incisión posoperatorio, dolor por fractura, dolor por fractura osteoporósica, osteoporosis, dolor articular por gota, neuropatía diabética, ciática, dolores asociados con ataques de células falciformes, jaqueca y otro dolor neuropático y/o nocicéptico. Por consiguiente, la presente invención incluye métodos para tratar, prevenir y/o mejorar cualquier

enfermedad o trastorno asociado con la actividad de CGRP o actividad aumentada de CGRP (incluidas cualquier una de las enfermedades, trastornos y afecciones ejemplares mencionados anteriormente) a través del uso de anticuerpos y fragmentos de anticuerpos de la invención. Los métodos terapéuticos de la presente invención comprenden administrar a un sujeto cualquier formulación que comprende un anticuerpo anti-CGRP tal como se divulga en la presente solo o en asociación con otro agente activo.

. El sujeto al que se administra la formulación farmacéutica puede ser, por ejemplo, cualquier animal humano o no humano que necesite dicho tratamiento, prevención y/o mejora, o que de otra forma se beneficiaría con la inhibición o atenuación de la actividad mediada por CGRP. Por ejemplo, el sujeto puede ser un individuo al que se le diagnosticó, o se considera que está en riesgo de padecer cualquiera de las enfermedades o trastornos mencionados anteriormente. La presente invención además incluye el uso de cualquiera de las formulaciones farmacéuticas divulgadas en la presente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento, prevención y/o mejora de cualquier enfermedad o trastorno asociado con la actividad de CGRP (incluidos cualquiera de las enfermedades, trastornos y afecciones ejemplares mencionados anteriormente).

Administración

En una realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP descritos en la presente, o fragmentos de unión a CGRP de los

mismos, así como combinaciones de dichos anticuerpos o fragmentos de anticuerpo, se administran a un sujeto en una concentración de entre aproximadamente 0,1 y 100,0 mg/kg del peso corporal del sujeto receptor. En una realización preferida de la invención, los anticuerpos anti-CGRP descritos en la presente, o fragmentos de unión a CGRP de los mismos, así como combinaciones de dichos anticuerpos o fragmentos de anticuerpo, se administran a un sujeto en una concentración de aproximadamente 0,4 mg/kg del peso corporal del sujeto receptor. En una realización preferida de la invención, los anticuerpos anti-CGRP descritos en la presente o fragmentos de unión a CGRP de los mismos, así cpmo combinaciones de dichos anticuerpos o fragmentos de anticuerpo, se administran a un sujeto receptor con una frecuencia de una vez cada veintiséis semanas o menos, tal como una vez cada dieciséis semanas o menos, una vez cada ocho semanas o menos, una vez cada cuatro semanas o menos, una vez cada dos semanas o menos, una vez por semana o menos o una vez al día o menos.

Los fragmentos Fab pueden administrarse cada dos semanas o menos, cada semana o menos, una vez al día o menos, múltiples veces al día y/o cada pocas horas. En una realización de la invención, un paciente recibe fragmentos Fab de 0,1 mg/kg a 40 mg/kg por día administrados en dosis divididas de 1 a 6 veces por día, o en una forma de liberación sostenida, eficaz para obtener los resultados deseados.

Se entenderá que la concentración del anticuerpo o Fab administrado a un paciente dado puede ser mayor o menor que

las concentraciones de administración ejemplares establecidas anteriormente en los párrafos [0552] y [0553].

El experto en la técnica será capaz de determinar una dosificación y frecuencia de administración eficaz a través de experimentación habitual, por ejemplo, guiado por la divulgación en la presente y las explicaciones en Goodman, L. S., Gilman, A., Brunton, L. L., Lazo, J. S., & Parker, K. L. (2006). Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Nueva York: McGraw-Hill; Howland, R. D., Mycek, M. J., Harvey, R. A., Champe, P. C., & Mycek, M. J. (2006). Pharmacology. Lippincott's illustrated reviews. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; y Golan, D. E. (2008). Principles of pharmacology: the pathophysiologic basis of drug therapy. Philadelphia, Pa., [etc.]: Lippincott Williams & Wilkins.

En otra realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP descritos en la presente, o fragmentos de unión a CGRP de los mismos, así como combinaciones de dichos anticuerpos o fragmentos de anticuerpo, se administran a un sujeto en una formulación farmacéutica.

Una “composición farmacéutica” se refiere a una composición química o biológica adecuada para administración a un mamífero. Dichas composiciones pueden formularse específicamente para administración *via* una o más de varias vías, incluidas, a modo no taxativo, bucal, epicutánea, epidural, inhalación, intraarterial, intracardial, intracerebroventricular, intradérmica, intramuscular, intranasal, intraocular, intraperitoneal, intraspinal,

intratecal, intravenosa, oral, parenteral, rectalmente *via* un enema o supositorio, subcutánea, subdérmica, sublingual, transdérmica y transmucosal. Además, la administración puede producirse por medio de inyección, polvo, líquido, gel, gotas u otros medios de administración.

En una realización de la invención, los anticuerpos anti-CGRP descritos en la presente, o fragmentos de unión a CGRP de los mismos, así como combinaciones de dichos anticuerpos o fragmentos de anticuerpo, pueden administrarse opcionalmente en combinación con uno o más agentes activos. Dichos agentes activos incluyen agentes analgésicos, antihistamínicos, antipiréticos, antiinflamatorios, antibióticos, antivirales y anticitocínicos. Los agentes activos incluyen agonistas, antagonistas y moduladores de TNF-α, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-13, IL-18, IFN-α, IFN-γ, BAFF, CXCL13, IP-10, VEGF, EPO, EGF, HRG, factor de crecimiento de hepatocitos (HGF, por sus siglas en inglés), hepcidina, incluidos anticuerpos reactivos contra cualquiera de los precedentes y anticuerpos reactivos contra cualquiera de sus receptores. Los agentes activos también incluyen, a modo no taxativo, ácidos 2-arilpropionicos, aceclofenac, acemetacina, ácido acetilsalicílico (aspirina), alclofenac, alminoprofeno, amoxiprina, ampirona, ácidos arilalcanoicos, azapropazona, benorilato/benorilato, benoxaprofeno, bromfenac, carprofeno, celecoxib, salicilato de colina y magnesio, clofezona, inhibidores de COX-2, dexibuprofeno, dexcetoprofeno, diclofenac, diflunisal, droxicamo, etenzamida, etodolac, etorricoxib, faislamina, ácidos fenámicos, denbufeno,

fenoprofeno, ácido flufenámico, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ibuproxam, indometacina, indoprofeno, cebuzona, cetoprofeno, cetorolac, lornoxicamo, loxoprofeno, lumiracoxib, salicilato de magnesio, ácido meclofenámico, ácido mefenámico, meloxicam, metamizol, salicilato de metilo, mofebutazona, nabumetona, naproxeno, ácidos N-arilantranílicos, factor de crecimiento nervioso (NGF, por sus siglas en inglés), oxametacina, oxaprozina, oxicamos, oxifenbutazona, parecoxib, fenazona, fenilbutazona, fenilbutazona, piroxicamo, pirprofeno, profenos, proglumetacina, derivados de pirazolidina, rofecoxib, salicilato de salicilo, salicilamida, salicilatos, sustancia P, sulfinpirazona, sulindac, suprofeno, tenoxicamo, ácido tiaprofénico, ácido tolfenámico, tolmetina y valdecoxib.

Un antihistamínico puede ser cualquier compuesto que se opone a la acción de la histamina o su liberación desde las células (por ejemplo, mastocitos). Los antihistamínicos incluyen, a modo no taxativo, acrivastina, astemizol, azatadina, azelastina, betatastina, bromfeniramina, buclizina, cetirizina, análogos de cetirizina, clorfeniramina, clemastina, CS 560, ciproheptadina, desloratadina, dexclorfeniramina, ebastina, epinastina, fexofenadina, HSR 609, hidroxizina, levocabastina, loratidina, metscopolamina, mizolastina, norastemizol, fenindamina, prometazina, pirilamina, terfenadina y tranilast.

Los antibióticos incluyen, a modo no taxativo, amicacina, aminoglucósidos, amoxicilina, ampicilina, ansamicinas, arsfenamina, azitromicina, azlocilina, aztreonam,

bacitracina, carbacefem, carbapenemas, carbenicilina, cefaclor, cefadroxil, cefalexina, cefalotina, cefalotina, cefamandol, cefazolina, cefdinir, cefditoren, cefepima, cefixima, cefoperazona, cefotaxima, cefoxitina, cefpodoxima, cefprozil, ceftazidima, ceftibuten, ceftizoxima, ceftobiprol, ceftriaxona, cefuroxima, cefalosporinas, cloramfenicol, cilastatina, ciprofloxacina, claritromicina, clindamicina, cloxacilina, colistina, co-trimoxazol, dalfopristina, demeclociclina, dicloxacilina, diritromicina, doripenema, doxiciclina, enoxacina, ertapenema, eritromicina, etambutol, flucloxacilina, fosfomicina, furazolidona, ácido fusídico, gatifloxacina, geldanamicina, gentamicina, glicopéptidos, herbimicina, imipenema, isoniazid, kanamicina, levofloxacina, lincomicina, linezolid, lomefloxacina, loracarbef, macrólidos, mafenida, meropenema, meticilina, metronidazol, mezlocilina, minociclina, monobactamas, moxifloxacina, mupirocina, nafcilina, neomicina, netilmicina, nitrofurantoina, norfloxacina, ofloxacina, oxacilina, oxitetraciclina, paromomicina, penicilina, penicilinas, piperacilina, platensimicina, polimixina B, polipéptidos, prontosil, pirazinamida, quinolonas, quinupristina, rifampicina, rifampina, roxitromicina, espectinomicina, estreptomicina, sulfacetamida, sulfametizol, sulfanilimida, sulfasalazina, sulfisoxazol, sulfonamidas, teicoplanina, telitromicina, tetraciclina, tetraciclinas, ticarcilina, tinidazol, tobramicina, trimetoprim, trimetoprim-sulfametoxazol, troleandomicina, trovafloxacina y vancomicina.

Los agentes activos también incluyen aldosterona, beclometasona, betametasona, corticosteroides, cortisol, acetato de cortisona, acetato de desoxicorticosterona, dexametasona, acetato de fludrocortisona, glucocorticoides, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, esteroides y triamcinolona. Cualquier combinación adecuada de estos agentes activos también se contempla.

Un "excipiente farmacéutico" o un "excipiente farmacéuticamente aceptable" es un portador, generalmente un líquido, en el cual se formula un agente terapéutico. En una realización de la invención, el agente terapéutico activo es un anticuerpo humanizado descrito en la presente, o una o más fragmentos del mismo. El excipiente generalmente no proporciona ninguna actividad farmacológica a la formulación, aunque puede proporcionar estabilidad química y/o biológica y características de liberación. Las formulaciones ejemplares pueden encontrarse, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 19ª Ed., Grennaro, A., Ed., 1995, que se incorpora a modo de referencia.

Tal como se usa en la presente, "portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retardo de la absorción que son fisiológicamente compatibles. En una realización, el portador es adecuado para administración parenteral. Alternativamente, el portador puede ser adecuado para administración intravenosa, intraperitoneal, intramuscular o sublingual. Los portadores

farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación improvisada de soluciones o dispersiones inyectables estériles. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas se conoce en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el compuesto activo, se contempla el uso del mismo en las composiciones farmacéuticas de la presente invención. Los compuestos activos complementarios también pueden incorporarse en las composiciones.

Las composiciones farmacéuticas típicamente deben ser estériles y estables en condiciones de fabricación y almacenamiento. La invención contempla que la composición farmacéutica esté presente en forma liofilizada. La composición puede formularse como una solución, microemulsión, liposoma u otra estructura ordenada adecuada para alta concentración de fármaco. El portador puede ser un medio disolvente o de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido) mezclas adecuadas de los mismos. La invención además contempla la inclusión de un estabilizador en la composición farmacéutica. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcogoles tales como manitol,

sorbitol o cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede lograrse mediante la inclusión en la composición de un agente que retrasa la absorción, por ejemplo, sales de monoestearato y gelatina. Además, el polipéptido alcalino puede formularse en una formulación de liberación gradual, por ejemplo, en una composición que incluye un polímero de liberación lenta. Los compuestos activos puede prepararse con portadores que protegerán el compuesto contra la liberación rápida, tal como una formulación para liberación controlada, incluidos implantes y sistemas de adiministración microencapsulados. Se pueden usar polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como acetato vinílico de etileno, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres, ácido poliláctico y copolímeros polilácticos y poliglicólicos (PLG). Muchos métodos para la preparación de dichas formulaciones son conocidos por los expertos en la técnica.

Para cada una de las realizaciones mencionadas, los compuestos pueden administrarse mediante una variedad de formas de dosificiación. Cualquier forma de dosificación biológicamente aceptable conocida para los expertos en la técnica, y combinaciones de las mismas, se contemplan. Ejemplos de dichas formas de dosificación incluyen, a modo no taxativo, polvos reconstituibles, elixires, líquidos, soluciones, suspensiones, emulsiones, polvos, gránulos, partículas, micropartículas, gránulos dispersables, píldoras, inhalantes, inhalantes en aerosol, parches, inhalantes en partículas, implantes, implantes con depósitos, inyectables

(incluidos subcutáneos, intramusculares, intravenosos e intradérmicos), infusiones y combinaciones de los mismo.

La descripción anterior de las diversas realizaciones ilustradas de la invención no pretende ser exhaustiva ni limitar la invención a la forma precisa divulgada. Aunque se describen realizaciones específcas, y ejemplos, de la invención en la presente con fines ilustrativos, es posible hacer varias modificaciones equivalentes dentro del alcance de la invención, tal como lo reconocerán los expertos en la técnica relevante. Las explicaciones proporcionadas en la presente de la invención pueden aplicarse con otros fines, distintos a los ejemplos descritos anteriormente.

Estos y otros cambios pueden hacerse a la invención en virtud de la descripción detallada anteriormente. En general, en las siguientes reivindicaciones, los términos usados no deben interpretarse como limitantes de la invención a las realizaciones específicas divulgadas en la memoria descriptiva y las reivindicaciones. Por consiguiente, la invención no está limitada por la divulgación, sino que el alcance de la invención debe determinarse en su totalidad por las siguientes reivindicaciones.

La invención puede ponerse en práctica en modos distintos a los descritos específicamente en la descripción y ejemplos precedentes. Es posible hacer numerosas modificaciones y variaciones a la invención en virtud de las explicaciones precedentes y, por lo tanto, están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

Ciertas explicaciones relacionadas con métodos para obtener una población clonal de células B específicas para antígeno se divulgaron en la solicitud de patente provisional estadounidense no. 60/801.412, presentada el 19 de mayo de 2006, cuya divulgación se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad.

Ciertas explicaciones relacionadas con la humanización de anticuerpos monoclonales derivados de conejo y modificaciones secuenciales preferidas para mantener la afinidad de unión con el antígeno se divulgaron en la solicitud internacional no. PCT/US2008/064421, correspondiente a la publicación internacional no. WO/2008/144757, titulada “Nuevos métodos de humanización de anticuerpos de conejo y anticuerpos de conejo humanizados”, presentada el 21 de mayo de 2008, cuya divulgación se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad.

Ciertas explicaciones relacionadas con la producción de anticuerpos o fragmentos de los mismos usando levadura competente para apareamiento y métodos correspondientes se divulgaron en la solicitud de patente estadounidense no. 11/429.053, presentada el 8 de mayo de 2006, (publicación de solicitud de patente estadounidense no. US2006/0270045), cuya divulgación se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad.

Determinados polinucleótidos y polipéptidos de anticuerpo de CGRP se divulgan en el listado de secuencias que acompaña esta presentación de solicitud de patente y cuya divulgación

de dicho listado de secuencias se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad.

La totalidad de la divulgación de cada documento mencionado (incluidas patentes, solicitudes de patente, artículos periodísticos, resúmenes, manuales, libros y otras divulgaciones) en los Antecedentes de la invención, en la Descripción detallada y en los Ejemplos, se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad.

Los siguientes ejemplos se proponen a efectos de proporcionar a los expertos en la técnica una divulgación y descripción completa de como hacer y usar la invención objeto, y no se pretende que limiten el alcance de lo que se considera la invención. Se han hecho esfuerzos para asegurar la exactitud con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperaturas, concentraciones, etc.) pero debe contemplarse algún grado de error y desviación experimental. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es peso molecular promedio, la temperatura es en grados centígrados; y la presión es atmosférica o próxima.

EJEMPLOS

Ejemplo 1 *Preparación de anticuerpos que se unen a CGRP*

Mediante el uso del protocolo de selección de anticuerpos descrito en la presente, se pueden generar un panel amplio de anticuerpos.

Estrategia de inmunización

Se inmunizó a los conejos con CGRP humanoα (American Peptides, Sunnyvale CA and Bachem, Torrance CA). La inmunización consistió en una primera inyección subcutánea (sc) de 100 µg de antígeno mezclado con 100 µg de KLH en adyuvante de Freund completo (CFA) (Sigma) seguido por dos refuerzos, con dos semanas entre cada uno que contenían 50 µg de antígeno mezclado con 50 µg en adyuvante de Freund incompleto (IFA) (Sigma). Se sangró a las animales el día 55 y se determinaron las titulaciones en suero mediante ELISA (reconocimiento de antígeno) y mediante inhibición de CGRP impulsada por aumento de cAMP en SK-N-MC.

Evaluación de titulación de selección de anticuerpo

Para identificar y caracterizar los anticuerpos que se unen a CGRP humanoα, se sometieron a prueba soluciones que contenían el anticuerpo mediante ELISA. Brevemente, se recubrieron placas recubiertas con neutravidina (Thermo Scientific) con CGRP humano biotinilado de extremo Nα (50µL por pocillo, 1µg/mL) diluido en solución amortiguadora de ELISA (0,5% de gelatina de piel de pescado en PBS pH 7,4,) durante aproximadamente 1hr a temperatura ambiente o alternativamente durante toda la noche a 4°C. A continuación las placas se bloquearon adicionalmente con solución amortiguadora de ELISA durante una hora a temperatura ambiente y se lavaron usando solución amortiguadora (PBS, 0,05% de tween 20). Las muestras de suero evaluadas se diluyeron en serie usando solución amortiguadora de ELISA. Se transfirieron cincuenta microlitros de las muestras de

suero diluidas a los pocillos y se incubaron durante una hora a temperatura ambiente durante una hora. Después de esta incubación, la placa se lavó con solución amortiguadora de lavado. Para el desarrollo, se agregó Fc-HARP (dilución 1:5000 en solución amortiguadora de ELISA) específico anticonejo en los pocillos y se incubaron durante 45 min a TA. Después de una etapa de lavado 3x con solución de lavado, la placa se desarrolló usando sustrato TMB durante dos minutos a temperatura ambiente y la reacción se aplacó con HCl 0,5M. Se leyó la absorbancia del pocillo a 450 nm.

Determinación de titulación de muestras de suero mediante actividad funcional (Inhibición de CGRP impulsada por niveles de cAMP)

Para identificar y caracterizar los anticuerpos con actividad funcional, se llevó a cabo un ensayo de inhibición de CGRP impulsada por aumento de los niveles de cAMP usando electroquimioluminiscencia (Meso Scale Discovery, MSD). Brevemente, las preparaciones de anticuerpo a someter a prueba se diluyeron en serie en solución amortiguadora de ensayo MSD (Hepes, MgCl2, pH 7,3, 1mg/mL de bloqueador A, Meso Scale Discovery) en una placa de poliestireno de fondo redondo de 96 pocillos (Costar). A esta placa, se agregó CGRP humanoα (concentración final de 10ng/mL) diluido en solución amortiguadora de ensayo MSD y se incubó durante una hora a 37C. Se usaron los testigos apropiados tal como sugiere el fabricante del kit de ensayo. Se desacoplaron células de neuroepitelioma humano (SK-N-MC, ATCC) usando una

solución EDTA (5mM en PBS) y se lavaron usando medios de cultivo (MEM, 10% FBS, antibióticos) mediante centrifugación. La cantidad de células se ajustó a 2 millones de células por mL en solución amortiguadora de ensayo y se agregó IBMX (3-Isobutil-1Metilxantina, Sigma) hasta una concentración final de 0,2mM justo antes de cargar las células en una placa de ensayo cAMP. Después que la solución de anticuerpo de CGRP humanoα se incubó durante una hora, se transfirieron 20 microlitros de solución que contenía las células a la placa de ensayo cAMP. Todas las muestras de prueba se usaron en duplicado con testigos adecuados. Se agregaron diez microlitros de células a los pocillos y la placa se incubó durante 30 minutos con agitación a temperatura ambiente. Mientras las células se incubaban con la solución de CGRP, se preparó la solución de detenimiento produciendo una solución 1:200 de cAMP etiquetado con TAG (MSD) en solución amortiguadora de lisis (MSD). Para detener la incubación del células-CGRP, se agregaron 20 microlitros de solución de detenimiento a las células y la placa se incubó durante una hora con agitación a temperatura ambiente. La solución amortiguadora de lectura (MSD) se diluyó cuatro veces con agua y se agregaron 100 microlitros a todos los pocillos en la placa. A continuación, se leyó la placa usando un Sector Imager 2400 (MSD) y el programa informático Prism se usó para ajustar los datos y determinar la CI50.

Extracción de tejido

Una vez establecidas las titulaciones adecuadas, se sacrificaron los conejo(s). Se extrajeron y procesaron el bazo, los ganglios linfáticos y toda la sangre de la siguiente forma:

el bazo y los ganglios linfáticos se procesaron en una suspensión de una única célula disociando el tejido y empujándolo a través de una malla de alambre estéril a 70 µm (Fisher) con un émbolo de una jeringa de 20 cc. Las células se recogieron en PBS. Las células se lavaron dos veces mediante centrifugación. Después del último lavado, se determinó la densidad celular mediante azul de tripano. Las células se centrifugaron 1500 rpm durante 10 minutos; el sobrenadante se descartó. Las células se volvieron a suspender en el volumen adecuado de dimetilsulfóxido al 10% (DMSO, Sigma) en FBS (Hyclone) y se dispensaron a 1 ml/vial. Los viales se almacenaron a -70°C en una cámara de congelación lenta durante 24 horas y se almacenaron en nitrógeno líquido.

Las células mononucleares de sangre periférica (PBMC, por sus siglas en inglés) se aislaron mezclando sangre entera con partes iguales del medio con bajo contenido de glucosa descrito anteriormente sin FBS. Se dispusieron cuidadosamente en capas 35 ml de la mezcla de sangre entera sobre 8 ml de Lympholyte Rabbit (Cedarlane) en un tubo cónico de 45 ml (Corning) y se centrifugaron 30 minutos a 2500 rpm a temperatura ambiente sin detenimientos. Después de la centrifugación, las capas de PBMC se retiraron cuidadosamente

usando una pipeta de Pasteur de vidrio (VWR), se combinaron y se colocaron en un vial de 50 ml limpio. Las células se lavaron dos veces con el medio modificado descrito anteriormente mediante centrifugación a 1500 rpm durante 10 minutos a temperatura ambiente y se determinó la densidad celular mediante tinción con azul de tripano. Después del último lavado, las células se volvieron a suspender en un volumen apropiado de 10% de DMSO/FBS y se congelaron tal como se describió anteriormente.

Selección de células B, enriquecimiento y condiciones de cultivo

En el día del montaje del cultivo de células B, se descongelaron los viales de PBMC, esplenocitos o ganglios linfáticos para uso. Los viales se retiraron del tanque LN2 y se colocaron en una baño de agua a 37°C hasta que se descongelaron. El contenido de los viales se transfirió a un tubo de centrífuga cónico de 15 ml (Corning) y se agregaron lentamente 10 ml de RPMI modificado descrito anteriormente al tubo. Las células se centrifugaron durante 5 minutos a 2K RPM; y el sobrenadante se descartó. Las células se volvieron a suspender en 10 ml de medio nuevo. Se determinaron la densidad y viabilidad celar mediante azul de tripano.

a) El siguiente protocolo se usó para Ab1 y Ab13

Las células se premezclaron con CGRP humano biotiniladoα de la siguiente forma. Las células se lavaron nuevamente y se volvieron a suspender a células 1E07/80 µL de medio. El CGRP

humano biotiniladoα se agregó a la suspensión celular a la concentración final de 5 ug/mL y se incubaron durante 30 minutos a 4°C. El CGRP humano biotiniladoα no unido se retiró llevando a cabo dos lavados de 10 ml usando PBF [Ca/Mg PBS libre (Hyclone), 2 mM de ácido etilenodiamina tetraacético (EDTA), 0,5% de seroalbúmina bovina (BSA) (Sigma-libre de biotina)]. Después del segundo lavado, las células se volvieron a suspender a células 1E07/80 µl de PBF y se agregaron 20 µl de perlas de estreptavidina MACS® (Miltenyi Biotech, Auburn CA) por células 10E7 a la suspensión celular. Las células y perlas se incubaron a 4°C durante 15 minutos y se lavaron una vez con 2 ml de PBF por células 10E7.

b) El siguiente protocolo se usó para Ab4, Ab7, Ab9 y Ab11:

El CGRP humano biotiniladoα se precargó en las perlas de estreptavidina de la siguiente forma. Se mezclaron setenta y cinco microlitros de perlas de estreptavidina (Milteny Biotec, Auburn CA) con huCGRP biotinilado en el extremo Nα (concentración final de 10ug/ml) y 300 µl PBF. Esta mezcla se incubó a 4°C durante 30 min y el CGRP humano biotinilado no unidoα se retiró usando una columna de separación MACS® (Miltenyi Biotec, con un enjuague de 1ml para retirar el material no unido. A continuación el material se retiró, a continuación se usó para volver a suspender las células anteriores en 100ul por células 1E7, luego la mezcla se incubó a 4°C durante 30min y se lavó una vez más con 10 ml de PBF.

Para los protocolos a) y b) se aplica lo siguiente: Después del lavado, las células se volvieron a suspender en 500µl de PBF y se reservaron. Se preenjuagó una columna MS MACS® (Miltenyi Biotec, Auburn CA) con 500 ml de PBF en un mecano magnético (Milteni). Las suspensión celular se aplicó en la columna a través de un prefiltro y la fracción no unida se recogió. La columna se lavó con 2,5 ml de solución amortiguadora de PBF. La columna se retiró del mecano magnético y se colocó en un tubo eppendorf de 1,5 ml estéril, limpio. Se agregó 1 ml de solución amortiguadora de PBF a la parte superior de la columna y se recogieron las células seleccionadas positivamente. El rendimiento y viabilidad de la fracción de células positivas se determinó mediante tinción de azul de tripano. La selección positiva proporcionó un promedio de 1% de la concentración celular inicial.

Un filtro celular piloto se estableció para proporcionar información sobre los niveles de sembrado para el cultivo. Las placas se sembraron a 10, 25, 50, 100 o 200 células B enriquecidas/pocillo. Además, cada pocillo contenía 50K células/pocillo de células EL-4.B5 irradiadas (5000 Rads) y un nivel adecuado de sobrenadante de células T de conejo activadas (*Véase* la publicación de solicitud de patente estadounidense no. 20070269868)(que varía de 1-5% dependiendo de la preparación) en medio RPMI modificado con alto contenido de glucosa a un volumen final de 250 µl/pocillo. Los cultivos se incubaron durante 5 a 7 días a 37°C en 4% CO_2.

Detección de cultivo de células B mediante reconocimiento de antígeno (ELISA)

Para identificar los pocillos que producen anticuerpos anti-CGRPαhumano, se usó el mismo protocolo descrito para la determinación de la titulación de muestras de suero mediante reconocimiento de antígeno (ELISA) con los siguientes cambios. Brevemente, se recubrieron placas recubiertas con neutravidina con una mezcla de CGRPα humano biotinilado en el extremo N y C (50µL por pocillo, 1µg/mL cada uno). Las muestras de sobrenadante de células B (50µL) se sometieron a prueba sin dilución previa.

Identificación de la actividad funcional en sobrenadantes de células B usando producción de cAMP impulsada por CGRP

Para determinar la actividad funcional contenida en los sobrenadantes de células B, se usó un procedimiento similar al descrito para la deterinación de la titulación funcional de las muestras de suero con las siguientes modificaciones. Brevemente, el sobrenadante de células B (20µL) se usó en lugar de las muestras de suero policlonal diluidas.

Aislamiento de células B específicas de antígeno

Se retiraron las placas que contenían pocillos de interés de -70 °C, y se recuperaron las células de cada pocillo usando cinco lavados de 200 microlitros de medio (10% de RPMI completo, 55µM BME) por pocillo. Las células recuperadas se granularon mediante centrifugación y el sobrenadante se

retiró cuidadosamente. Las células granuladas se volvieron a suspender en 100 µl de medio. Para identificar las células que expresan el anticuerpo, se recubrieron perlas magnéticas recubiertas con estreptavidina (M280 dynabeads, Invitrogen) con una combinación de CGRPα humano biotinilado en el extremo N y C. Los lotes de CGRPα humano biotinilado individuales se optimizaron mediante dilución en serie. A continuación se mezclaron cien microclitros que contenían aproximadamente 4x10E7 de perlas recubiertas con las células resuspendidas. A esta mezcla se agregaron 15 microlitros de H&L IgG-FITC anti-conejo de cabra (Jackson Immunoresearch) diluidos 1:100 en medio.

Se retiraron veinte microlitros de suspensión de células/perlas/H&L anti-conejo y se dispensaron gotas de 5 microlitros sobre un portaobjetos de vidrio de un pocillo tratado previamente con Sigmacote (Sigma) totalizando 35 a 40 gotas por portaobjetos. Se usó una barrera impermeable de aceite de parafina (JT Baker) para sumergir las gotas y el portaobjetos se incubó durante 90 minutos a 37°C en un incubador con 4% de CO2 en el oscuro.

Las células B específicas que producen el anticuerpo pueden identificarse mediante el anillo fluorescente que las rodea producido por la secreción del anticuerpo, reconocimiento del antígeno biotinilado asociado con la perla y posterior detección mediante el reactivo de detección de IgG fluorescente. Una vez identificada una célula de interés, se recuperó a través de un micromanipulador (Eppendorf). La célula simple que sintetiza y exporta el anticuerpo se

transfirió a un tuvo de microcentrífuga, se congeló usando hielo seco y se almacenó a -70°C.

Amplificación y determinación de secuencia de secuencias de anticuerpo a partir de células B específicas para el antígeno

Las secuencias de anticuerpo se recuperaron usando un método basado en RT-PCR combinada a partir de una única célula B aislada. Se diseñaron cebadores que contenían enzimas de restricción para aparearse en regiones conservadas y constantes de los genes de inmunoglobulina objetivo (pesada y ligera), tales como secuencias de inmunoglobulina de conejo, y se usó una recuperación de PCR con cebadores internos de dos etapas para amplificar la secuencia de anticuerpo. Se analizaron los amplicones de cada pocillo para determinar la recuperación y la integridad del tamaño. Los fragmentos resultantes a continuación se digirieron con AluI para determina la huella de la clonalidad secuencial. Las secuencias idénticas exhibían un patrón de fragmentación común en su análisis electroforético. Los fragmentos de amplicón de cadena pesada y ligera originales a continuación se digirieron usando los sitios de restricción enzimáticos contenidos dentro de los cebadores de PCR y se clonaron en un vector de expresión. Los vectores que contenían fragmentos de ADN subclonados se amplificaron y purificaron. Las secuencias de las cadenas pesada y ligera se verificaron antes de la expresión.

Producción eecombinante de anticuerpo monoclonal de

especificidad para antígeno y/o propiedades funcionales deseadas

Para determinar la especificidad para antígeno y las propiedades funcionales de los anticuerpos recuperados a partir de células B específicas, se transfectaron vectores que impulsaban la expresión de las secuencias de cadena pesada y ligera apareadas en células HEK-293.

Reconocimiento de antígeno de anticuerpos recombinantes mediante ELISA

Para caracterizar los anticuerpos expresados recombinantemente para determinar su capacidad para unirse a soluciones que contienen anticuerpos para CGRPα humano se llevaron a cabo pruebas mediante ELISA. Todos las incubaciones se llevaron a cabo a temperatura ambiente. Brevemente, se recubrieron placas Immulon IV (Thermo Scientific) con una solución que contenía CGRPα (1ut/mL en PBS) durante 2 horas. A continuación las placas recubiertas con CGRPα se lavaron tres veces con solución amortiguadora de lavado (PBS, 0,05% de Tween-20). Luego las placas se bloquearon usado una solución de bloqueo (PBS, 0,5% de gelatina de piel de pescado, 0,05% de Tween-20) durante aproximadamente una hora. La solución de bloqueo a continuación se retiró y las placas luego se incubaron con una serie de dilución del anticuerpo que se estaba sometiendo a prueba durante aproximadamente una hora. Al final de esta incubación, la placa se lavó tres veces con solución amortiguadora de lavado y se incubó adicionalmente con un

anticuerpo secundario que contenía solución (fragmento F(ab')2 affinipure conjugado con peroxidasa anti-IgG humana de cabra, específico de fragmento Fc (Jackson Immunoresearch) durante aproximadamente 45 minutos y se lavó tres veces. En ese punto una solución de sustrato (sustrato de peroxidasa TMB, BioFx) se incubó durante 3 a 5 minutos en la oscuridad. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución que contenía HCl (0,5M) y la placa se leyó a 450 nm en un lector de placas.

Resultados: Las Figuras 15-18 demuestran que los anticuerpos anti-CGRP Ab1-Ab14 se unen y reconocen el CGRPα.

Caracterización funcional de anticuerpos recombinantes mediante modulación de niveles de cAMP intracelulares impulsados por CGRP y reactividad cruzada con ratas

Para caracterizar el anticuerpo recombinante expresado por su capacidad para inhibir el ensayo de niveles celular de cAMP aumentados mediados por CGRPα, se usó un kit de ensayo de electroquimioluminiscencia (Meso Scale Discovery, MSD). Brevemente, las preparaciones de anticuerpo a someter a prueba se diluyeron en serie en solución amortiguadora de ensayo MSD (Hepes, MgCl2, pH 7,3, 1mg/mL de bloqueador A, Meso Scale Discovery) en una placa de poliestireno de fondo redondo de 96 pocillos (Costar). A esta placa, se agregó CGRP humanoα (concentración final de 25ng/mL) diluido en solución amortiguadora de ensayo MSD y se incubó durante una hora a 37°C. Se usaron los testigos apropiados tal como sugiere el fabricante del kit de ensayo. Se desacoplaron

células de neuroepitelioma humano (SK-N-MC, ATCC) usando una solución EDTA (5mM) y se lavaron usando medios de cultivo (MEM, 10% FBS, antibióticos) mediante centrifugación. La cantidad de células se ajustó a 2 millones de células por mL en solución amortiguadora de ensayo y se agregó IBMX (3-Isobutil-1Metilxantina, 50mM, Sigma) hasta una concentración final de 0,2mM justo antes de cargar las células en una placa de ensayo cAMP. La solución de anticuerpo de CGRP humanoα se incubó durante una hora y después se transfirieron 20 microlitros de solución que contenía las células a la placa de ensayo cAMP. Todas las muestras de prueba se usaron en duplicado con testigos adecuados. Se agregaron diez microlitros de células a los pocillos y la placa se incubó durante 30 minutos con agitación. Mientras las células se incubaban con la solución de CGRP, se preparó la solución de detenimiento produciendo una solución 1:200 de cAMP etiquetado con TAG (MSD) en solución amortiguadora de lisis (MSD). Para detener la incubación del células-CGRP, se agregaron 20 microlitros de solución de detenimiento a las células y la placa se incubó durante una hora con agitación. La solución amortiguadora de lectura (MSD) se diluyó cuatro veces con agua y se agregaron 100 microlitros a todos los pocillos en la placa. A continuación, se leyó la placa usando un Sector Imager 2400 (MSD) y el programa informático Prism se usó para ajustar los datos y determinar la CI50.

Para someter a prueba la capacidad de los anticuerpos recombinantes para antagonizar el CGRPβ humano se llevó a cabo una prueba similar con la sustitución del agonista de

CGRP (concentración final de CGRPβ 10ng/mL). La evaluación de los anticuerpos recombinantes para reconocer e inhibir la generación de cAMP mediada por CGRP de rata se llevó a cabo usando CGRP de rata (concentración final de 5ng/mL) y la línea celular L6 de rata (ATCC).

Resultados: Las Figuras 19-37 demuestran que los anticuerpos anti-CGRP Ab1-Ab14 inhiben el CGRPα CGRPβ y los niveles celular de cAMP mediados por CGRP de rata.

Ejemplo 2: *Producción enzimática de fragmentos Fab*

Las digestiones con papaína se llevaron a cabo usando papaína inmovilizada (Thermo/Pierce) según las instrucciones del fabricante. Brevemente, los anticuerpos modificados se incubaron en una solución amortiguadora que contenía cisteína/HCl con papaína inmovilizada a 37°C con agitación suave. La digestión se monitoreó tomando una alícuota y analizándola mediante el uso de SDS-PAGE para determinar escisión de la cadena pesada. Para detener la reacción, la papaína inmovilizada se retiró por agitación y se lavó usando 50 mM Tris pH 7,5 y se filtró. El anticuerpo de longitud completa no diferido y los fragmentos Fc se retiraron usando una columna MabSelectSure (GE).

Ejemplo 3 *Expresión en célula de levadura*

Construcción de vectores de expresión de Pichia pastoris para cadena pesada y ligera.

Los fragmentos de cadena pesada y ligera humanizados se sintetizaron y subclonaron comercialmente en un vector de expresión pGAP. El vector de expresión pGAP usa el promotor GAP para impulsar la expresión de la cadena de inmunoglobulina y la secuencia líder de seroalbúmina humana (HSA) para exportación. Además, este vector contiene elementos comunes ales como un origen de replicación bacteriano y una copia de un gen de resistencia a kanamicina que confiere resistencia a el antibiótico G418 en ***P. pastoris***. El G418 proporciona un medio de selección para cepas que contienen el vector de expresión deseado integrado en su genoma.

Transformación de vectores de expresión en cepas huésped haploides met1 y lys3 de Pichia pastoris

Todos los métodos usados para la transformación de las cepas haploides de ***P. pastoris*** y para la manipulación del ciclo sexual de ***P. pastoris*** de llevaron a cabo tal como se describe en Pichia Protocols (Methods in Molecular Biology Higgings, DR, and Cregg, JM, Eds. 1998. Humana Press, Totowa, NJ). Antes de la transformación cada vector se linealizó dentro de las secuencias del promotor GAP para dirigir la integración del vector en el locus del promotor GAP del genoma de ***P. pastoris***. Las cepas haploides se transfectaron usando electroporación y los transformantes existosos se seleccionaron en placas de agar G418 YPDS (extracto de levadura, peptona dextrosa con sorbitol). Se determinó la cantidad de copias de genes de cadena pesada y ligera para

cepas haploides mediante análisis de transferencia Southern. A continuación las cepas haploides se aparearon y seleccionaron por su capacidad de crecer en ausencia de los marcadores de aminoácidos (es decir, Lys y Met). Los clones diploides resultantes a continuación se sometieron a una transferencia Southern final para confirmar la cantidad de copias de genes de cadena pesada y ligera. Se seleccionó un clon que expresaba el anticuerpo de interés usando biosensores de Proteína A para interferometría de biocapa para monitorear la expresión (Octet, ForteBio).

Ejemplo 4 *Expresión de Ab3, Ab6 y Ab14 en Pichia pastoris*

Se produjeron tres cepas de Pichia para la expresión del anticuerpo de longitud completa. Para todas las cepas que expresaban el anticuerpo de longitud completa se crearon cepas haploides y posteriormente se aparearon. Una cepa haploide expresaba la secuencia de cadena ligera de longitud completa y la otra cepa haploides expresaba la secuencia de cadena pesada de longitud completa. Cada cepa diploide se usó para generar un banco celular de investigación y se usó para expresión en un biorreactor.

Primero se expandió un inóculo usando el banco celular de investigación usando un medio que comprendía los siguientes nutrientes (%p/v): extracto de levadura al 3%, dextrosa anhidra al 4%, YNB al 1,34%, Biotina al 0,004% y fosfato de potasio 100 mM. Para generar el inóculo para los fermentadores, el banco de células se expandió durante aproximadamente 24 horas en un incubador con agitación a 30°C

y 300 rpm. A continuación se agregó 10% de inóculo a recipientes con un volumen de trabajo de 2,5L Labfors que contenía 1 L de medio de crecimiento estéril. El medio de crecimiento comprendía los siguientes nutrientes: sulfato de potasio 18,2 g/L, fosfato de amonio monobásico 36,4 g/L, fosfato de potasio dibásico 12,8 g/L, heptahidrato de sulfato de magnesio 3,72 g/L, dihidrato de citrato de sodio 10 g/L, glicerol 40 g/L, extracto de levadura 30 g/L, metales traza PTM1 4,35 mL/L y antiespuma 204 1,67 mL/L. La solución de metales traza PTM1 comprendía los siguientes componentes: pentahidrato de sulfato cúprico 6 g/L, yoduro de sodio 0,08 g/L, hidrato de sulfato de manganeso 3 g/L, dihidrato de molibdato de sodio 0,2 g/L, ácido bórico 0,02 g/L, cloruro de cobalto 0,5 g/L, cloruro de zinc 20 g/L, heptahidrato de sulfato ferroso 65 g/L, biotina 0,2 g/L y ácido sulfúrico 5 mL/L.

Los parámetros de control del proceso del biorreactor se configuraron de la siguiente forma: Agitación 1000 rpm, flujo de aire 1,35 litros por minuto estándar, temperatura 28°C y el pH se controló usando hidróxido de amonio. No se proporcionó complemento de oxígeno.

Los cultivos de fermentación se cultivaron durante aproximadamente 12 a 16 horas hasta que el glicerol inicial se consumió tal como denotó mediante una punta de oxígeno disuelto. No se agregó nada a los cultivos durante aproximadamente tres horas después de la punta de oxígeno disuelto. Después de este período de supresión, se agregó una adición de bolo de etanol al reactor para alcanzar el 1%

de etanol (p/v). Los cultivos de fermentación se dejaron equilibrar durante 15 a 30 minutos. La alimentación se inició 30 minutos después del bolo de etanol y se fijó a una tasa constante de 1 mL/min durante 40 minutos, a continuación la bomba de alimentación se controló mediante un sensor de etanol que mantenía la concentración de etanol en 1% durante el resto de la pasada usando una sonda de detección de etanol (Raven Biotech). La alimentación comprendía los siguientes componentes: extracto de levadura 50 g/L, dextrosa 500 g/L, heptahidrato de sulfato de magnesio 3 g/L y metales traza PTM1 12 mL/L. Para la fermentación de los Ab6 y Ab14 de longitud completa, también se agregó dihidrato de citrato de sodio (0,5g/L) a la alimentación. El tiempo de fermentación total fue de aproximadamente 90 horas.

Ejemplo 5 *Métodos para humanizar anticuerpos*

Los métodos para humanizar anticuerpos se han descrito previamente en la patente estadounidense publicada no. 7935340, cuya divulgación se incorpora a la presente a modo de referencia en su totalidad. En algunos casos, es necesaria una determinación de si son necesarios residuos marco de conejo adicionales para mantener la actividad. En algunos casos, los anticuerpos humanizados necesitan conservar residuos marco de conejo fundamentales para minimizar la pérdida de afinidad o actividad. En estos casos, es necesario cambiar un único o múltiples aminoácidos marco de las secuencias de línea germinal humana nuevamente a los aminoácidos de conejo originales a efectos de tener la

actividad deseada. Estos cambios se determinan experimentalmente para identificar cuales residuos de conejo con necesarios para conservar la afinidad y la actividad. Este es ahora el extremo de la secuencia de aminoácidos humanizados de cadena pesada y ligera.

Ejemplo 6 *Inhibición de la unión de CGRP con su receptor celular*

Para caracterizar los anticuerpos expresados recombinantemente por su capacidad para inhibir la unión de CGRP con su receptor celular, se llevó a cabo un ensayo de unión a radioligando tal como se describió previamente [Elshourbagy ***et al***, Endocrinology 139:1678 (1998); Zimmerman ***et al***, Peptides, 16:421 (1995)]. Se usaron preparaciones de membrana de receptores de CGRP humanos recombinantes, receptor similar al receptor de calcitonina y RAMP1 (Chemiscreen, Millipore). Las diluciones de anticuerpo se preincubaron con CGRPα humano radioetiquetado con ^{125}I (0,03nM) durante 30 minutos a temperatura ambiente. La unión no específica se estimó en presencia de 0,1μM de CGRPα humano. Las membranas se filtraron y lavaron. Los filtros a continuación se contaron para determinar el CGRPα humano radioetiquetado con ^{125}I específicamente unido.

Resultados: La Figura 38 demuestra que los anticuerpos anti-CGRP Ab1-Ab13 inhiben la unión de CGRP con su receptor celular.

Ejemplo 7 *Inhibición de la vasodilatación neurógena mediante anticuerpos anti-CGRP en ratas*

El CGRP es un potente vasodilatador (Nature 313: 54-56 (1985) y Br J. Clin. Pharmacol. 26(6):691-5. (1988)). Se usó un ensayo farmacodinámico para mediar la actividad del antagonista del receptor de CGRP no invasivamente para caracterizar los anticuerpos anti-CGRP. El modelo se basaba en cambios en el flujo sanguíneo dérmico usando procesamiento de imágenes Doppler con láser luego de la aplicación tópica de una solución de capsaicina. La capsaicina activa el receptor vaniloide tipo 1 potencial receptor transitorio (TRPV-1), produciendo inflamación neurógena y vasodilatación ***via*** la liberación local de mediadores vasoactivos que incluyen CGRP y sustancia P (Br. J. Pharmacol. 110: 772-776 (1993)).

El día antes del ensayo de vasodilatación, se dosificó a los animales con agente de prueba o testigo a través de administración IP (intraperitoneal). Luego de la dosificación, los animales se rasuraron y depilaron en la región lumbar de su lado dorsal, en un área de aproximadamente 2x6cm. A continuación, los animales volvieron a sus jaulas donde permanecieron toda la noche. El día de la prueba, aproximadamente 24 horas después de la dosificación, los animales se anestesiaron con gas isoflurano y se colocaron en una almohadilla de calentamiento con temperatura controlada y se les colocó una cofia para administración continua de isoflurano. Se usó un generador de imágenes Doppler a láser para la observación de la

vasodilatación. Un haz de luz roja coherente generado mediante un láser de helio-neón de 633 nm se dirigió al área rasurada, un rectángulo (2x6 cm) y se barrió en un modo de resolución media. Se obtuvo primero un barrido Doppler de referencia y se determinó la ubicación de la colocación predeterminada de la junta tórica identificando dos áreas de flujo bajo similares. Se colocaron dos juntas tóricas (~1cm de diámetro) de caucho en las regiones seleccionadas y se llevó a cabo un barrido de referencia. Inmediatamente después de finalizar el barrido, se aplicó 1mg de capsaicina en 5 µL de una solución etanol:acetona (1:1) dentro de cada una de las dos juntas tóricas, re repitieron los barridos Doppler a 2,5, 5, 7,5, 10, 12,5, 15, 17,5, 20, 22,5, 25, 27,5 y 30 minutos después de la aplicación de capsaicina. El porcentaje de cambio con respecto al flujo medio de referencia dentro de cada una de las juntas tóricas, se graficó como los resultados de vasodilatación debido a la capsaicina.

A efectos de evaluar los anticuerpos expresados recombinantemente para determinar su capacidad para inhibir la unión de CGRP con su receptor celular, se llevó a cabo un ensayo de unión a radioligando tal como se describió anteriormente.

Resultados: Las Figuras 39 y 40 demuestran que los anticuerpos anti-CGRP Ab3 y Ab6 redujeron la vasodilatación en esta modelo luego de la administración de capsaicina.

Ejemplo 8 Efecto de la administración del anticuerpo CGRP en la vejiga hiperactiva

Se llevaron a cabo experimentos para evaluar la eficacia potencial de una administración de anticuerpo anti-CGRP en la continencia vesical y vejiga hiperactiva. La continencia vesical es un equilibrio entre el cierre uretral y la actividad del músculo detrusor, y la vejiga hiperactiva es una afección caracterizada por la urgencia, incontinencia urinaria, frecuencia y nocturia. Algunas evidencias anecdóticas informadas en la literatura sugieren que el CGRP puede participar en la continencia vesical y puede correlacionarse y tal vez tener un rol en la patología de la enfermedad de vejiga hiperactiva. Por consiguiente, se esperaba que los anticuerpos anti-CGRP de la invención, especialmente dada su alta afinidad con CGRP, potencialmente ayudarían a evitar o aliviar esta afección algunas veces debilitante. (Las evidencias de que el CGRP puede tener un papel en la afección de vejiga hiperactiva incluyen el hecho de que el CGRP está presente en el tracto urinario, DRG y médula espinal - (Wharton et al., 1986 Neurosci (3):727) y también que las aferentes de fibras C son fundamentales para transportar impulsos implicados en la micción a la médula espinal (Yoshida et al., 2011 J Pharmacol Sci (112):128) y estas fibras son afectadas por CGRP. Además, se ha informado que la administración intravesical de Botox suprime el CGRP y reduce considerablemente el intervalo de intercotracción en el modelo de dolor vesical inducido por ácido acético (Chuang et al., 2004 J Urol (172):1529; Chuang et al., 2009 J Urol (182):786) Asimismo, recientemente se ha informado que la administración de un anticuerpo anti-CGRP supuestamente

reduce la cantidad de contracciones vesicales en un modelo de vejiga hiperactiva inducida por aceite de turpentina (Solicitud de patente PCT de Pfizer WO 2011/024113)).

Materiales y métodos

Animales:

Se entregaron ratas Sprague-Dawley hembra (247 – 299 g) (Charles River Laboratories, Saint Germain sur l'Arbresle, Francia) en el laboratorio al menos 5 días antes de los experimentos a efectos de aclimitarlas a las condiciones del laboratorio. Se alojaron 3 por jaula (jaulas de polipropileno de tipo E, tamaño: 1032 cm^2) y se les dio alimentos (Teklad 2016 global rodents, Harlan, 03800 Gannat, Francia) y agua ***ad libitum***. La base de las jaulas para roedores de aserrín (Souralit 2912 plus, Souralit, 17080 Girona, España) se cambió dos veces por semana. La temperatura ambiente para los animales (20 ± 2 °C) se mantuvo con un ciclo luz-oscuridad alternante 12/12 (fase de luz 7 am: 7 pm) y la humedad relativa se mantuvo a 40-70%.

Equipamiento de laboratorio

Se conectaron catéteres vesicales ***via*** un tubo T a un medidor de tensiones MX 860 Novatrans III Gold (Medex Medical SARL, Nantes-Carquefou, Francia) y una bomba de jeringa (70-2208 Modelo II plus, Harvard Apparatus, Les Ullis, Francia y Razel R-99E, Fisher Bioblock, Illkirch, Francia). La presión intravesical se registró continuamente usando una interfaz PowerLab (ADInstruments Pty Ltd, Castle-Hill, Australia) y el programa informático Chart® ejecutado en una PC. Los datos se analizaron con el programa informático Microsoft Excel ®.

Sustancias de prueba

Anticuerpo anti-CGRP de prueba (Ab3)

Anticuerpo testigo negativo (anticuerpo anti-digitoxina).

Reactivos químicos

Se obtuvo solución salina fisiológica (NaCl al 0,9%) (lote n° 11043411, CAS n° 7647-14- 5) de B-Braun ***via*** Centravet (Lapalisse, Francia).

Sustancias anestésicas

Se proporcionaron uretano (lote n° BCBC9294, CAS n° 51-79-6) y pentobarbital de sodio (lote n° 150A1, CAS n°76- 74-4) de Sigma-Aldrich (St Quentin Fallavier, Francia) y Centravet (Lapalisse, Francia), respectivamente.

Grupos experimentales

Se usaron dos grupos experimentales de 10 ratas en los experimentos. Se administró a cada grupo 10 mg/kg de anticuerpo testigo o anti-CGRP:

Diseño de estudio

Procedimiento experimental

Se administró a las ratas hembra el anticuerpo de prueba o el anticuerpo testigo negativo intravenosamente a una dosis de 10 mg/kg, 18 horas antes de los experimentos usando inyección en vena de la cola. Quince (15) horas después, se anestesió a las ratas con uretano (1,2 g/kg, subcutáneo (s.c.). Tres (3) horas después de la administración s.c. de uretano, se insertó un catéter de polietileno (0,58 y 0,96 mm de diámetros interno y externo, respectivamente) en la vejiga a través del domo y se fijó con una sutura en bolsa de tabaco. La temperatura corporal se mantuvo a 37± 2°C (controlador

TCAT-2LV, Physitemp, ADInstruments Pty Ltd., Casttle Hill, Australia) en todo el experimento.

Experimento cistométrico

Las investigaciones cistométricas se llevaron a cabo en ratas hembra anestesiadas después de la cirugía. Se infusionó solución salina fisiológica a temperatura ambiente continuamente en la vejiga a una tasa de flujo constante (2 mL/h) durante un período de al menos 30 min.

Al finalizar los experimentos cistométricos, los animales se sacrificaron mediante una inyección letal (1 mL) de pentobarbital de sodio (54,7 mg/mL) (CAS n°76-74-4) seguido por dislocación cervical.

Parámetros cistométricos

Los parámetros cistométricos medidos son:

amplitud de micción (AM), *es decir,* presión entre la presión umbral y la presión máxima de micción (mmHg),

Intervalo de intercontracción (ICI), *es decir,* tiempo entre dos micciones subsiguientes (sec),

Frecuencia de micción (MF), *es decir,* cantidad de contracción de micción /15 min (picos/15 min).

Criterios de exclusión

Se excluyeron dos ratas durante los experimentos: Una se excluyó porque presentaba hiperactividad de vejiga durante la infusión intravesical de solución salina y la otra porque la profundidad de la anestesia cambió durante el experimento induciendo modificaciones del perfil cistométrico.

Análisis de los resultados

Para cada rata, se calcularon los valores de AM y ICI como la media de las últimas cuatro o cinco micciones durante la infusión de solución salina. Los valores de MF se calcularon como la media de micciones obtenidas durante dos intervalos de 15 minutos durante la infusión de solución salina.

Los resultados se presentan como valores medios ± error estándar de la media (± sem). Las Figuras y análisis estadísticos se llevaron a cabo usando GraphPad Prism® (Versión 4; GraphPad Software Inc., La Jolla, CA, EE. UU.).

Las comparaciones estadísticas de valores (infusión de solución salina) en el grupo de anticuerpo anti-CGRP *versus* el grupo de anticuerpo testigo se llevaron a cabo usando la prueba t de Student para datos no apareados.

Un $p<0,05$ se aceptó para la significación estadística.

Resultados:

Tal como se muestra en la FIG. 41, el ICI fue considerablemente mayor y la MF fue considerablemente menor en el grupo tratado con Ab anti-CGRP (FIGS. 41A y B respectivamente; $p<0,05$, prueba *t* de Student para datos no apareados). No se observó una diferencia considerable para AM entre los grupos (FIG. 41C, $p<0,05$, prueba *t* de Student para datos no apareados).

Estos resultados sugieren que los anticuerpos anti-CGRP pueden ser útiles para prevenir o aliviar la vejiga hiperactiva, mejorar la incontinencia urinaria y el tratamiento de afecciones urinarias relacionadas.

Ejemplo 9 *Alivio de solor neuropático en ratas*

El daño en los nervios periféricos a menudo conduce al dolor denominado crónico que es de origen neuropático. Este síndrome del dolor consiste en sensibilidad a estímulos externos (por ejemplo mecánicos y/o térmicos) que no son normalmente nocivos. En consecuencia, el dolor neuropático es refractorio a los abordajes analgésicos tradicionales, volviéndolo difícil de tratar. Experimentalmente, el dolor neuropático puede modelarse en animales a través de traumatismo quirúrgico en los nervios periféricos. El modelo de Chung es uno de dichos sistemas en donde el dolor neuropático se induce mediante ligadura de los nervios espinales L5 y L6.

En este Ejemplo, la ligadura de nervios espinales se llevó a cabo en ratas Sprague Dawley macho. Se evaluaron para determinar su sensibilidad al dolor el día 13 (confirmación de alodinia) y luego nuevamente después de cada administración de Ab2 usando la prueba de von Frey de alodinia mecánica para evaluar la posible actividad antialodínica.

Métodos

Las ratas Sprague Dawley machos (Harlan Laboratories) que pesaban 200-225g al llegaron, se desempacaron y colocaron en jaulas. Se llevó a cabo una examinación sanitaria visual en cada animal para incluir la evaluación de la piel, extremidades y orificios. Cada animal también se examinó para determina cualquier signos anormal en la postura o movimiento. Se informó que todos los animales tenían buena salud y se colocaron en el estudio.

Las ratas se aclimataron durante un mínimo de dos días antes del inicio de los procedimientos experimentales, con la excepción de la aleatorización de los pesos corporales que se recogieron el día siguiente a la llegada. Los animales se alojaron individualmente en jaulas convencionales de policarbonato trasparentes o jaulas da microaisladoras de policarbonato trasparentes con lecho de contacto irradiado certificado. Se proporcionaron alimentación y agua ***ad libitum***. Los testigos ambientales se fijaron para mantener las temperaturas de 18° a 26°C (64° a 79°F) con una humedad relativa de 30% a 70%. Se mantuvo un ciclo de 12:12 horas de luz:oscuridad.

Las ratas se evaluaron para determinar el umbral de referencia usando los filamentos de von Frey los días -4 o -1 de aclimatación.

El día 0, los animales se sometieron a procedimiento de ligadura de nervios espinales. Todas las cirugías se llevaron a cabo en condiciones asépticas. Antes de las cirugías, las ratas se anestesiaron. La región lumbar se rasuró y se preparó para la cirugía aséptica. Las ratas se colocaron en decúbito ventral y se hizo una incisión justo a la izquierda de la línea media en la región L4 – S2. Los músculos paraespinales izquierdos se separaron de las afófisis espinosas (L4 – S2). Las articulaciones facetarias L6-S1 se pinzaron y la apófisis transversa se resecó cuidadosamente para proporcionar espacio para acceder a los nervios espinales L4 y L5. Los nervios espinales izquierdos L5 y L6 se aislaron y ligaron con suturas de seda 6,0. La

incisión a continuación se cerró con el material de sutura adecuado y pinzas para curación cutánea. En el posoperatorio, se administró solución de Ringer lactada (3,0 – 5,0 mL) a través de inyección subcutánea a los animales.

Todos los animales de los Grupos 1 y 2 se sometieron a una prueba de von Frey los días -4 o -1, 13, 14 y 17. La medición el día 13 se llevó a cabo antes de la dosis. La prueba de von Frey para la alodinia mecánica evalúa las propiedades antinociceptivas de compuestos analgésicos. En la prueba, los an primero se habituraron a la cámara de prueba a fin de que se calmaran lo suficiente para evaluar su umbral de dolor. Un técnico ciego con respecto a los grupos de tratamiento aplicó presión de luz a la pata de la extremidad izquierda de la rata usando una serie de filamentos de nailon graduados (filamentos de von Frey) de diámetro cada vez mayor. Los filamentos se presionaron perpendicularmente contra la superficie ventral de la pata hasta que se doblaron. Cuando se considera doloroso, la rata responde retirando la pata. La alodinia umbral se determinó usando el método de arriba abajo de Chaplan (Chaplan et al., J Neurosci Methods, 53:55-63, 1994), que proporciona la fuerza precisa para la retirada para cada rata usando una escala psicofísica de evaluación.

Los animales se colocaron en dos grupos de tratamiento el día 13, en base a los puntajes de von Frey. Los animales que tenían un puntaje de von Frey mayor que 6g se excluyeron del estudio. Los puntajes medios de von Frey para cada grupo se revisaron para garantizar que los valores medios y la

desviación estándar satisfacían la suposición de homogeneidad. Las dosis se administraron mediante inyección IP una vez el día 13 (13 días después de la cirugía) para el Grupo 1 (Ab2) y el Grupo 2 (anticuerpo testigo negativo) (11 animales en cada grupo; el Ab2 y los anticuerpos testigo negativos se administraron a 10 mg/kg). El grupo 1 recibió una inyección de bolo IV adicional (no anestesiado) de Ab2 el día 17 antes de la prueba de comportamiento.

Se tomaron muestras de sangre para el plasma el día 17 para el grupo 1 y se analizaron para determina la titulación de Ab2.

Fuera de las observaciones en el sitio de la cirugía y el arrastre de la pata asociada con la cirugía de Chung, no se documentaron observaciones anormales. El tratamiento pareció no tener efectos adversos sobre la salud general de los animlaes ni alteró el aumento de peso normal esperado en ratas de esta edad.

Resultados

Los animales que se sometieron a la prueba de valor de referencia antes de la cirugía el día 0 tuvieron un puntaje de von Frey de 15 (no se muestra) que indica sensibilidad normal. El día 13 (antes de la administración de anticuerpo), todos los animales tuvieron puntajes de von Frey menores que 6g, indicando que la sensibilidad a estímulos mecánicos externos había aumentado, excepto en dos animales que se retiraron del estudio. Los puntajes de von Frey promedio el día 13 fueron menores que 3 g (FIG. 42, grupo de barras de la izquierda). Luego de la prueba el día 13, se

administró a los animales Ab2 o un anticuerpo testigo negativo (10 mg/kg). Los días 14 y 17, los puntajes de von Frey se evaluaron nuevamente y fueron más altos en los animales tratados con Ab2 que en los testigos (FIG. 42, grupo de barras del medio y grupo de barras de la derecha, respectivamente).

Estos resultados indica que el tratamiento con un anticuerpo anti-CGRP tal como Ab2 puede ayudar a prevenir o aliviar el dolor neuropático.

Ejemplo 10 *Primer experimento para evaluar el efecto de la administración del anticuerpo anti-CGRP sobre la analgesia (Modelo de sacudida de la cola)*

Se llevaron a cabo tres experimentos diferentes (Ejemplos 10-12) para evaluar la eficacia de una administración de anticuerpo anti-CGRP sobre la analgesia o el dolor. En todos estos experimentos se usó un modelo de respuesta de sacudida de la cola de roedor (también denominada retirada de la cola) ya que la respuesta de sacudida de la cola del roedor al calor radiante es un modelo usado comúnmente para detectar agentes analgésicos potencialmente útiles. Este ensayo es particularmente útil para diferenciar entre analgésicos similares a morfina que actúan centralmente (activos) y agentes antiinflamatorias no opioides o que actúan periféricamente (inactivos). Este modelo y métodos y materiales usados en los mismos se describen a continuación.

Materiales y métodos

Animales: Ratas Sprague Dawley derivadas macho con peso de 150 ± 20 g.

Anticuerpo CGRP de prueba: Ab2

Vehículo: 15 mM de Histidina, 250 mM de Sorbitol, pH 5,5

Compuesto analgésico: Morfina

Procedimientos de respuesta de sacudida de la cola: El tiempo necesario (segundos) para producir una respuesta de sacudida de la cola inducida por calor radiante concentrado se midió como el umbral de dolor en grupo sde ratas 10 Sprague Dawley derivadas macho con peso de 150 ± 20 g. La prueba de valor de referencia para la respuesta de sacudida de la cola se llevó a cabo el día 0. La ratas que tuvieron una respuesta de sacudida de la cola de 3-5 segundos se incluyeron en el estudio y se asignaron a grupos de tratamiento equilibrados en base a las respuestas de sacudida de la cola de referencia. Un corte de 15 segundos se usó para evitar el daño del tejido.

Desarrollo de tolerancia a la morfina

Cada uno de los 3 grupos de 10 ratas Sprague Dawley macho se dosificaron 2 x diariamente a través de administración i.p. con vehículo de solución salina (2 ml/kg) en la mañana y en la tarde. A uno de los 3 grupos se administró adicionalmente analgésico i.p. (morfina) a una dosis de 5 mg/kg 2 x diariamente durante 7 días consecutivos. A un segundo de los 3 grupos se administró un anticuerpo anti-CGRP i.p. de acuerdo con la invención (Ab2) a una dosis de 10 mg/kg como un bolo único el día 0. Las ratas en los diferentes grupos a continuación se sometieron a prueba para determinar la

respuesta de sacudida de la cola una vez por día 30 min después de la dosis de la mañana.

Se aplica ANOVA de una sola vía seguido de la prueba t de Dunnett para comparación entre los grupos tratados con vehículo testigo y compuesto de prueba. $P < 0,05$ se considera significante.

Los resultados de estos experimentos se muestran en la Figura 43. Los resultados en la misma indican que el anticuerpo CGRP de prueba cuando se administra a 10 mg/kg produce un efecto analgésico duradero considerable para un estímulo de dolor térmico. Se tomaron muestras de sangre terminal de todas las ratas evaluadas a través de punción cardíaca y luego se analizaron para determinar l titulación de Ab2.

Ejemplo 11: *Segundo experimento de sacudida de la cola para la evaluación del efecto del anticuerpo CGRP sobre la analgesia (Titulación de dosis de anticuerpo)*

Un segundo conjunto de experimentos de sacudida de la cola se llevó a cabo para evaluar los efectos de diferentes dosificación de anticuerpo anti-CGRP sobre la analgesia usando un anticuerpo anti- CGRP de acuerdo con la invención (Ab2). Las ratas usadas en estos experimentos son del mismo tipo que las del experimento anterior y el protocolo de sacudida de la cola es sustancialmente el mismo. En este experimento la analgesia se comparó en diferentes grupos de animales administrados con diferentes dosificaciones de anticuerpo anti-CGRP a efectos de evaluar si la dosificación tenía un efecto sobre la analgesia. En el segundo conjunto de experimentos, se compararon cinco grupos de animales de

prueba de la siguiente forma. Se administró a un primer grupo de animales testigo el vehículo solo (15 mM de Histidina 250 mM de Sorbitol, pH 5,5), se administró a 3 grupos de animales diferentes dosificaciones a cada uno del mismo anticuerpo anti-CGRP contenido en el vehículo (Ab2, respectivamente administrado en las dosificaciones de 1 mg/kg, 3 mg/kg o 10 mg/kg el día 0), se administró a un quinto grupo de animales 10 mg/kg de un anticuerpo testigo negativo (anticuerpo antidigitoxina) también el día 0.

Los protocolos de sacudida de la cola se llevaron a cabo sustancialmente tal como se describió anteriormente. Los resultados se evaluaron nuevamente usando ANOVA de una sola vía seguida de prueba t de Dunnett ara comparación entre los grupos tratados con vehículo testigo, anticuerpo testigo negativo y anticuerpo CGRP de prueba. $P < 0,05$ se considera significante.

Los resultados de estos experimentos se muestran en la Figura 44. De la misma se puede observar que las dosificaciones de anticuerpo más altas del compuesto de prueba (anticuerpo anti-CGRP Ab2 inactivo) produjeron mejores efectos analgésicos que las dosificaciones más bajas. Tal como se esperada el anticuerpo testigo negativo no produjo un efecto perceptible sobre la analgesia con respecto a los grups testigo.

Ejemplo 12: Tercer experimento de sacudida de la cola para evaluar el efecto de la coadministración de anticuerpo anti-CGRP/morfina sobre la analgesia

También se llevó a cabo un tercer conjunto de experimentos de sacudida de la cola para evaluar los efectos de la coadministración de anticuerpo anti-CGRP/morfina sobre la analgesia. En estos experimentos, se administró a un primer grupo de animales el mismo vehículo solo a una dosificación de 5 ml/kg. A un segundo grupo de animales se administró morfina los días 1-10 a una dosificación de 5 mg/kg, administrada dos veces al día, en donde a dichos animales el día 0 también se administró el anticuerpo anti-CGRP Ab2 a una dosificación de 10 mg/kg. A un tercer grupo de animales se administró morfina solo los días 1-4 nuevamente a una concentración de dosificación de 5 mg/kg, administrada dos veces al día y se administró también el anticuerpo Ab2 el día 0, a una dosificación de 10 mg/kg. Todas las administraciones fueron por i.p.

Los experimentos de sacudida de la cola se llevaron a cabo en cada uno de estos grupos de animales diariamente desde el día 0-10. Los resultados de estos experimentos de sacudida de la cola se evaluaron nuevamente usando ANOVA de una sola vía seguida de prueba t de Dunnett ara comparación entre los grupos tratados con vehículo testigo, anticuerpo testigo negativo y anticuerpo CGRP de prueba. $P < 0,05$ se considera significante.

Los resultados de estas comparaciones se resumen en la Figura 45. Los animales tratados con Ab2 que recibieron una dosis diaria de morfina a lo largo del experimento exhibieron tolerancia a la morfina y después del día 5 el tiempo de sacudida de la cola había disminuido casi al nivel de los

animales testigo tratados con el vehículo. En cambio, en los animales tratados con Ab2 que recibieron morfina solo hasta el día 4, el tiempo de sacudida de la cola mejoró el día 5 y permaneció mejorada hasta el día 8. Los resultados sugieren que la administración de un anticuerpo anti-CGRP puede tener efectos analgésicos incluso después del inicio de la tolerancia a la morfina, que pueden ser más pronunciados después de la retirada de la morfina.

Ejemplo 13 *Alivio del dolor visceral en ratas*

Los pacientes que padecen síndrome del intestino irritable (IBS) demuestran un umbral sensitivo visceral más bajo a la distensión colorrectal en globo (Ritchie, Gut, 1973, 14:125-32). Se ha sugerido en el IBS que una sensibilidad al dolor intensificada del eje cerebro-intestino, con un patrón de activación normal. Se ha demostrado anteriormente que la inyección de ácido trinitrobenceno sulfónico (TNBS) en el colon proximal provoca hipersensibilidad colónica crónica, medida en ratas conscientes mediante un umbral de dolor disminuido en respuesta a la distención colónica (Diop et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 2002, 302:1013-22). Esta hipersensibilidad crónica se descubrió en el colon no inflamado distal y persistió durante 21 días. Imitaba ciertas características de IBS y por lo tanto puede usarse como un modelo para explorar experimentalmente los aspectos patofisiológicos de este trastorno. Este ensayo se usa para determinar los potenciales efectos antihipersensibilidad de compuestos para hipersensibilidad colónica inducida por TNBS.

Varios estudios han relacionado el CGRP con el dolor visceral (Friese et al., Regul Pept 1997;70:1-7; Gschossmann et al., Neurogastroenterol Motil 2001;13:229-36; Julia and Bueno, Am J Physiol 1997;272:G141-6; Plourde et al., Am J Physiol 1997;273:G191-6). El CGRP es el péptido más abundante de las fibras aferentes sensibles a capsaicina de origen gastrointestinal, representando hasta el 80% de la inmunorreactividad peptídica total (Clague et al., Neurosci Lett 1985;56:63-8; Sternini et al., Gastroenterology 1987;93:852-62). Adicionalmente, la inyección de CGRP induce la hipersensibilidad colónica en un modelo de TNBS (Delafoy et al., 2006, Gut 55:940-5), que se invierta mediante un péptido antagonista de CGRP (CGRP 8-37).

Este ejemplo describe la evaluación de un anticuerpo anti-CGRP en un modelo de dolor visceral (hipersensibilidad colónica crónica inducida por TNBS) en ratas.

Métodos

Se incluyeron en este estudio ratas Sprague-Dawley macho que pesaban 390 a 450 g el día de la cirugía. Se alojaron en una habitación con temperatura (19,5°C - 24,5°C) y humedad relativa (45 % - 65 %) controladas con un ciclo de 12 h - luz/oscuridad. Los animales se alojaron 2 o 3 por jaula y se llevó a cabo un período de aclimatación (al menos 5 días) antes de la pruebas. Cada rata se identificó mediante marcas en la cola. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las directrices del Committee for Research and Ethical Issue de la I.A.S.P. (1983) y las directrices europeas 2010/63/UE.

La sensibilidad colónica se indujo mediante la administración quirúrgica de ácido trinitrobenceno sulfónico (TNBS, 50 mg/kg) 7 días antes de los pruebas de comportamiento. Los animales en ayuno (24 horas) se sometieron a la cirugía. Brevemente, bajo anestesia (Acepromazina 5 mg/kg / Ketamina 30 mg/kg), se realizó una inyección de TNBS (50 mg/kg, 1 ml/kg) en la parte proximal del colon (1 cm del ciego). Después de la cirugía, se retornó a los animales a sus jaulas en un ambiente regulado y se alimentaron fed ad libitum hasta el día de la prueba, 7 días después. Los animales "sin tratamiento" (ratas sin cirugía) se colocaron en las mismas condiciones de alojamiento.

Se administró a los animales el anticuerpo anti-CGRP Ab2 o un anticuerpo testigo negativo (ambos a 10 mg/kg) intravenosamente 24 horas antes de la determinación del umbral colónico. Se incluyeron tres grupos de ratas en este estudio:

Grupo 1: Un grupo "sin tratamiento" comprendido por animales que no habían sido sometidos a cirugía ni tratamiento con TNBS el D-7 y se trataron con el anticuerpo testigo 24 hrs antes (es decir, D-1) de la prueba (es decir, mediciones del umbral de distención colónica el D0) (n=7).

Grupo 2: Un grupo "TNBS" comprendido por animales habían sido sometidos el D-7 y se trataron con el anticuerpo testigo (24 hrs antes (es decir, D-1) de la prueba (es decir, mediciones del umbral de distención colónica el D0) (n=8).

Grupo 3: Un grupo "tratado" comprendido por animales habían sido sometidos el D-7 y se trataron con el Ab2 24 hrs antes

(es decir, D-1) de la prueba (es decir, mediciones del umbral de distención colónica el D0) (n=8).

Siete días (D7) después de la inflación de TNBS, se evaluó la sensibilidad colónica midiendo la presión intracolónica necesaria para inducir una respuesta de comportamiento durante la distención colónica debido al inflado de un globo introducido en el colon. Las pruebas se llevaron a cabo con un experimentador ciego. Esta respuesta se caracteriza por una elevación de la parte de las extremidades posteriores del cuerpo del animal y una contracción abdominal claramente visible correspondiente a contracciones severas (Al Chaer et al., Gastroenterology 2000, 119:1276-1285) y se usa como un marcador de dolor (Bourdu et al., Gastroenterology. 2005:128, 1996-2008). El globo (5 cm) se insertó intrarrectalmente de forma mínimamente invasiva hasta 10 cm del ano de animales en ayuno y vigilia (24h) y el catéter se adhirió a la base de la cola. A continuación se colocó a las ratas en el medio de una caja de plexiglás y el catéter se conectó a un aparato barostático electrónico. Después de un período de aclimatación de 30 minutos con el globo insertado, la presión colónica se aumentó gradualmente en etapas de 5 mmHg cada 30 seg de 5 a 75 mmHg (corte) hasta que se evidenció el comportamiento de dolor. Se llevaron a cabo cuatro determinaciones, 30 min, 50 min, 70 min y 90 min después de la inserción del globo.

Usando los datos de cada prueba, el porcentaje de activad en la hipersensibilidad colónica inducida por la administración intracolónica de TNBS se calculó de la siguiente forma

$$(Activity\,percentage)_{Treated}=\frac{Distentionthreshold_{Treated}-Distentionthreshold_{TNBS}}{Distentionthreshold_{Naive}-Distentionthreshold_{TNBS}}x100$$

Umbral de distención$_{Tratado}$ es la media aritmética de los valores para el grupo "tratado"; *Umbral de distención*$_{TNBS}$ es la media aritmética de los valores del grupo "TNBS"; y *Umbral de distención*$_{Sin\ tratar}$ es la media aritmética de los valores del grupo "sin tratamiento".

Resultados

La capacidad de un anticuerpo anti-CGRP para aliviar el dolor visceral se evaluó en un modelo de rato en el cual la hipersensibilidad colónica crónica se indujo mediante administración de TNBS. El dolor visceral se cuantificó midiendo el umbral de distensión colónica, es decir, la cantidad de presión abdominal que los animales podrían tolerar antes de exhibir una respuesta de comportamiento (contracción muscular). Los valores de umbral de distensión colónica más altos indican menos sensibilidad. Tal como se esperaba, el tratamiento con TNBS resultó en un umbral de distención colónica muy reducido en comparación con los animales sin tratamiento (FIG. 46, comparar la barra del medio (tratadas con TNBS) y la barra de la izquierda (sin tratamiento)). La administración de Ab2 mejoró el umbral de distención colónica en comparación con los animales testigo (FIG. 46, comparar la barra de la derecha (tratadas con Ab2) y la barra del medio (testigo)). La mejora por la administración de Ab2 fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$ prueba t de Student, comparación con el grupo TNBS +testigo negativo). La actividad de antihipersensibilidad de

Ab2 se computó como 27% (indicando el grado de alivio de la hipersensibilidad inducida por TNBS).

Estos resultados sugieren que los anticuerpos anti-CGRP pueden ser útiles para prevenir o aliviar el dolor visceral.

5

REIVINDICACIONES

1.) Un anticuerpo anti-CGRP humano o fragmento de anticuerpo que se une específicamente al mismo epítopo(s) lineal o conformacional de superposición y/o compite por la unión al mismo epítopo(s) lineal o conformacional de superposición en un polipéptido de CGRP humano intacto o fragmento del mismo como un anticuerpo anti-CGRP humano seleccionado de Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13 o Ab14.

2.) El fragmento de anticuerpo de la reivindicación 1, en donde dicho fragmento se selecciona de un fragmento Fab, un fragmento Fab', un fragmento F(ab')2 o un anticuerpo monovalente tal como "metMab".

3.) El fragmento de anticuerpo de la reivindicación 2, en donde dicho fragmento es un fragmento Fab.

4.) Un anticuerpo anti-CGRP humano o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende las mismas regiones ***determinantes*** de la complementariedad (CDRs) que un anticuerpo anti-CGRP humano seleccionado de Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13 o Ab14.

5.) El fragmento Fab de la reivindicación 3, que comprende una cadena ligera variable que comprende la secuencia de CDR 1 de SEQ ID NO:25, la secuencia de CDR 2 de SEQ ID NO:26 y la secuencia de CDR 3 de SEQ ID NO:27; y/o una

cadena pesada variable que comprende la secuencia de CDR 1 de SEQ ID NO:28, la secuencia de CDR 2 de SEQ ID NO:29 y la secuencia de CDR 3 de SEQ ID NO:30.

6.) El anticuerpo anti-CGRP humano o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 1, que comprende al menos 2 regiones de determinación de complementariedad (CDR) en cada una de las regiones ligera variable y pesada variable que son idénticas a las contenidas en un anticuerpo anti-CGRP humano seleccionado de Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13 o Ab14.

7.) El anticuerpo anti-CGRP humano o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 6, que comprende al menos 2 regiones de determinación de complementariedad (CDR) en cada una de las regiones ligera variable y pesada variable que son idénticas a las contenidas en Ab3, Ab7, Ab8, Ab13 o Ab14.

8.) El anticuerpo anti-CGRP humano o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 1 que es aglicosilado o si es glicosilado solo contiene residuos de manosa.

9.) El anticuerpo anti-CGRP humano o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 1 que no es N-glicosilado.

10.) El anticuerpo anti-CGRP humano o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 1 que contiene una región Fc que ha sido modificada para alterar la función efectora, semivida, proteólisis y/o glicosilación.

11.) El anticuerpo anti-CGRP humano o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 1 que es un anticuerpo

humanizado, un anticuerpo de cadena simple o un anticuerpo quimérico.

12.) Una secuencia de ácido nucleico o secuencias de ácido nucleico que resultan en la expresión de un anticuerpo anti-CGRP humano o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 1 o la reivindicación 4.

13.) Una célula recombinante que expresa un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

14.) El anticuerpo anti-CGRP o fragmento de anticuerpo aislado de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende una secuencia polipeptídica de cadena pesada variable (V_H)seleccionada de las SEQ ID NOs: 3, 13, 23, 33, 43, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123 o 133; y/o una secuencia polipeptídica de cadena ligera variable (V_L) seleccionada de las SEQ ID NOs: 1, 11, 21, 31, 41, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121 o 131.

15.) Un anticuerpo anti-CGRP o fragmento de anticuerpo aislado que comprende una secuencia polipeptídica de cadena pesada variable (V_H) seleccionada de las SEQ ID NOs: 3, 13, 23, 33, 43, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123 o 133, o una variante de las mismas que exhibe al menos 95% de identidad secuencial con las mismas; y/o una secuencia polipeptídica de cadena ligera variable (V_L) seleccionada de: las SEQ ID NOs: 1, 11, 21, 31, 41, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121 o 131, o una variante de las mismas que exhibe al menos 90% de identidad

secuencial con la mimas, en donde uno o más de los residuos de marco (FR) o de región determinante de la complementariedad (CDR) en dichos polipéptidos de cadena V_H o V_L han sido sustituidos por otro residuo de aminoácidos resultando en un anticuerpo anti-CGRP que se une específicamente a CGRP.

16.) El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de cualquiera de las reivindicaciones 14 o 15, en donde dicho anticuerpo o fragmento de anticuerpo comprende un resto efector.

17.) El anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 16, en donde dicho resto efector es un resto detectable o un resto funcional.

18.) El anticuerpo de la reivindicación 17, en donde dicho resto detectable es un tinte fluorescente, una enzima, un sustrato, una material bioluminiscente, un material radioactivo o un material quimioluminiscente.

19.) El anticuerpo de la reivindicación 17, en donde dicho resto funcional es estreptavidina, avidina, biotina, una citotoxina, un agente citotóxico o un material radioactivo.

20.) Un método para producir un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de seleccionado de Ab1, Ab2, Ab3, Ab4, Ab5, Ab7, Ab8, Ab9, Ab10, Ab11, Ab12, Ab13 o Ab14, en un cultivo de levadura poliploide de Pichia Pastoris que comprende:

(i) introducir al menos un vector de expresión que contiene uno o más polinucleótidos heterólogos que codifican dichos anticuerpos ligados funcionalmente a un promotor y una secuencia señal en una célula de levadura haploide;

(ii) producir mediante apareamiento o fusión de esferoplastos una levadura poliploide a partir de dichas primera y/o segunda célula de levadura haploide;

(iii) seleccionar las células de levadura poliploide que expresan establemente dicho anticuerpo; y

(iv) producir cultivos de levadura poliploide estables a partir de dichas células de levadura poliploide que expresan establemente dicho anticuerpo en el medio de cultivo.

21.) Un polinucleótido aislado que comprende un polinucleótido que codifica una secuencia de aminoácidos de cadena pesada variable (V_H) de anticuerpo anti-CGRP de SEQ ID NO: 3, 13, 23, 33, 43, , 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123 o 133.22.)

22. Una célula recombinante de Pichia Pastoris que comprende la secuencia polinucleotídica de la reivindicación 15.

23.) El método de la reivindicación 20, en donde dicho polinucleótido heterólogo comprende además una secuencia polinucleotídica que codifica una secuencia de aminoácidos de cadena ligera variable ($V_{L)}$ de anticuerpo anti-CGRP seleccionada de SEQ ID NO: 1, 11, 21, 31, 41, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121 o 131, o un polinucleótido que codifica una

variante de las mismas que exhibe al menos 90% de identidad secuencial con las mismas.

24.) Un polinucleótido aislado que comprende la secuencia polinucleotídica que codifica una secuencia de aminoácidos de cadena ligera variable (V_L) de anticuerpo anti-CGRP seleccionada de SEQ ID NO: 1, 11, 21, 31, 41, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121 o 131, o codifica una variante que exhibe al menos 90% de identidad secuencial con las mismas.

25.) Una célula recombinante de Pichia Pastoris que comprende la secuencia polinucleótida de la reivindicación 17.

26.) El método de la reivindicación 23, en donde dicho polinucleótido heterólogo comprende una secuencia que codifica los polipéptidos contenidos en SEQ ID NO:1 y SEQ ID NO:3; SEQ ID NO:11 y SEQ ID NO:13; SEQ ID NO:21 y SEQ ID NO:23; SEQ ID NO:31 y SEQ ID NO:33; SEQ ID NO:41 y SEQ ID NO:43; SEQ ID NO:61 y SEQ ID NO:63; SEQ ID NO:71 y SEQ ID NO:73; SEQ ID NO:81 y SEQ ID NO:83; SEQ ID NO:91 y SEQ ID NO:93; SEQ ID NO:101 y SEQ ID NO:103; SEQ ID NO:111 y SEQ ID NO:113; SEQ ID NO:121 y SEQ ID NO:123; o SEQ ID NO:131 y SEQ ID NO:133.

27.) Un anticuerpo anti-CGRP o fragmento de anticuerpo aislado que comprende una o más de las regiones determinantes de la complementariedad (CDRs) contenidas en una secuencia polipeptídica de cadena pesada variable (V_H) seleccionadas de las SEQ ID NOs: 3, 13, 23, 33, 43, 63, 73, 83, 93, 103,

113, 123 o 133, y/o una o más de las CDRs contenidas en una secuencia polipeptídica de cadena ligera variable (V_L) seleccionada de las SEQ ID NOs: 1, 11, 21, 31, 41, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121 o 131.

28.) Un anticuerpo anti-CGRP o fragmento de anticuerpo aislado de la reivindicación 27, que comprende al menos 2 de las CDRs contenidas en la secuencia polipeptídica de V_H seleccionada de las SEQ ID NOs: 3, 13, 23, 33, 43, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123 o 133, y/o al menos 2 de las CDR contenidas en las secuencias polipeptídicas de V_L seleccionadas de: las SEQ ID NOs: 1, 11, 21, 31, 41, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121 o 131.

29.) El anticuerpo anti-CGRP o fragmento de anticuerpo aislado de la reivindicación 28, que comprende todas las 3 CDR contenidas en la secuencia polipeptídica de V_H seleccionadas de: las SEQ ID NOs: 3, 13, 23, 33, 43, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123 o 133, y/o todas las 3 CDR contenidas en la secuencia polipeptídica de V_L seleccionadas de: las SEQ ID NOs: 1, 11, 21, 31, 41, 61, 71, 81, 91, 101, 111, 121 o 131.

30.) Un polinucleótido asilado que expresa un polipéptido que contiene al menos un polipéptido de región determinante de la complementariedad (CDR) derivado de un anticuerpo anti-CGRP en donde dicho polipéptido solo se une específicamente a CGRP o se une específicamente a CGRP cuando se expresa en asociación con otra secuencia polinucleotídica que expresa un polipéptido que contiene al menos un

polipéptido de CDR derivado de un anticuerpo anti-CGRP, y en donde dicha al menos una CDR se selecciona de aquellas contenidas en los polipéptidos de cadena ligera variable (V_L) o cadena pesada variable (V_H) de SEQ ID NO: 1, 3, 11, 13, 21, 23, 31, 33, 41, 43, 61, 63, 71, 73, 81, 83, 91, 93, 101, 103, 111, 113, 121, 123, 131 o 133.

31.) El polinucleótido asilado de la reivindicación 30, que expresa un polipéptido que contiene al menos 2 o 3 de los polipéptidos de CDR derivados de un anticuerpo anti-CGRP en donde dicho polipéptido solo se une específicamente a CGRP o se une específicamente a CGRP cuando se expresa en asociación con otra secuencia polinucleotídica que expresa un polipéptido que contiene 2 o 3 de los polipéptidos de CDR derivados de un anticuerpo anti-CGRP, y en donde dichos polipéptidos de CDR se seleccionan de aquellos contenidos en los polipéptidos de cadena V_L o cadena V_H de SEQ ID NO: 1, 3, 11, 13, 21, 23, 31, 33, 41, 43, 61, 63, 71, 73, 81, 83, 91, 93, 101, 103, 111, 113, 121, 123, 131 o 133.

32.) Un composición farmacéutica o diagnóstica que contiene un anticuerpo CGRP anti-humano o un fragmento de anticuerpo de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-11 y 13 y un portador farmacéuticamente aceptable.

33.) La composición farmacéutica o diagnóstica de la reivindicación 19 que además comprende al menos un estabilizador.

34.) La composición farmacéutica o diagnóstica de la reivindicación 19 o 20 que es liofilizada.

35.) La composición farmacéutica o diagnóstica de la reivindicación 19 o 20 que comprende un anticuerpo anti-CGRP o fragmento de anticuerpo seleccionado de Ab2 o un anticuerpo quimérico o humanizado o un fragmento de los mismos.

36.) La composición farmacéutica o diagnóstica de la reivindicación 19 o 20 que comprende un anticuerpo anti-CGRP o fragmento de anticuerpo seleccionado de Ab3 o un anticuerpo quimérico o humanizado o un fragmento de los mismos.

37.) El anticuerpo anti-CGRP o fragmento de anticuerpo de la reivindicación 1, en donde dicho fragmento de anticuerpo es un fragmento scFv, un cuerpo de camélido, un nanocuerpo, un IgNAR (anticuerpos de cadena simple derivados de tiburón), un fragmento Fab, un fragmento Fab' o un fragmento F(ab')2.

38.) Un anticuerpo anti-CGRP o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde (i) la secuencia polipeptídica de cadena ligera variable (VL) es al menos 90% idéntica a una secuencia polipeptidica de cadena ligera variable (VL) seleccionada de SEQ ID NOs: 1,11,21,31,41,61,71,81,91,101,11,121 o 131; y (ii) la secuencia polipeptidica de cadena pesada variable (VH) es al menos 90% idéntica a una de las secuencias polipeptídicas de cadena pesada variable (VH) de SEQ ID NOS: 3, 13, 23, 33, 43, , 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123 o 133.

39.) Un anticuerpo anti-CGRP o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde (i) la secuencia polipeptídica de cadena ligera variable (V_L) es al menos 95% idéntica a una secuencia polipeptídica de cadena ligera variable (V_L) seleccionada de SEQ ID NOs: 1,11,21,31,41,61,71,81,91,101,11,121 o 131; y (ii) la secuencia polipeptídica de cadena pesada variable (V_H) es al menos 95% idéntica a una de las secuencias polipeptídicas de cadena pesada variable (V_H) de SEQ ID NOS: 3, 13, 23, 33, 43, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123 o 133.

40.) Un anticuerpo anti-CGRP o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde (i) la secuencia polipeptídica de cadena ligera variable (V_L) es al menos 98% idéntica a una secuencia polipeptídica de cadena ligera variable (V_L) seleccionada de SEQ ID NOs: 1,11,21,31,41,61,71,81,91,101,11,121 o 131; y (ii) la secuencia polipeptídica de cadena pesada variable (V_H) es al menos 98% idéntica a una de las secuencias polipeptídicas de cadena pesada variable (V_H) de SEQ ID NOS: 3, 13, 23, 33, 43, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123 o 133.

41.) Un anticuerpo anti-CGRP o fragmento de anticuerpo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde (i) la secuencia polipeptídica de cadena ligera variable (V_L) es al menos 99% idéntica a una secuencia polipeptídica de cadena ligera variable (V_L) seleccionada de SEQ ID NOs:

1,11,21,31,41,61,71,81,91,101,11,121 o 131; y (ii) la secuencia polipeptídica de cadena pesada variable (V_H) es al menos 99% idéntica a una de las secuencias polipeptídicas de cadena pesada variable (V_H) de SEQ ID NOS: 3, 13, 23, 33, 43, 63, 73, 83, 93, 103, 113, 123 o 133.

RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

La presente invención se dirige a anticuerpos y fragmentos de los mimos que tienen especificidad de unión con CGRP. Otra realización de esta invención se refiere a anticuerpos descritos en la presente, y fragmentos de unión de los mismos, que comprenden las secuencias de los polipéptidos de V_H, V_L y CDR descritos en la presente y los polinucleótidos que los codifican. La invención también contempla conjugados de anticuerpos anti-CGRP y fragmentos de unión de los mismos conjugados con uno o más restos funcionales o detectables. La invención contempla además métodos para producir dichos anticuerpos anti-CGRP y fragmentos de unión de los mismos. Realizaciones de la invención se refieren al uso de anticuerpos anti-CGRP y fragmentos de unión de los mismos para el diagnóstico, evaluación y tratamiento de enfermedades o trastornos asociados con CGRP.

Figura 1

Ab1

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada de Ab1 (quimera)

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRASSTTVDLKMTS
LTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 4)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable de Ab1 (quimera)

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRASSTTVDLKMTS
LTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 3)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable de Ab1 (quimera). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGLDLS**SYYMQ**WVRQAPGKGLEWIGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRASSTTVDLKMTS
LTTEDTATYFCAR*GDI*WGPGTLVTVSS (SEQ ID NOS: 8, 9, 10, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable de Ab1 (quimera). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGACTCG
ACCTCAGT**AGCTACTACATGCAA**TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTATTA
ATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGCCTCGTCGACCACGGTGGATCTGA
AAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGA*GGGGACATC*TGGGGCCCAGGCACCCTCGT
CACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 143)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada de Ab1 (quimera).

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGACTCG
ACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTATTA
ATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGCCTCGTCGACCACGGTGGATCTGA
AAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCCAGGCACCCTCG
TCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC
AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAG
CGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC
AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC
AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCC
CCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG
ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG
TACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG
GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATC
CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACT
CCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC
CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 144)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera de Ab1 (quimera)

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDLECAD
AATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 2)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable de Ab1 (quimera)

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDLECAD
AATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 1)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable de Ab1 (quimera). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINC**QASQSVYDNNYLA**WYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDLECA
DAATYYC*CLGSYDCSSGDCFV*FGGGTEVVVKR (SEQ ID NOS: 5, 6, 7, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable de Ab1 (quimera). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC**CAGGCCAGTCAG**
AGTGTTTATGATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGAC
CTGGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGT*CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTT*TTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 141)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera de Ab1 (quimera).

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
AGTGTTTATGATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACAT
CCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACCT
GGAGTGTGCCGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC
TGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCC
CTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTG
ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC
ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 142)

Figura 2

Ab2

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada de Ab2 (humanizado) - producido a partir de mamífero.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 14)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable de Ab2 (humanizado).

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 13)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable de Ab2 (humanizado). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLS**SYYMQ**WVRQAPGKGLEWVGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCAR*GDI*WGQGTLVTVSS (SEQ ID NOS: 18, 19, 20, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable de Ab2 (humanizado). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAC
TCGACCTCAGT**AGCTACTACATGCAA**TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTA
TCAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA*GGGGACATC*TGGGGCCAAGGGAC
CCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 153)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada de Ab2 (humanizado) - producido a partir de mamífero.

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAC
TCGACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTA
TCAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG
GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCC
TCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA
CGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG
AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC
TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID
NO: 154)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera de Ab2 (humanizado).

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 12)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable de Ab2 (humanizado).

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 11)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable de Ab2 (humanizado). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC**QASQSVYDNNYLA**WYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYC*LGSYDCSSGDCFV*FGGGTKVEIKR (SEQ ID NOS: 15, 16, 17, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable de Ab2 (humanizado). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC**CAGGCCAGTCAG**
AGTGTTTATGATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT*CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTTT*TCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 151)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera de Ab2 (humanizado).

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
GTGTTTATGATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 152)

Figura 3

Ab3

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada de Ab3 (humanizado) - producido a partir de levadura.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 24)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable de Ab3 (humanizado).

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 23)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable de Ab3 (humanizado). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLDLS**SYYMQ**WVRQAPGKGLEWVGVIGINDNTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCAR*GDI*WGQGTLVTVSS (SEQ ID NOS: 28, 29, 30, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable de Ab3 (humanizado). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAC
TCGACCTCAGT**AGCTACTACATGCAA**TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTA
TCAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA*GGGGACATC*TGGGGCCAAGGGAC
CCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 163)

774

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada de Ab3 (humanizado) - producido a partir de levadura.

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAC
TCGACCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTA
TCAATGATAACACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG
GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCC
TCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA
CGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG
AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC
TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID
NO: 164)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera de Ab3 (humanizado).

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 22)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable de Ab3 (humanizado).

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYDNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCSSGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 21)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable de Ab3 (humanizado). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC**QASQSVYDNNYLA**WYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYC*CLGSYDCSSGDCFV*FGGGTKVEIKR (SEQ ID NOS: 25, 26, 27, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable de Ab3 (humanizado). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC**CAGGCCAGTCAG**
AGTGTTTATGATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT*CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTTT*TTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 161)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera de Ab3 (humanizado).

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
GTGTTTATGATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 162)

Figura 4

Ab4

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada de Ab4 (quimera).

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCSVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWIGVIGINGATYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTS
LTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 34)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada de región variable de Ab4 (quimera).

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCSVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWIGVIGINGATYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTS
LTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 33)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable de Ab4 (quimera). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCSVSGIDLS**GYYMN**WVRQAPGKGLEWIGVIGINGATYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMTS
LTTEDTATYFCAR*GDI*WGPGTLVTVSS (SEQ ID NOS: 38, 39, 40, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable de Ab4 (quimera). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGTTCCGTCTCTGGCATCG
ACCTCAGT**GGCTACTACATGAAC**TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTATT
AATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTG
AAAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGA*GGGGACATC*TGGGGCCCGGGCACCCTC
GTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 173)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada de Ab4 (quimera).

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGTTCCGTCTCTGGCATCG
ACCTCAGTGGCTACTACATGAACTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTATTA
ATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGA
AAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCCGGGCACCCTCG
TCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC
AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAG
CGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC
AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC
AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCC
CCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG
ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG
TACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG
GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATC
CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACT
CCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC
CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 174)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera de Ab4 (quimera).

QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGQPPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCND
AAAYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 32)

Secuencia proteica de longitud completa de región variable de cadena ligera de Ab4 (quimera).

QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGQPPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCND
AAAYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 31)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable de Ab4 (quimera). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINC**QASQSVYHNTYLA**WYQQKPGQPPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTQFTLTISGVQCN
DAAAYYC*LGSYDCTNGDCFV*FGGGTEVVVKR (SEQ ID NOS: 35, 36, 37, respectivamente)

Secuencia ADN de cadena ligera de región variable de Ab4 (quimera). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC**CAGGCCAGTCAG**
AGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAACAACTGATCTATGATGC
ATCCACTCTGGCGTCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGC
GTGCAGTGTAACGATGCTGCCGCTTACTACTGT*CTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTT*TTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 171)

Secuencia ADN de longitud completa de cadena ligera de Ab4 (quimera).

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
GTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAACAACTGATCTATGATGCATC
CACTCTGGCGTCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGGCGTG
CAGTGTAACGATGCTGCCGCTTACTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 172)

Figura 5

Ab5

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada de Ab5 (humanizado) - producido a partir de mamífero.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIGINGATYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 44)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable de Ab5 (humanizado).

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIGINGATYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 43)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable de Ab5 (humanizado). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLS**GYYMN**WVRQAPGKGLEWVGVIGINGATYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCAR*GDI*WGQGTLVTVSS (SEQ ID NOS: 48, 49, 50, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable de Ab5 (humanizado). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGACCTCAGT**GGCTACTACATGAAC**TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGT
ATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTG
TATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA*GGGGACATC*TGGGGCCAAGGGA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 183)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada de Ab5 (humanizado) - producido a partir de mamífero.

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGACCTCAGTGGCTACTACATGAACTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTA
TTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG
GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCC
TCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA
CGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG
AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC
TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 184)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera de Ab5 (humanizado).

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 42)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable de Ab5 (humanizado).

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 41)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable de Ab5 (humanizado). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC**QASQSVYHNTYLA**WYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYC*LGSYDCTNGDCFV*FGGGTKVEIKR (SEQ ID NOS: 45, 46, 47, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable de Ab5 (humanizado). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC**CAGGCCAGTCAG**
AGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATGATGC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT*CTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTT*TTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 181)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera de Ab5 (humanizado).

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
GTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATGATGCATC
CACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 182)

Figura 6

Ab6

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada de Ab6 (humanizado) - producido a partir de levadura.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIGINGATYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 54)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable de Ab6 (humanizado).

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSGYYMNWVRQAPGKGLEWVGVIGINGATYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 53)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable de Ab6 (humanizado). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLS**GYYMN**WVRQAPGKGLEWVGVIGINGATYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCAR*GDI*WGQGTLVTVSS (SEQ ID NOS: 58, 59, 60, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable de Ab6 (humanizado). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGACCTCAGT**GGCTACTACATGAAC**TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGT
ATTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTG
TATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA*GGGGACATC*TGGGGCCAAGGGA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 193)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada de Ab6 (humanizado) - producido a partir de levadura.

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGACCTCAGTGGCTACTACATGAACTGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTA
TTAATGGTGCCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG
GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCC
TCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA
CGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG
AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC
TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 194)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera de Ab6 (humanizado).

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 52)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable de Ab6 (humanizado).

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYHNTYLAWYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCTNGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 51)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable de Ab6 (humanizado). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC**QASQSVYHNTYLA**WYQQKPGKVPKQLIYDASTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYY*CLGSYDCTNGDCFV*FGGGTKVEIKR (SEQ ID NOS: 55, 56, 57, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable de Ab6 (humanizado). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC**CAGGCCAGTCAG**
AGTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATGATGC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT*CTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTT*TTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 191)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera de Ab6 (humanizado).

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
GTGTTTATCATAACACCTACCTGGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATGATGCATC
CACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTACTAATGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 192)

Figura 7

Ab7

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada de Ab7 (quimera).

QEQLKESGGRLVTPGTSLTLTCTVSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWIGVVGINGRTYYASWAKGRFTISRTSSTTVDLKM
TRLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFP
AVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR
TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKT
ISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW
QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 64)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada de región variable de Ab7 (quimera).

QEQLKESGGRLVTPGTSLTLTCTVSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWIGVVGINGRTYYASWAKGRFTISRTSSTTVDLKM
TRLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 63)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable de Ab7 (quimera). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

QEQLKESGGRLVTPGTSLTLTCTVSGIDLS**NHYMQ**WVRQAPGKGLEWIGVVGINGRTYYASWAKGRFTISRTSSTTVDLKM
TRLTTEDTATYFCAR*GDI*WGPGTLVTVSS (SEQ ID NOS: 68, 69, 70, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable de Ab7 (quimera). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACATCCCTGACACTCACCTGCACCGTCTCTGGA
ATCGACCTCAGT**AACCACTACATGCAA**TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAGTCGTTGG
TATTAATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAACCTCGTCGACCACGGTGGAT
CTGAAAATGACCAGGCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGA*GGGGACATC*TGGGGCCCAGGCACC
CTGGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 203)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada de Ab7 (quimera).

CAGGAGCAGCTGAAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACATCCCTGACACTCACCTGCACCGTCTCTGGA
ATCGACCTCAGTAACCACTACATGCAATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGAGTCGTTGGT
ATTAATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAACCTCGTCGACCACGGTGGAT
CTGAAAATGACCAGGCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCCAGGCACC
CTGGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGG
GCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGA
CCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTC
CAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGA
GCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTC
TTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACG
AAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAG
CAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAG
TGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCA
CAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTC
TATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTG
GACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCAT
GCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID
NO: 204)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera de Ab7 (quimera).

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCD
DAATYYCLGSYDCSTGDCFVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 62)

Secuencia proteica de longitud completa de región variable de cadena ligera de Ab7 (quimera).

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCD
DAATYYCLGSYDCSTGDCFVFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 61)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable de Ab7 (quimera). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

QVLTQTASPVSAAVGSTVTINC**QASQSVYNYNYLA**WYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCD
DAATYYC*LGSYDCSTGDCFV*FGGGTEVVVKR (SEQ ID NOS: 65, 66, 67, respectivamente)

Secuencia ADN de cadena ligera de región variable de Ab7 (quimera). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC**CAGGCCAGTCAG**
AGTGTTTATAATTACAACTACCTTGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACA
TCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGATTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACG
TGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT*CTAGGCAGTTATGACTGTAGTACTGGTGATTGTTTTGTT*TTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 201)

Secuencia ADN de longitud completa de cadena ligera de Ab7 (quimera).

CAAGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAG
AGTGTTTATAATTACAACTACCTTGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACAT
CCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGATTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGT
GCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGACTGTAGTACTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC
TGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCC
CTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTG
ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC
ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 202)

Figura 8

Ab8

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada de Ab8 (humanizado).

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWVGVVGINGRTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 74)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable de Ab8 (humanizado).

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLSNHYMQWVRQAPGKGLEWVGVVGINGRTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 73)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable de Ab8 (humanizado). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDLS**NHYMQ**WVRQAPGKGLEWVGVVGINGRTYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCAR*GDI*WGQGTLVTVSS (SEQ ID NOS: 78, 79, 80, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable de Ab8 (humanizado). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiv

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGACCTCAGT**AACCACTACATGCAA**TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCGTTGGTA
TCAATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGA*GGGGACATC*TGGGGCCAAGGGAC
CCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 213)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada de Ab8 (humanizado).

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGACCTCAGTAACCACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCGTTGGTA
TCAATGGTCGCACATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCTAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG
GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCC
TCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA
CGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG
AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC
TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID
NO: 214)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera de Ab8 (humanizado).

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCSTGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 72)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable de Ab8 (humanizado).

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQSVYNYNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCSTGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 71)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable de Ab8 (humanizado). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC**QASQSVYNYNYLA**WYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYC*CLGSYDCSTGDCFV*FGGGTKVEIKR (SEQ ID NOS: 75, 76, 77, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable de Ab8 (humanizado). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC**CAGGCCAGTCAG**
AGTGTTTACAATTACAACTACCTTGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT*CTGGGCAGTTATGATTGTAGTACTGGTGATTGTTTTGTT*TTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 211)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera de Ab8 (humanizado).

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
GTGTTTACAATTACAACTACCTTGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTACTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 212)

Figura 9

Ab9

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada de Ab9 (quimera).

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIGLSSYYMQWVRQSPGRGLEWIGVIGSDGKTYYATWAKGRFTISKTSSTTVDLRMAS
LTTEDTATYFCTRGDIWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAV
LQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTP
EVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 84)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada de región variable de Ab9 (quimera).

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIGLSSYYMQWVRQSPGRGLEWIGVIGSDGKTYYATWAKGRFTISKTSSTTVDLRMAS
LTTEDTATYFCTRGDIWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 83)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable de Ab9 (quimera). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

QSLEESGGRLVTPGTPLTLTCTVSGIGLS**SYYMQ**WVRQSPGRGLEWIGVIGSDGKTYYATWAKGRFTISKTSSTTVDLRMAS
LTTEDTATYFCTR*GDI*WGPGTLVTVSS (SEQ ID NOS: 88, 89, 90, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable de Ab9 (quimera). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCG
GCCTCAGT**AGCTACTACATGCAG**TGGGTCCGCCAGTCTCCAGGGAGGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTAGT
GATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAGACCTCGTCGACCACGGTGGATCTG
AGAATGGCCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTACCAGA*GGGGACATC*TGGGGCCCGGGGACCCTC
GTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 223)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada de Ab9 (quimera).

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGGACACCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCG
GCCTCAGTAGCTACTACATGCAGTGGGTCCGCCAGTCTCCAGGGAGGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTAGTG
ATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAGACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGA
GAATGGCCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGGCCCGGGGACCCTCG
TCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC
AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAG
CGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC
AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC
AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCC
CCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG
ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG
TACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG
GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATC
CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACT
CCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC
CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 224)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera de Ab9 (quimera).

QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFRGSGSGTQFTLTISDVQCD
DAATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 82)

Secuencia proteica de longitud completa de región variable de cadena ligera de Ab9 (quimera).

QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFRGSGSGTQFTLTISDVQCD
DAATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 81)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable de Ab9 (quimera). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

QVLTQTPSPVSAAVGSTVTINC**QASQNVYNNNYLA**WYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFRGSGSGTQFTLTISDVQCD
DAATYYC*LGSYDCSRGDCFV*FGGGTEVVVKR (SEQ ID NOS: 85, 86, 87, respectivamente)

Secuencia ADN de cadena ligera de región variable de Ab9 (quimera). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC**CAGGCCAGTCAG**
AATGTTTATAATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTAC
GTCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGATTCAGAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGAC
GTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT*CTAGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTTT*TTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 221)

Secuencia ADN de longitud completa de cadena ligera de Ab9 (quimera).

CAAGTGCTGACCCAGACTCCATCCCCCGTGTCTGCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
ATGTTTATAATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACGTC
CACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGATTCAGAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTG
CAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 222)

Figura 10

Ab10

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada de Ab10 (humanizado).

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGSDGKTYYATWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCTRGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 94)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable de Ab10 (humanizado).

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGSDGKTYYATWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCTRGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 93)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable de Ab10 (humanizado). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLS**SYYMQ**WVRQAPGKGLEWVGVIGSDGKTYYATWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCTR*GDI*WGQGTLVTVSS (SEQ ID NOS: 98, 99, 100, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable de Ab10 (humanizado). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGGCCTCAGT**AGCTACTACATGCAA**TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTA
GTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGA*GGGGACATC*TGGGGCCAAGGGAC
CCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 233)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada de Ab10 (humanizado).

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGGCCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTA
GTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG
GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCC
TCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA
CGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG
AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC
TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 234)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera de Ab10 (humanizado).

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 92)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable de Ab10 (humanizado).

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 91)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable de Ab10 (humanizado). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC**QASQNVYNNNYLA**WYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYY*CLGSYDCSRGDCFV*FGGGTKVEIKR (SEQ ID NOS: 95, 96, 97, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable de Ab10 (humanizado). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC**CAGGCCAGTCAG**
AATGTTTACAATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT*CTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTT*TTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 231)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera de Ab10 (humanizado).

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
ATGTTTACAATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 232)

Figura 11

Ab11

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada de Ab11 (quimera).

QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGVNGKRYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMT
SLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPA
VLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRT
PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ
QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 104)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada de región variable de Ab11 (quimera).

QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWIGVIGVNGKRYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMT
SLTTEDTATYFCARGDIWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 103)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable de Ab11 (quimera). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

QSLEESGGRLVTPGGSLTLTCTVSGIDVT**NYYMQ**WVRQAPGKGLEWIGVIGVNGKRYYASWAKGRFTISKTSSTTVDLKMT
SLTTEDTATYFCAR*GDI*WGPGTLVTVSS (SEQ ID NOS: 108, 109, 110, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable de Ab11 (quimera). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGAGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCG
ACGTCACT**AACTACTATATGCAA**TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTGTGA
ATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGA
AAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGA*GGCGACATC*TGGGGCCCGGGGACCCTCGT
CACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 243)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada de Ab11 (quimera).

CAGTCGCTGGAGGAGTCCGGGGGTCGCCTGGTCACGCCTGGAGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGTCTCTGGAATCG
ACGTCACTAACTACTATATGCAATGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAATGGATCGGAGTCATTGGTGTGA
ATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGGATCTGA
AAATGACCAGTCTGACAACCGAGGACACGGCCACCTATTTCTGTGCCAGAGGCGACATCTGGGGCCCGGGGACCCTCG
TCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGGGGCAC
AGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTGACCAG
CGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCTCCAGC
AGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTGAGCCC
AAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCTCTTCC
CCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAG
ACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAG
TACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGC
AAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCACAG
GTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTTCTATC
CCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCTGGACT
CCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCATGCTC
CGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 244)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera de Ab11 (quimera).

QVLTQTASPVSPAVGSTVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCDD
AATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 102)

Secuencia proteica de longitud completa de región variable de cadena ligera de Ab11 (quimera).

QVLTQTASPVSPAVGSTVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCDD
AATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 101)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable de Ab11 (quimera). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

QVLTQTASPVSPAVGSTVTINC**RASQSVYYNNYLA**WYQQKPGQPPKQLIYSTSTLASGVSSRFKGSGSGTQFTLTISDVQCD
DAATYYC*CLGSYDCSNGDCFV*FGGGTEVVVKR (SEQ ID NOS: 105, 106, 107, respectivamente)

Secuencia ADN de cadena ligera de región variable de Ab11 (quimera). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

CAGGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTCCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGC**CGGGCCAGTCAG**
AGTGTTTATTATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGAC
GTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT*CTAGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTTTGTT*TTCGGCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 241)

Secuencia ADN de longitud completa de cadena ligera de Ab11 (quimera).

CAGGTGCTGACCCAGACTGCATCCCCCGTGTCTCCAGCTGTGGGAAGCACAGTCACCATCAATTGCCGGGCCAGTCAGA
GTGTTTATTATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCAACTGATCTATTCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGGTCTCATCGCGGTTCAAAGGCAGTGGATCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGCGACGTG
CAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTCTAGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
GACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 242)

Figura 12

Ab12

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada de Ab12 (humanizado).

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGVNGKRYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGV
HTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTL
MISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPA
PIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVD
KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 114)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable de Ab12 (humanizado).

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDVTNYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGVNGKRYYASWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCARGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 113)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable de Ab12 (humanizado). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIDVT**NYYMQ**WVRQAPGKGLEWVGVIGVNGKRYYASWAKGRFTISRDNSKTTVY
LQMNSLRAEDTAVYFCAR*GDI*WGQGTLVTVSS (SEQ ID NOS: 118, 119, 120, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable de Ab12 (humanizado). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGACGTCACT**AACTACTACATGCAA**TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTG
TGAATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCCAGA*GGGGACATC*TGGGGCCAAGGGAC
CCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 253)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada de Ab12 (humanizado).

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGACGTCACTAACTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTG
TGAATGGTAAGAGATACTACGCGAGCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTGCCAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG
GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCC
TCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA
CGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG
AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC
TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID
NO: 254)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera de Ab12 (humanizado).

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDV
ATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQ
ESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 112)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable de Ab12 (humanizado).

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCRASQSVYYNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDV
ATYYCLGSYDCSNGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 111)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable de Ab12 (humanizado). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC**RASQSVYYNNYLA**WYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYC*LGSYDCSNGDCFV*FGGGTKVEIKR (SEQ ID NOS: 115, 116, 117, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable de Ab12 (humanizado). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC**CGGGCCAGTCAG**
AGTGTTTACTATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT*CTGGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTTTGTT*TTCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 251)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera de Ab12 (humanizado).

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCGGGCCAGTCAGA
GTGTTTACTATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTAATGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 252)

Figura 13

Ab13

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada de Ab13 (quimera).

QSVEESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFDFSSNAMWWVRQAPGKGLEWIGCIYNGDGSTYYASWVNGRFSISKTSSTTVTLQL
NSLTVADTATYYCARDLDLWGPGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHT
FPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI
SRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIE
KTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR
WQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 124)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada de región variable de Ab13 (quimera).

QSVEESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFDFSSNAMWWVRQAPGKGLEWIGCIYNGDGSTYYASWVNGRFSISKTSSTTVTLQL
NSLTVADTATYYCARDLDLWGPGTLVTVSS (SEQ ID NO: 123)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable de Ab13 (quimera). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

QSVEESGGGLVQPEGSLTLTCTASGFDFS**SNAMW**WVRQAPGKGLEWIGCIYNGDGSTYYASWVNGRFSISKTSSTTVTLQL
NSLTVADTATYYCAR*DLDL*WGPGTLVTVSS (SEQ ID NOS: 128, 129, 130, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable de Ab13 (quimera). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGAGGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTC
GACTTCAGT**AGCAATGCAATGTGG**TGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATGCATTTACAA
TGGTGATGGCAGCACATACTACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGATTCTCCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGACT
CTGCAACTGAATAGTCTGACAGTCGCGGACACGGCCACGTATTATTGTGCGAGA*GATCTTGACTTG*TGGGGCCCGGGCA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 263)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada de Ab13 (quimera).

CAGTCGGTGGAGGAGTCCGGGGGAGGCCTGGTCCAGCCTGAGGGATCCCTGACACTCACCTGCACAGCCTCTGGATTC
GACTTCAGTAGCAATGCAATGTGGTGGGTCCGCCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGATCGGATGCATTTACAAT
GGTGATGGCAGCACATACTACGCGAGCTGGGTGAATGGCCGATTCTCCATCTCCAAAACCTCGTCGACCACGGTGACTC
TGCAACTGAATAGTCTGACAGTCGCGGACACGGCCACGTATTATTGTGCGAGAGATCTTGACTTGTGGGGCCCGGGCAC
CCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGGG
GGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCTG
ACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCCT
CCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAGAGTTG
AGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCCT
CTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC
GAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGA
GCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAA
GTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACC
ACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCTT
CTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGCT
GGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTCA
TGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID
NO: 264)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera de Ab13 (quimera).

AIVMTQTPSSKSVPVGDTVTINCQASESLYNNNALAWFQQKPGQPPKRLIYDASKLASGVPSRFSGGGSGTQFTLTISGVQCD
DAATYYCGGYRSDSVDGVAFAGGTEVVVKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGN
SQESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 122)

Secuencia proteica de longitud completa de región variable de cadena ligera de Ab13 (quimera).

AIVMTQTPSSKSVPVGDTVTINCQASESLYNNNALAWFQQKPGQPPKRLIYDASKLASGVPSRFSGGGSGTQFTLTISGVQCD
DAATYYCGGYRSDSVDGVAFAGGTEVVVKR (SEQ ID NO: 121)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable de Ab13 (quimera). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

AIVMTQTPSSKSVPVGDTVTINC**QASESLYNNNALA**WFQQKPGQPPKRLIYDASKLASGVPSRFSGGGSGTQFTLTISGVQCD
DAATYYC*GGYRSDSVDGVA*FAGGTEVVVKR (SEQ ID NOS: 125, 126, 127, respectivamente)

Secuencia ADN de cadena ligera de región variable de Ab13 (quimera). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

GCCATCGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCAAGTCTGTCCCTGTGGGAGACACAGTCACCATCAATTGC**CAGGCCAGT**
GAGAGTCTTTATAATAACAACGCCTTGGCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCGCCTGATCTATGA
TGCATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAGTGGCGGTGGGTCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGT
GGCGTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGT*GGAGGCTACAGAAGTGATAGTGTTGATGGTGTTGCT*TTCGCCGGA
GGGACCGAGGTGGTGGTCAAACGT (SEQ ID NO: 261)

Secuencia ADN de longitud completa de cadena ligera de Ab13 (quimera).

GCCATCGTGATGACCCAGACTCCATCTTCCAAGTCTGTCCCTGTGGGAGACACAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTG
AGAGTCTTTATAATAACAACGCCTTGGCCTGGTTTCAGCAGAAACCAGGGCAGCCTCCCAAGCGCCTGATCTATGATGC
ATCCAAACTGGCATCTGGGGTCCCATCGCGGTTCAGTGGCGGTGGGTCTGGGACACAGTTCACTCTCACCATCAGTGGC
GTGCAGTGTGACGATGCTGCCACTTACTACTGTGGAGGCTACAGAAGTGATAGTGTTGATGGTGTTGCTTTCGCCGGAG
GGACCGAGGTGGTGGTCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATC
TGGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCC
CTCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTG
ACGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTC
ACAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 262)

Figura 14

Ab14

Secuencia proteica de longitud completa de cadena pesada de Ab14 (humanizado).

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGSDGKTYYATWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCTRGDIWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH
TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDARVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLM
ISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPI
EKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKS
RWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO: 134)

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable de Ab14 (humanizado).

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLSSYYMQWVRQAPGKGLEWVGVIGSDGKTYYATWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCTRGDIWGQGTLVTVSS (SEQ ID NO: 133)

40/74

Secuencia proteica de cadena pesada de región variable de Ab14 (humanizado). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGIGLS**SYYMQ**WVRQAPGKGLEWVGVIGSDGKTYYATWAKGRFTISRDNSKTTVYL
QMNSLRAEDTAVYFCTR*GDI*WGQGTLVTVSS (SEQ ID NOS: 138, 139, 140, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena pesada de región variable de Ab14 (humanizado). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGGCCTCAGT**AGCTACTACATGCAA**TGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTA
GTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGA*GGGGACATC*TGGGGCCAAGGGAC
CCTCGTCACCGTCTCGAGC (SEQ ID NO: 273)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena pesada de Ab14 (humanizado).

GAGGTGCAGCTTGTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTCCAGCCTGGGGGGTCCCTGAGACTCTCCTGTGCAGTCTCTGGAA
TCGGCCTCAGTAGCTACTACATGCAATGGGTCCGTCAGGCTCCAGGGAAGGGGCTGGAGTGGGTCGGAGTCATTGGTA
GTGATGGTAAGACATACTACGCGACCTGGGCGAAAGGCCGATTCACCATCTCCAGAGACAATTCCAAGACCACGGTGT
ATCTTCAAATGAACAGCCTGAGAGCTGAGGACACTGCTGTGTATTTCTGTACCAGAGGGGACATCTGGGGCCAAGGGA
CCCTCGTCACCGTCTCGAGCGCCTCCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGCACCCTCCTCCAAGAGCACCTCTGG
GGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCTGGTCAAGGACTACTTCCCCGAACCGGTGACGGTGTCGTGGAACTCAGGCGCCCT
GACCAGCGGCGTGCACACCTTCCCGGCTGTCCTACAGTCCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC
TCCAGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACGCGAGAGTT
GAGCCCAAATCTTGTGACAAAACTCACACATGCCCACCGTGCCCAGCACCTGAACTCCTGGGGGGACCGTCAGTCTTCC
TCTTCCCCCCAAAACCCAAGGACACCCTCATGATCTCCCGGACCCCTGAGGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCA
CGAAGACCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGG
AGCAGTACGCCAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCCTCACCGTCCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACA
AGTGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAAC
CACAGGTGTACACCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTCAGCCTGACCTGCCTGGTCAAAGGCT
TCTATCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCTCCCGTGC
TGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTC
ATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAATGA (SEQ ID NO: 274)

Secuencia proteica de longitud completa de cadena ligera de Ab14 (humanizado).

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNS
QESVTEQDSKDSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC (SEQ ID NO: 132)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable de Ab14 (humanizado).

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINCQASQNVYNNNYLAWYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYYCLGSYDCSRGDCFVFGGGTKVEIKR (SEQ ID NO: 131)

Secuencia proteica de cadena ligera de región variable de Ab14 (humanizado). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva.

QVLTQSPSSLSASVGDRVTINC**QASQNVYNNNYLA**WYQQKPGKVPKQLIYSTSTLASGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPED
VATYY*CLGSYDCSRGDCFV*FGGGTKVEIKR (SEQ ID NOS: 135, 136, 137, respectivamente)

Secuencia de ADN de cadena ligera de región variable de Ab14 (humanizado). CDR1: Negrita; CDR2: Subrayada; CDR3: Cursiva

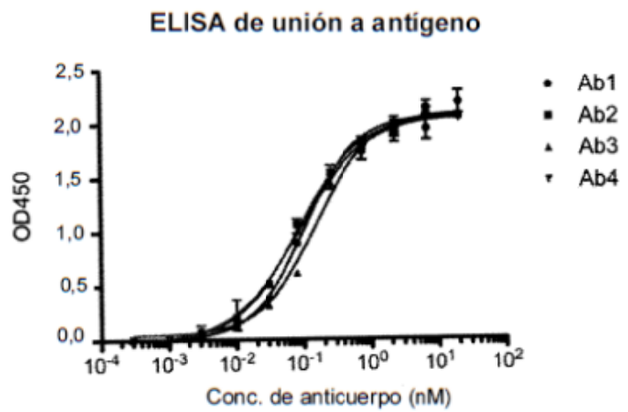
CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGC**CAGGCCAGTCAG**
AATGTTTACAATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTAC
ATCCACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGC
CTGCAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGT*CTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTTT*TCGGCGGAG
GAACCAAGGTGGAAATCAAACGT (SEQ ID NO: 271)

Secuencia de ADN de longitud completa de cadena ligera de Ab14 (humanizado).

CAAGTGCTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACAGAGTCACCATCAATTGCCAGGCCAGTCAGA
ATGTTTACAATAACAACTACCTAGCCTGGTATCAGCAGAAACCAGGGAAAGTTCCTAAGCAACTGATCTATTCTACATC
CACTCTGGCATCTGGGGTCCCATCTCGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGCCTG
CAGCCTGAAGATGTTGCAACTTATTACTGTCTGGGCAGTTATGATTGTAGTCGTGGTGATTGTTTTGTTTTCGGCGGAGG
AACCAAGGTGGAAATCAAACGTACGGTGGCTGCACCATCTGTCTTCATCTTCCCGCCATCTGATGAGCAGTTGAAATCT
GGAACTGCCTCTGTTGTGTGCCTGCTGAATAACTTCTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGTGGAAGGTGGATAACGCCC
TCCAATCGGGTAACTCCCAGGAGAGTGTCACAGAGCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACAGCCTCAGCAGCACCCTGA
CGCTGAGCAAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGTCTACGCCTGCGAAGTCACCCATCAGGGCCTGAGCTCGCCCGTCA
CAAAGAGCTTCAACAGGGGAGAGTGTTAG (SEQ ID NO: 272)

Figura 15

ELISA de CGRPα humano



	CE50 (pM)
Ab1	103
Ab2	83
Ab3	154
Ab4	88

Figura 16

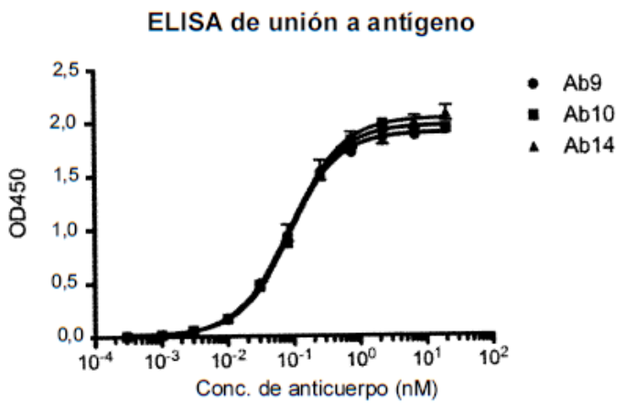
ELISA de CGRPα humano



	CE50 (pM)
Ab5	103
Ab6	95
Ab7	70
Ab8	74

Figura 17

ELISA de CGRPα humano



	CE50 (pM)
Ab9	79
Ab10	92
Ab14	89

Figura 18

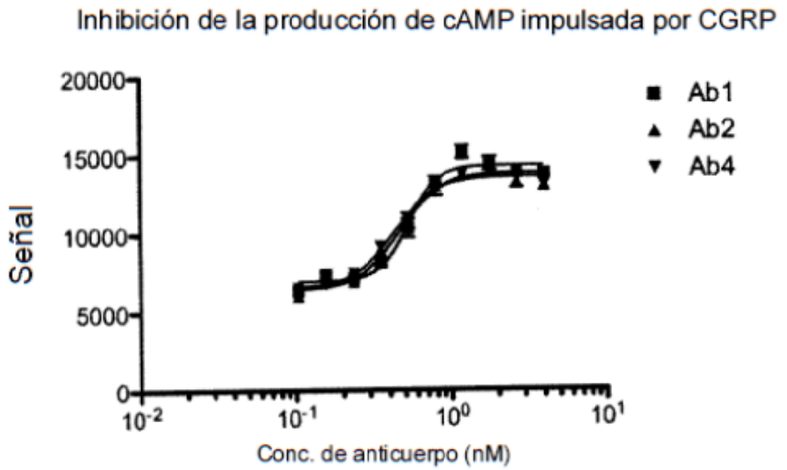
ELISA de CGRPα humano



	CE50 (pM)
Ab11	184
Ab12	171
Ab13	188

Figura 19

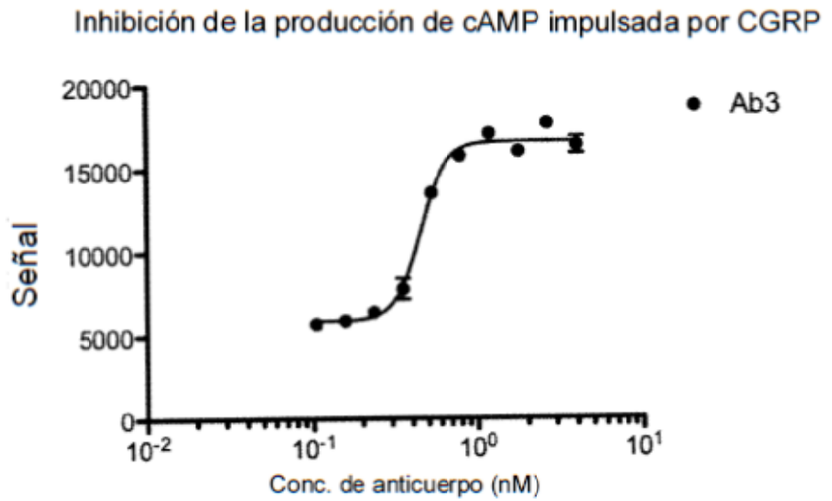
cAMP de CGRPα humano



	CI50 (pM)
Ab1	531
Ab2	452
Ab4	429

Figura 20

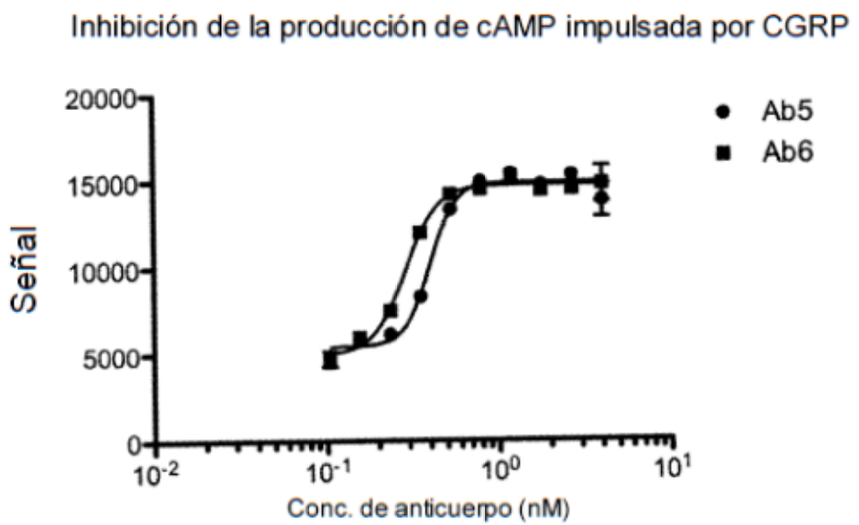
cAMP de CGRPα humano



	CI50 (pM)
Ab3	452

Figura 21

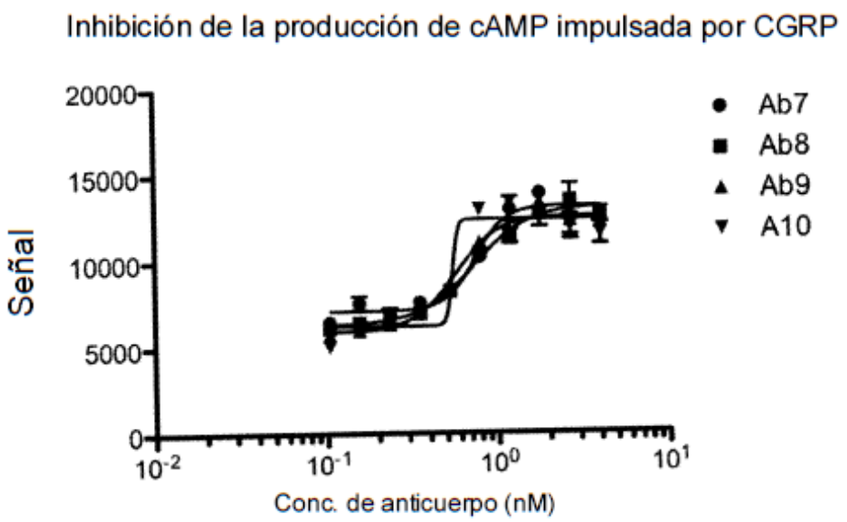
cAMP de CGRPα humano



	CI50 (pM)
Ab5	400
Ab6	288

Figura 22

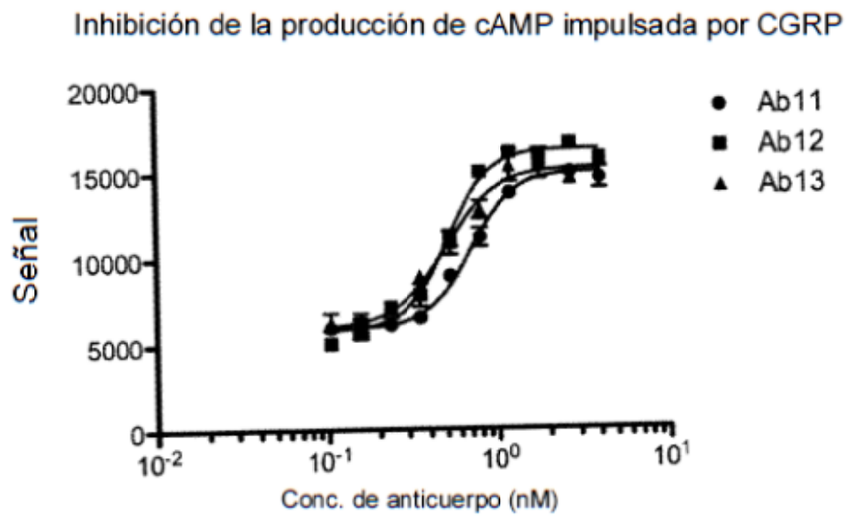
cAMP de CGRPα humano



	CI50 (pM)
Ab7	743
Ab8	734
Ab9	568
A10	542

Figura 23

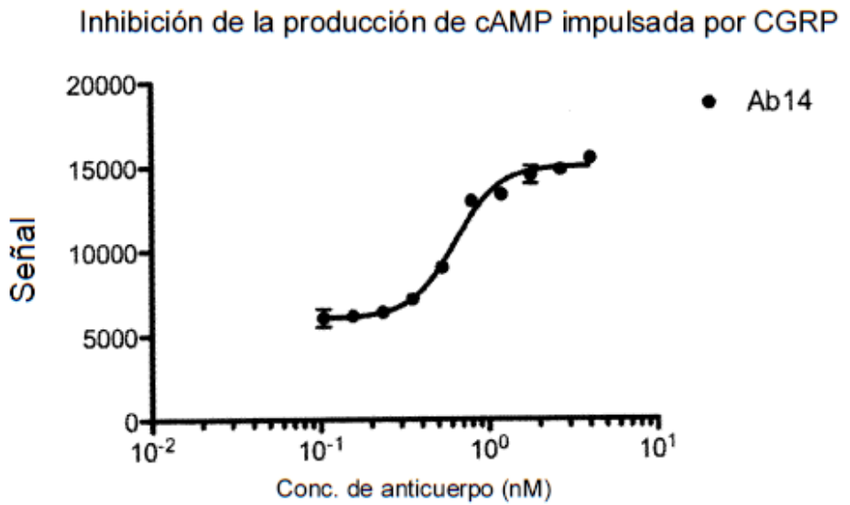
cAMP de CGRPα humano



	CI50 (pM)
Ab11	698
Ab12	511
Ab13	498

Figura 24

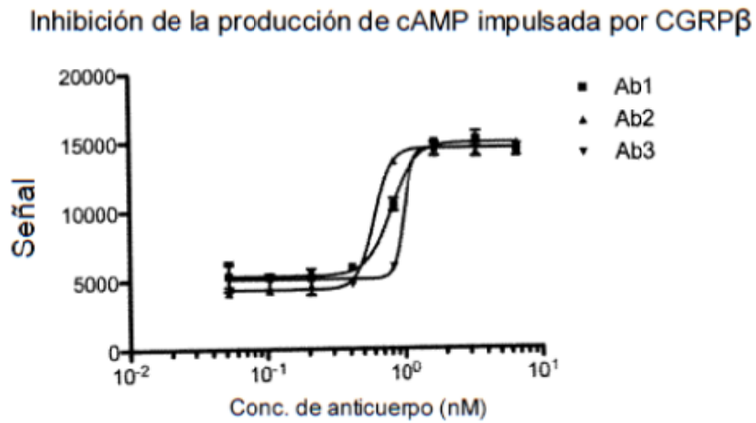
cAMP de CGRPα humano



	CI50 (pM)
Ab14	631

Figura 25

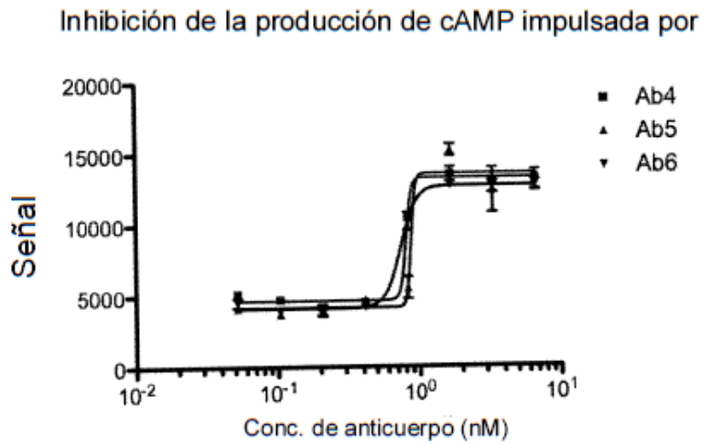
cAMP de CGRPβ humano



	CI50 (pM)
Ab1	801
Ab2	601
Ab3	989

Figura 26

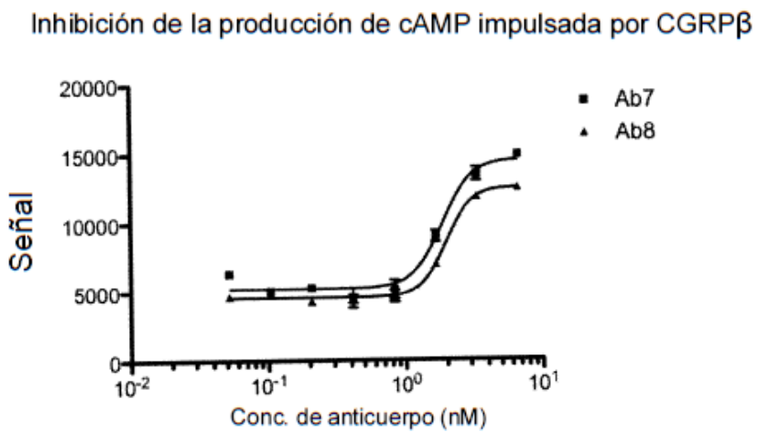
cAMP de CGRPβ humano



	CI50 (pM)
Ab4	805
Ab5	875
Ab6	740

Figura 27

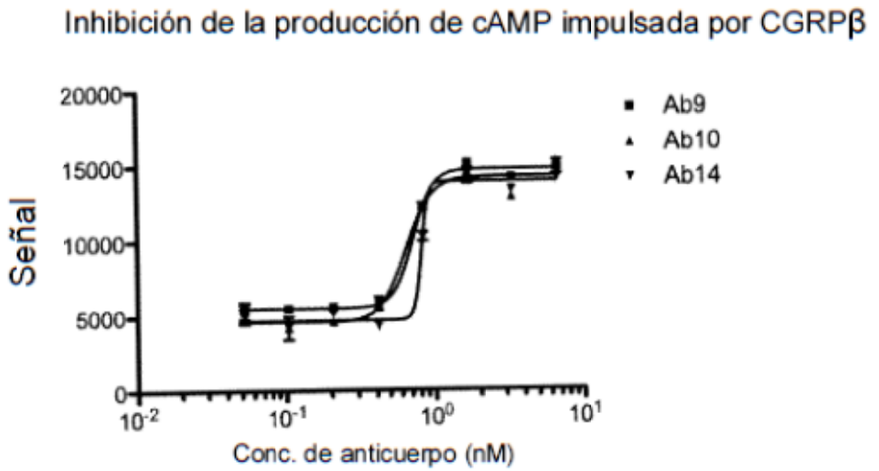
cAMP de CGRPβ humano



	CI50 (pM)
Ab7	1858
Ab8	1981

Figura 28

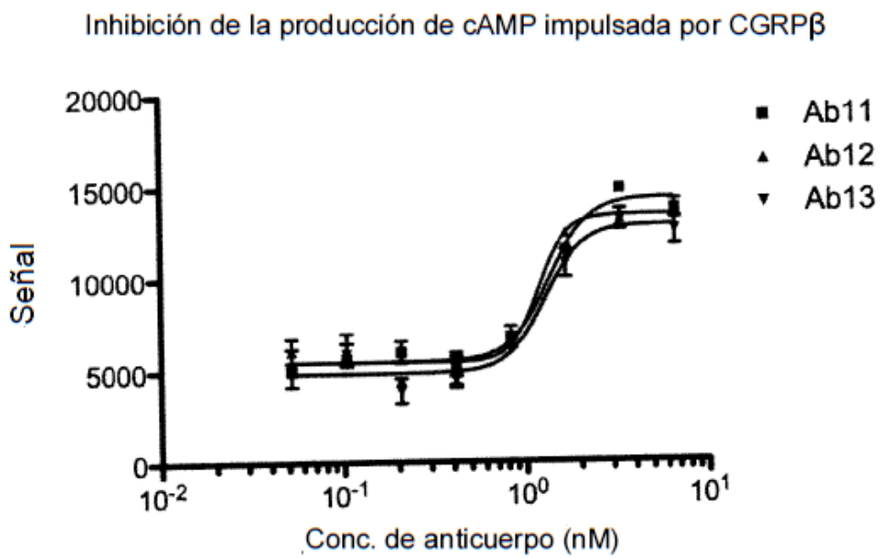
cAMP de CGRPβ humano



	CI50 (pM)
Ab9	716
Ab10	641
Ab14	812

Figura 29

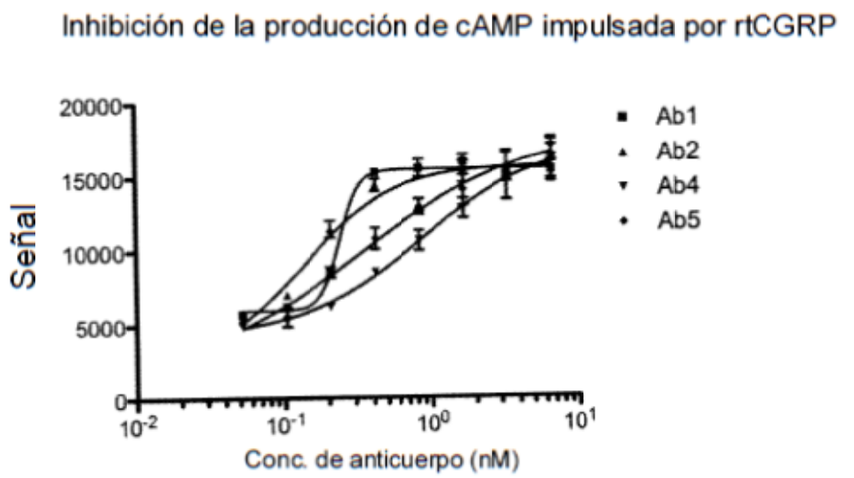
cAMP de CGRPβ humano



	CI50 (pM)
Ab11	1344
Ab12	1181
Ab13	1276

Figura 30

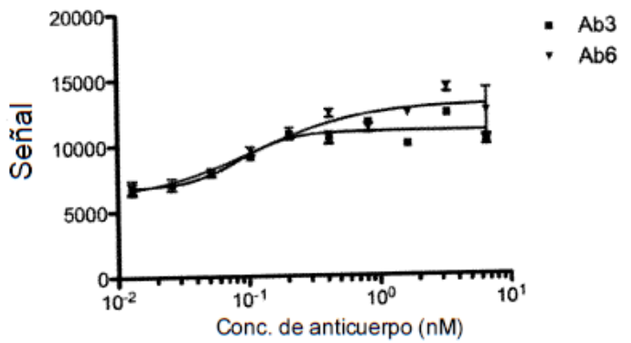
cAMP de CGRP de rata



	CI50 (pM)
Ab1	239
Ab2	142
Ab4	868
Ab5	334

Figura 31

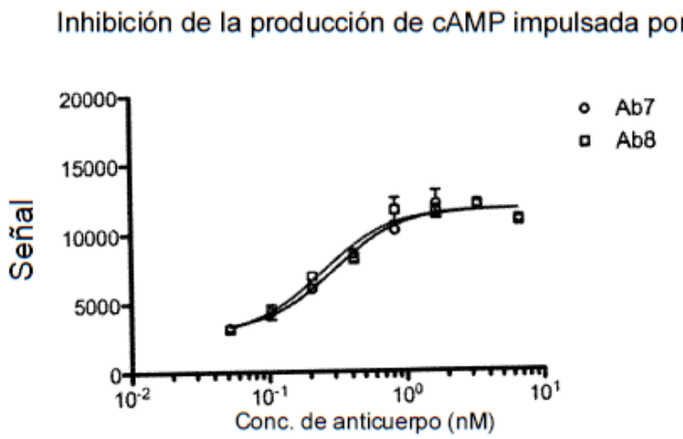
cAMP de CGRP de rata



	CI50 (pM)
Ab3	85
Ab6	111

Figura 32

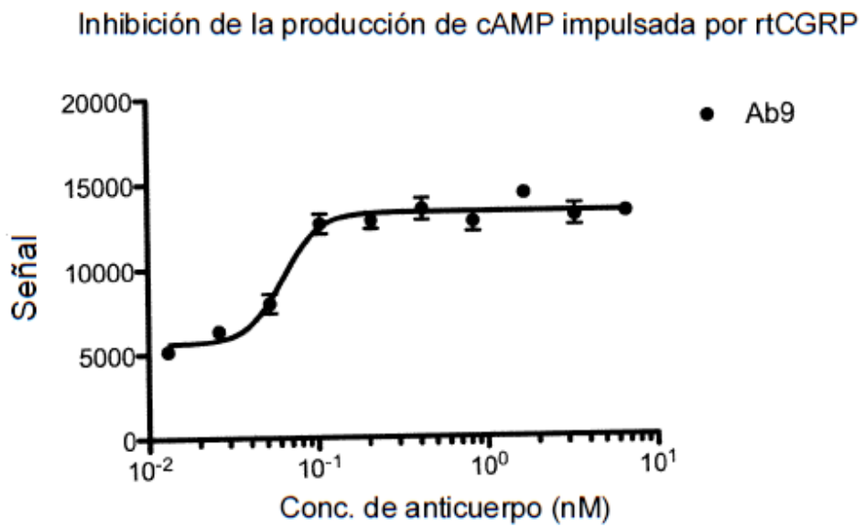
cAMP de CGRP de rata



	CI50 (pM)
Ab7	297
Ab8	243

Figura 33

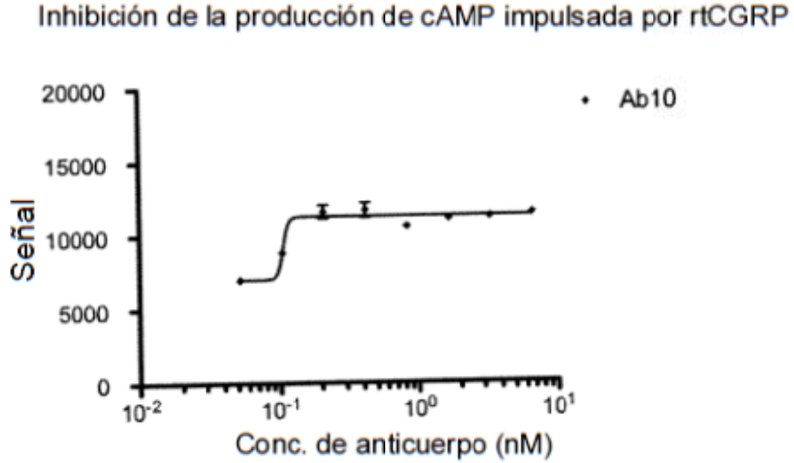
cAMP de CGRP de rata



	CI50 (pM)
Ab9	62

Figura 34

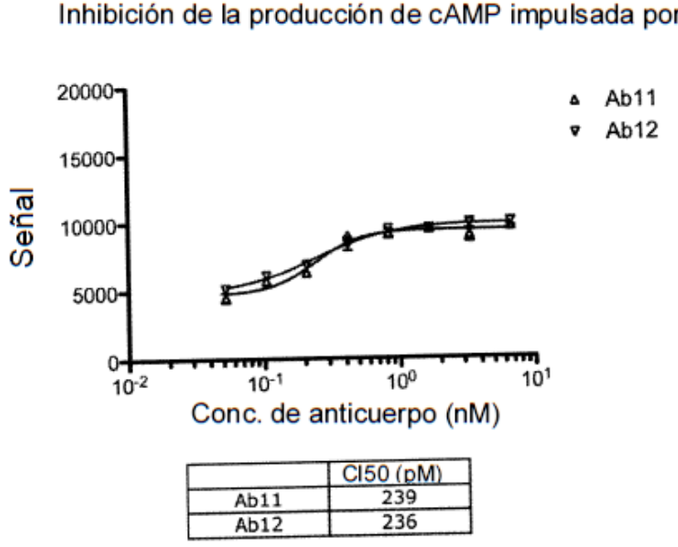
cAMP de CGRP de rata



	CI50 (pM)
Ab10	105

Figura 35

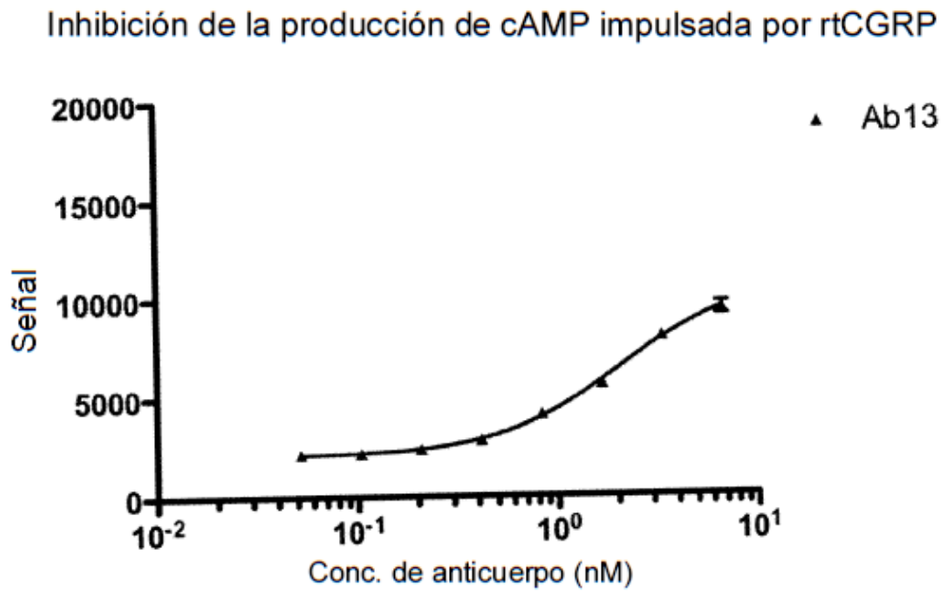
cAMP de CGRP de rata



	CI50 (pM)
Ab11	239
Ab12	236

Figura 36

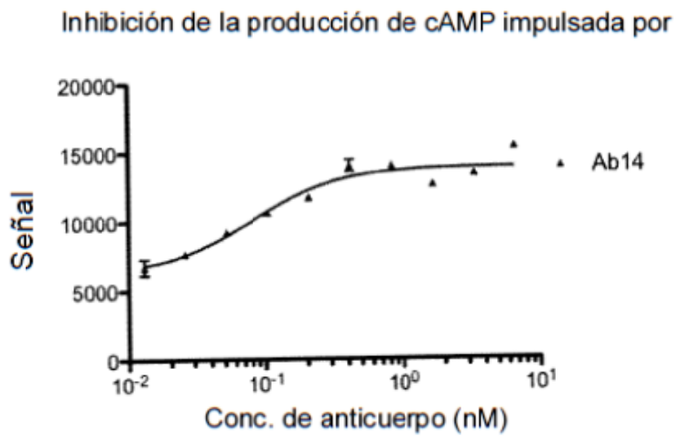
cAMP de CGRP de rata



	CI50 (pM)
Ab13	2036

Figura 37

cAMP de CGRP de rata



	CI50 (pM)
Ab14	81

Figura 38

Inhibición de unión a radioligando

	CI_{50} (nM)	K_I (nM)
Ab1	0,585	0,46
Ab2	0,482	0,378
Ab3	2,49	10,96
Ab4	0,579	0,455
Ab5	0,586	0,461
Ab6	2,46	1,94
Ab7	4,53	3,56
Ab8	0,936	0,736
Ab9	2,03	1,6
Ab10	0,28	0,22
Ab11	2,26	1,78
Ab12	0,315	0,248
Ab13	0,335	0,264

Figura 39

Reducción en la vasodilatación luego de la administración de capsaicina

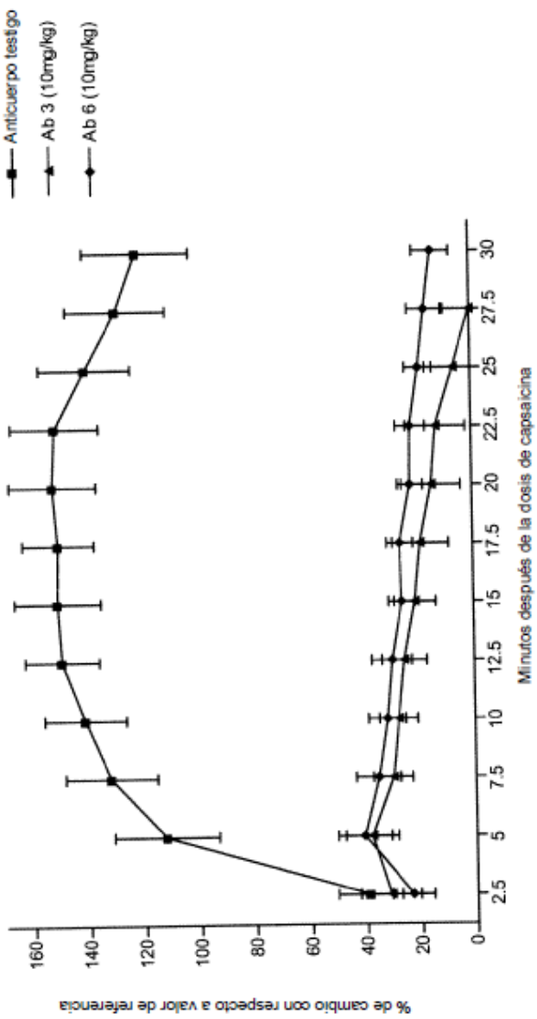


Figura 40

Reducción en la vasodilatación luego de la administración de capsaicina

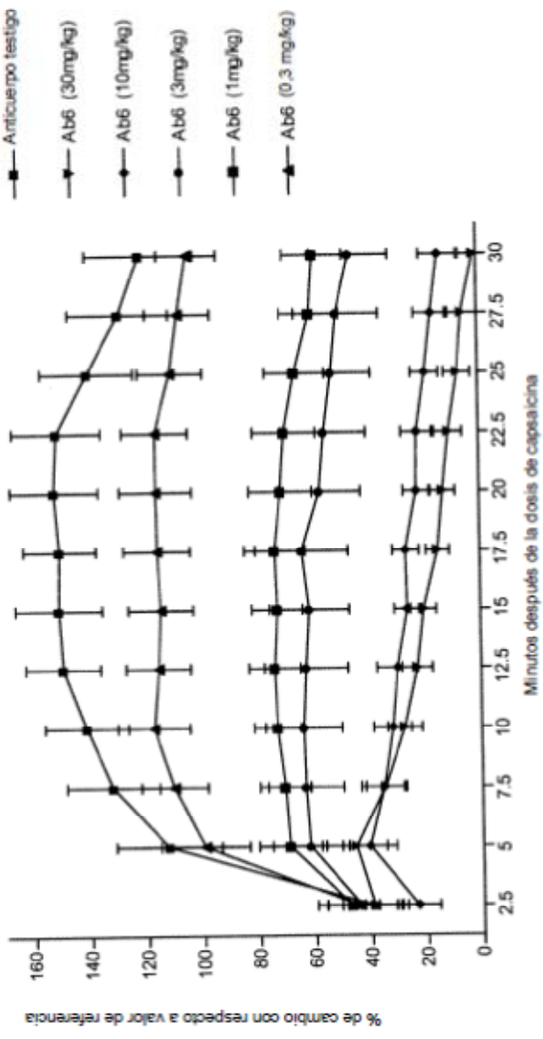
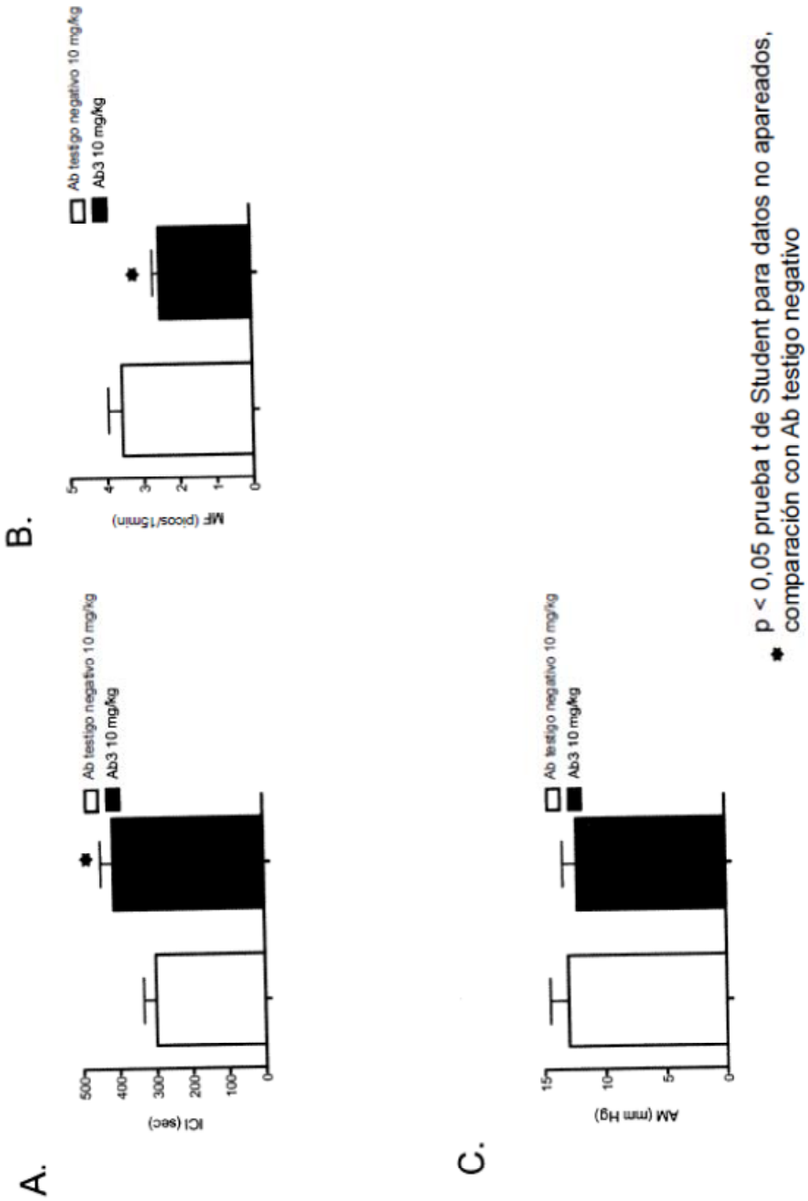


FIG. 41


A.
Ab testigo negativo 10 mg/kg
Ab3 10 mg/kg
ICI (sec)
500
400
300
200
100
0
B.
Ab testigo negativo 10 mg/kg
Ab3 10 mg/kg
MF (picos/15min)
5
4
3
2
1
0
C.
Ab testigo negativo 10 mg/kg
Ab3 10 mg/kg
AM (mm Hg)
15
10
5
0
* p < 0,05 prueba t de Student para datos no apareados, comparación con Ab testigo negativo

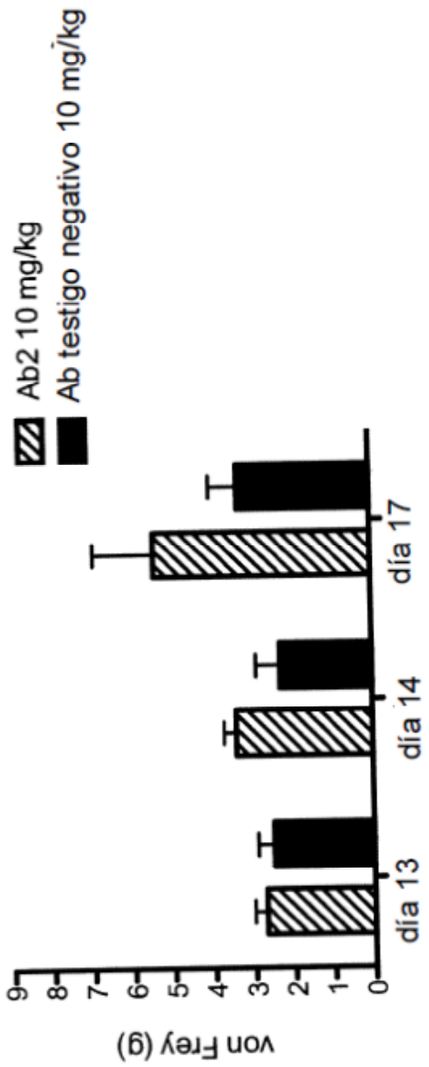

Ab2 10 mg/kg
Ab testigo negativo 10 mg/kg
von Frey (g)
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
día 13
día 14
día 17

FIG. 42

FIG. 43

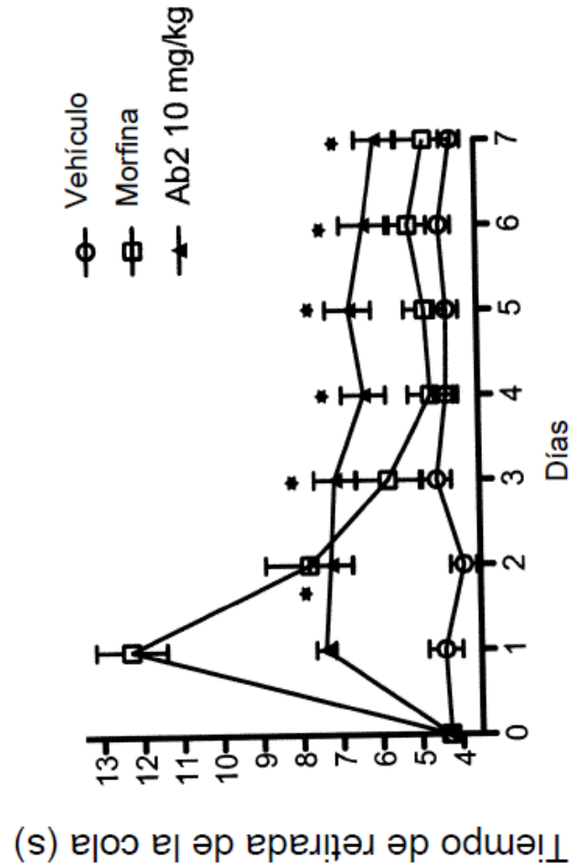
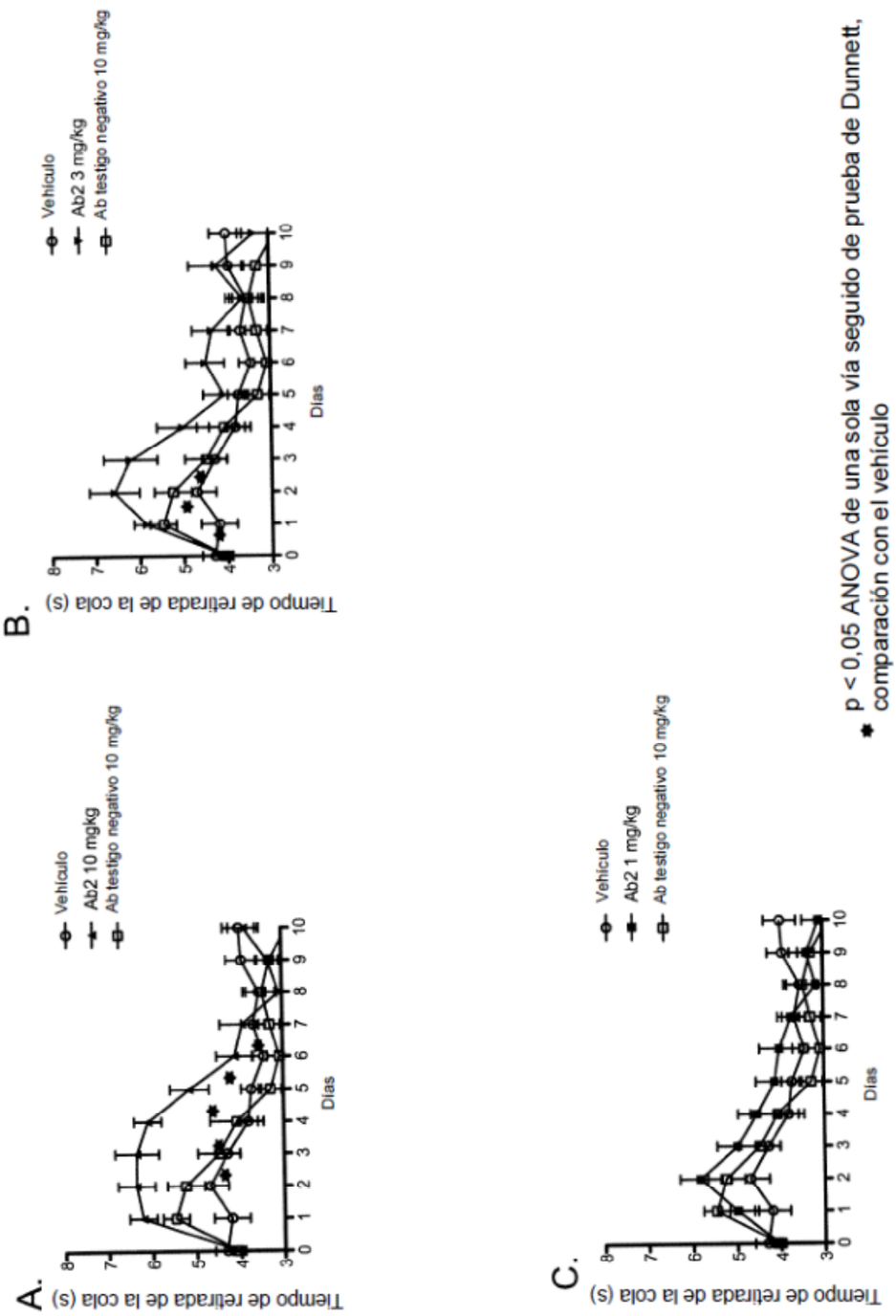

Vehículo
Morfina
Ab2 10 mg/kg
Tiempo de retirada de la cola (s)
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
0
1
2
3
4
5
6
7
Días
* p < 0,05 ANOVA de una sola vía seguido de prueba de Dunnett, comparación con el vehículo

FIG. 44


A.
Tiempo de retirada de la cola (s)
Vehículo
Ab2 10 mg/kg
Ab testigo negativo 10 mg/kg
Días
B.
Tiempo de retirada de la cola (s)
Vehículo
Ab2 3 mg/kg
Ab testigo negativo 10 mg/kg
Días
C.
Tiempo de retirada de la cola (s)
Vehículo
Ab2 1 mg/kg
Ab testigo negativo 10 mg/kg
Días
* p < 0,05 ANOVA de una sola vía seguido de prueba de Dunnett, comparación con el vehículo

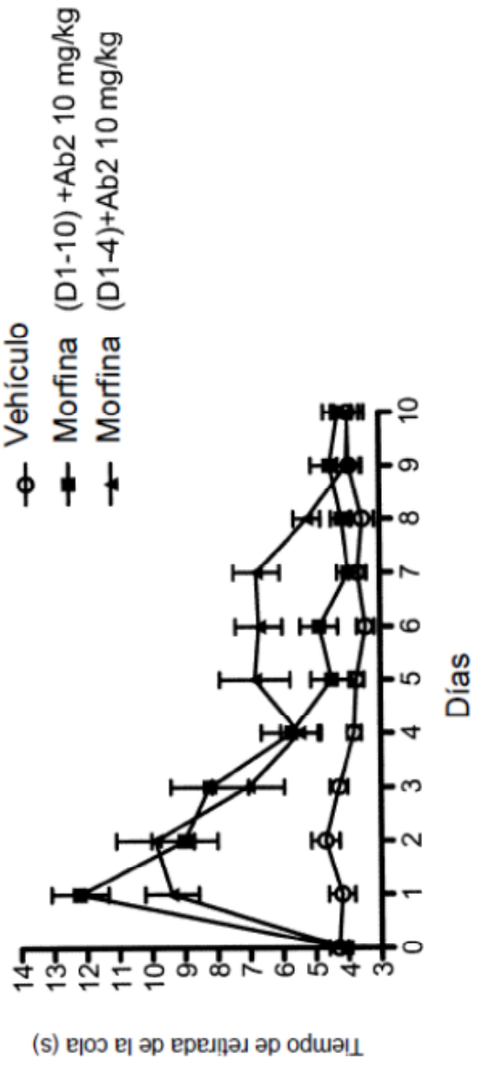
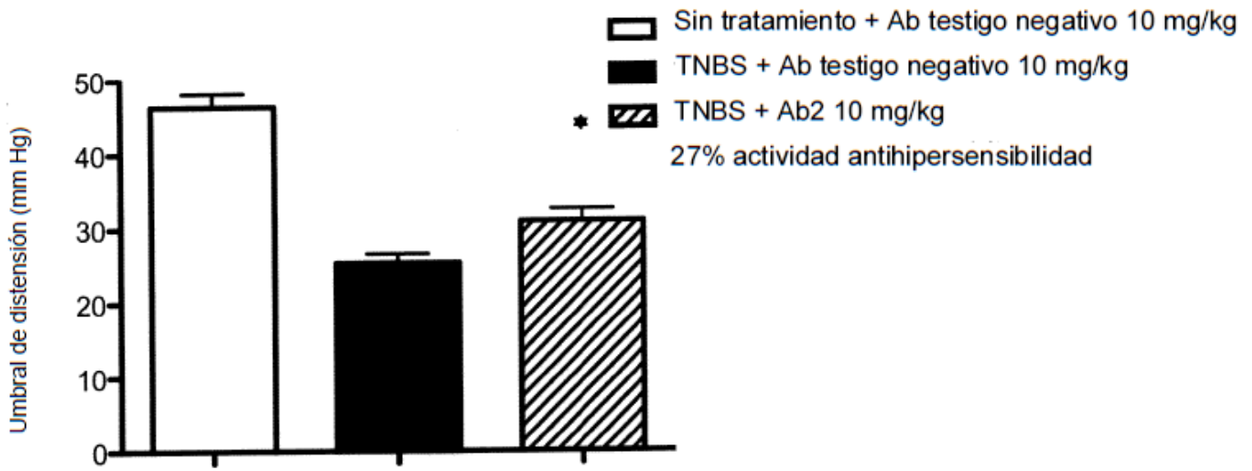

Vehículo
Morfina (D1-10) +Ab2 10 mg/kg
Morfina (D1-4)+Ab2 10 mg/kg
Tiempo de retirada de la cola (s)
Días
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

FIG. 45

FIG. 46



* p < 0,05 prueba t de Student, comparación con TNBS + grupo testigo negativo

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> KOVACEVICH, BRIAN ROBERT
GARCIA-MARTINEZ, LEON F.
OLSON, KATIE
DUTZAR, BENJAMIN H.
BILLGREN, JENS J.
LATHAM, JOHN A.
MITCHELL, DANIELLE M.
MCNEILL, PATRICIA DIANNE
JANSON, NICOLE M.
LOOMIS, MARIA-CRISTINA

<120> COMPOSICIONES ANTI-CGRP Y USO DE LAS MISMAS

<130> 67858.730302

<150> 61/488,660
<151> 2011-05-20

<160> 284

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 1

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

Arg

<210> 2
<211> 219
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 2

Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu
65 70 75 80

Cys Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 3
<211> 109
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 3
Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr Tyr
20 25 30

Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65 70 75 80

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
85 90 95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> 4
<211> 439
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 4
Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Leu Asp Leu Ser Ser Tyr Tyr
20 25 30

Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly

```
        35                  40                  45

Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
    50                  55                  60

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Ala Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65                  70                  75                  80

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
                85                  90                  95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
            100                 105                 110

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
    130                 135                 140

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
145                 150                 155                 160

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
            180                 185                 190

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
        195                 200                 205

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
    210                 215                 220

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
225                 230                 235                 240

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
                245                 250                 255

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
            260                 265                 270

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
        275                 280                 285

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
```

```
    290                 295                 300

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
305                 310                 315                 320

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
                325                 330                 335

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
            340                 345                 350

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
        355                 360                 365

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
    370                 375                 380

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
385                 390                 395                 400

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
                405                 410                 415

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
            420                 425                 430

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435
```

<210> 5
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 5
```
Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ala
1               5                   10
```

<210> 6
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 6
```
Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1               5
```

<210> 7
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 7
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Ser Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 8
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 8
Ser Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 9
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 9
Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 10
<211> 3
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 10
Gly Asp Ile
1

<210> 11
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéotido sintético

<400> 11
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 12
<211> 219
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 12
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

```
                165                 170                 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215
```

<210> 13
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 13

```
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 Leu Asp Leu Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
    50                  55                  60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
            100                 105                 110
```

<210> 14
<211> 441
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 14

```
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 Leu Asp Leu Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
    50                  55                  60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
            100                 105                 110

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
        115                 120                 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
    130                 135                 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145                 150                 155                 160

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
            180                 185                 190

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
        195                 200                 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225                 230                 235                 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
                245                 250                 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
```

```
            260                 265                 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
        275                 280                 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
    290                 295                 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305                 310                 315                 320

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
                325                 330                 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
            340                 345                 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
        355                 360                 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
    370                 375                 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385                 390                 395                 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
                405                 410                 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
            420                 425                 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440


<210> 15
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 15
Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ala
1               5                   10


<210> 16
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 16
Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
```

1 5

<210> 17
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 17
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Ser Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 18
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 18
Ser Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 19
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 19
Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 20
<211> 3
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 20
Gly Asp Ile
1

<210> 21
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 21
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 22
<211> 219
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 22
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Ser Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 23
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 23
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 Leu Asp Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 24
<211> 441
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 24

```
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 Leu Asp Leu Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
    50                  55                  60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
            100                 105                 110

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
        115                 120                 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
    130                 135                 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145                 150                 155                 160

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
            180                 185                 190

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala Arg
        195                 200                 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
```

225 230 235 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
245 250 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
260 265 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
275 280 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
290 295 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305 310 315 320

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
325 330 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
340 345 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
355 360 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
370 375 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385 390 395 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
405 410 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 25
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 25
Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asp Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 26
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 26
Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 27
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 27
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Ser Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 28
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 28
Ser Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 29
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 29
Val Ile Gly Ile Asn Asp Asn Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 30
<211> 3
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 30
Gly Asp Ile
1

<210> 31
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 31
Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

Cys Asn Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

<210> 32
<211> 219
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 32
Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val Gln
65 70 75 80

Cys Asn Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 33
<211> 109
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 33
Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr Tyr
20 25 30

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65 70 75 80

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
85 90 95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> 34
<211> 439
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 34
Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Ser Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Gly Tyr Tyr
20 25 30

Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65 70 75 80

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
85 90 95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
100 105 110

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
115 120 125

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
130 135 140

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
145 150 155 160

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
165 170 175

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
180 185 190

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu

```
        195                 200                 205

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
    210                 215                 220

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
225                 230                 235                 240

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
                245                 250                 255

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
            260                 265                 270

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
        275                 280                 285

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
    290                 295                 300

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
305                 310                 315                 320

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
                325                 330                 335

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
            340                 345                 350

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
        355                 360                 365

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
    370                 375                 380

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
385                 390                 395                 400

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
                405                 410                 415

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
            420                 425                 430

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435
```

<210> 35

<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 35
Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 36
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 36
Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 37
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 37
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr Asn Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 38
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 38
Gly Tyr Tyr Met Asn
1 5

<210> 39
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 39
Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 40
<211> 3
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 40
Gly Asp Ile
1

<210> 41
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 41
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 42
<211> 219
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 42
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 43
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 43
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 Ile Asp Leu Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 44
<211> 441
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 44
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 Ile Asp Leu Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
100 105 110

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
115 120 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
130 135 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145 150 155 160

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

```
                165                 170                 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
            180                 185                 190

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
        195                 200                 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225                 230                 235                 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
                245                 250                 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
            260                 265                 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
        275                 280                 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
    290                 295                 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305                 310                 315                 320

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
                325                 330                 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
            340                 345                 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
        355                 360                 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
    370                 375                 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385                 390                 395                 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
                405                 410                 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
```

420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 45
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 45
Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 46
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 46
Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 47
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 47
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr Asn Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 48
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 48
Gly Tyr Tyr Met Asn
1 5

<210> 49
<211> 15
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 49
Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 50
<211> 3
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 50
Gly Asp Ile

1

<210> 51
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 51
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 52
<211> 219
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 52
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu

35 40 45

Ile Tyr Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 53
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 53
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 Ile Asp Leu Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 54
<211> 441
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 54
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 Ile Asp Leu Ser Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
100 105 110

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
115 120 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

```
    130                 135                 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145                 150                 155                 160

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
            180                 185                 190

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala Arg
        195                 200                 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225                 230                 235                 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
                245                 250                 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
            260                 265                 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
        275                 280                 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
    290                 295                 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305                 310                 315                 320

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
                325                 330                 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
            340                 345                 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
        355                 360                 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
    370                 375                 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
```

385 390 395 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
405 410 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 55
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 55
Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr His Asn Thr Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 56
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 56
Asp Ala Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 57
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 57
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Thr Asn Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 58
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 58
Gly Tyr Tyr Met Asn
1 5

<210> 59
<211> 15
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 59
Ile Gly Ile Asn Gly Ala Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 60
<211> 3
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 60
Gly Asp Ile
1

<210> 61
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 61
Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Thr Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

<210> 62
<211> 219
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 62
Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser

1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Thr Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 63
<211> 110
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 63
Gln Glu Gln Leu Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys
65 70 75 80

Met Thr Arg Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
85 90 95

Gly Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 64
<211> 440
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 64
Gln Glu Gln Leu Lys Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr
1 5 10 15

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Leu Ser Asn His
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45

Gly Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys
65 70 75 80

Met Thr Arg Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg
85 90 95

Gly Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

```
            100                 105                 110

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
        115                 120                 125

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
    130                 135                 140

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
145                 150                 155                 160

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
                165                 170                 175

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
            180                 185                 190

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val
        195                 200                 205

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
    210                 215                 220

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
225                 230                 235                 240

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
                245                 250                 255

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
            260                 265                 270

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln
        275                 280                 285

Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
    290                 295                 300

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
305                 310                 315                 320

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
                325                 330                 335

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
            340                 345                 350

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
```

```
        355                 360                 365

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
    370                 375                 380

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
385                 390                 395                 400

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
                405                 410                 415

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
            420                 425                 430

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440


<210> 65
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 65
Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn Tyr Leu Ala
1               5                   10


<210> 66
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 66
Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1               5


<210> 67
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 67
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Thr Gly Asp Cys Phe Val
1               5                   10


<210> 68
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 68
Asn His Tyr Met Gln
1               5


<210> 69
```

<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 69
Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 70
<211> 3
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 70
Gly Asp Ile
1

<210> 71
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 71
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Thr Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 72
<211> 219
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 72
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Thr Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 73

<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 73
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 Ile Asp Leu Ser Asn His
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 74
<211> 441
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 74
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 Ile Asp Leu Ser Asn His
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu

```
65                  70                  75                  80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
                85                  90                  95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
            100                 105                 110

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
        115                 120                 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
    130                 135                 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145                 150                 155                 160

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
            180                 185                 190

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
        195                 200                 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225                 230                 235                 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
                245                 250                 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
            260                 265                 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
        275                 280                 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
    290                 295                 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305                 310                 315                 320

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
```

```
                325                 330                 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
            340                 345                 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
        355                 360                 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
    370                 375                 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385                 390                 395                 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
                405                 410                 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
            420                 425                 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440
```

<210> 75
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 75
Gln Ala Ser Gln Ser Val Tyr Asn Tyr Asn Tyr Leu Ala
1   5   10

<210> 76
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 76
Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1   5

<210> 77
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 77
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Thr Gly Asp Cys Phe Val
1   5   10

<210> 78
<211> 5
<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 78
Asn His Tyr Met Gln
1 5

<210> 79
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 79
Val Val Gly Ile Asn Gly Arg Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 80
<211> 3
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 80
Gly Asp Ile
1

<210> 81
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 81
Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Arg
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

<210> 82
<211> 219
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 82
Gln Val Leu Thr Gln Thr Pro Ser Pro Val Ser Ala Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Arg
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser

195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 83
<211> 109
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 83
Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr Tyr
20 25 30

Met Gln Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Arg Met
65 70 75 80

Ala Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr Arg Gly
85 90 95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> 84
<211> 439
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 84
Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Thr Pro
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr Tyr
20 25 30

Met Gln Trp Val Arg Gln Ser Pro Gly Arg Gly Leu Glu Trp Ile Gly

```
        35                  40                  45

Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
    50                  55                  60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Arg Met
65                  70                  75                  80

Ala Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Thr Arg Gly
                85                  90                  95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
            100                 105                 110

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
    130                 135                 140

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
145                 150                 155                 160

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
            180                 185                 190

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
        195                 200                 205

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
    210                 215                 220

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
225                 230                 235                 240

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
                245                 250                 255

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
            260                 265                 270

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
        275                 280                 285

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
```

290 295 300

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
305 310 315 320

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
325 330 335

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
340 345 350

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
355 360 365

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
370 375 380

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
385 390 395 400

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
405 410 415

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
420 425 430

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435

<210> 85
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 85
Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 86
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 86
Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 87
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 87
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Arg Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 88
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 88
Ser Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 89
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 89
Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 90
<211> 3
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 90
Gly Asp Ile
1

<210> 91
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 91
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 92
<211> 219
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 92
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser

165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 93
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 93
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 Ile Gly Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr
85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 94
<211> 441
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<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 Val Ser Gly Ile Gly Leu Ser Ser Tyr
            20                  25                  30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
        35                  40                  45

Gly Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
    50                  55                  60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65                  70                  75                  80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr
                85                  90                  95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
            100                 105                 110

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
        115                 120                 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
    130                 135                 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145                 150                 155                 160

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
            180                 185                 190

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
        195                 200                 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225                 230                 235                 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
                245                 250                 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
```

```
            260                 265                 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
        275                 280                 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
    290                 295                 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305                 310                 315                 320

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
                325                 330                 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
            340                 345                 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
        355                 360                 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
    370                 375                 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385                 390                 395                 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
                405                 410                 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
            420                 425                 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440


<210> 95
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 95
Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ala
1               5                   10


<210> 96
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 96
Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
```

1 5

<210> 97
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 97
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Arg Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 98
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 98
Ser Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 99
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 99
Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 100
<211> 3
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 100
Gly Asp Ile
1

<210> 101
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 101
Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Pro Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

<210> 102
<211> 219
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 102
Gln Val Leu Thr Gln Thr Ala Ser Pro Val Ser Pro Ala Val Gly Ser
1 5 10 15

Thr Val Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Ser Ser Arg Phe Lys
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Val Gln
65 70 75 80

Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe

130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 103
<211> 109
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 103
Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Gly Ser
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Val Thr Asn Tyr Tyr
20 25 30

Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65 70 75 80

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
85 90 95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105

<210> 104
<211> 439
<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 104

```
Gln Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Arg Leu Val Thr Pro Gly Gly Ser
1               5                  10                  15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Ile Asp Val Thr Asn Tyr Tyr
            20                  25                  30

Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
        35                  40                  45

Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
    50                  55                  60

Arg Phe Thr Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Asp Leu Lys Met
65                  70                  75                  80

Thr Ser Leu Thr Thr Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Gly
                85                  90                  95

Asp Ile Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
            100                 105                 110

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
        115                 120                 125

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
    130                 135                 140

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
145                 150                 155                 160

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
                165                 170                 175

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
            180                 185                 190

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg Val Glu
        195                 200                 205

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
    210                 215                 220

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
```

225 230 235 240

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
245 250 255

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
260 265 270

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr
275 280 285

Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
290 295 300

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
305 310 315 320

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
325 330 335

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
340 345 350

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
355 360 365

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
370 375 380

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
385 390 395 400

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
405 410 415

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
420 425 430

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435

<210> 105
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 105
Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 106
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 106
Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 107
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 107
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Asn Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 108
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 108
Asn Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 109
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 109
Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 110
<211> 3
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 110
Gly Asp Ile
1

<210> 111
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 111
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 112
<211> 219
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 112
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Asn Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 113
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 113
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 Ile Asp Val Thr Asn Tyr
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 114
<211> 441
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<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 Ile Asp Val Thr Asn Tyr
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
100 105 110

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
115 120 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
130 135 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145 150 155 160

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
165 170 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
180 185 190

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg

```
        195                 200                 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225                 230                 235                 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
                245                 250                 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
            260                 265                 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
        275                 280                 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
    290                 295                 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305                 310                 315                 320

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
                325                 330                 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
            340                 345                 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
        355                 360                 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
    370                 375                 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385                 390                 395                 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
                405                 410                 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
            420                 425                 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440
```

<210> 115

<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 115
Arg Ala Ser Gln Ser Val Tyr Tyr Asn Asn Tyr Leu Ala
1 5 10

<210> 116
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 116
Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1 5

<210> 117
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 117
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Asn Gly Asp Cys Phe Val
1 5 10

<210> 118
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 118
Asn Tyr Tyr Met Gln
1 5

<210> 119
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 119
Val Ile Gly Val Asn Gly Lys Arg Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 120
<211> 3
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 120
Gly Asp Ile
1

<210> 121
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 121
Ala Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Lys Ser Val Pro Val Gly
1 5 10 15

Asp Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Ser Leu Tyr Asn Asn
20 25 30

Asn Ala Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg
35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val
65 70 75 80

Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gly Tyr Arg Ser Asp
85 90 95

Ser Val Asp Gly Val Ala Phe Ala Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg

<210> 122
<211> 219
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 122
Ala Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ser Ser Lys Ser Val Pro Val Gly
1 5 10 15

Asp Thr Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Glu Ser Leu Tyr Asn Asn
20 25 30

Asn Ala Leu Ala Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Arg
35 40 45

Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe
50 55 60

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Thr Gln Phe Thr Leu Thr Ile Ser Gly Val

65 70 75 80

Gln Cys Asp Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gly Gly Tyr Arg Ser Asp
85 90 95

Ser Val Asp Gly Val Ala Phe Ala Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys
100 105 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
115 120 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
130 135 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145 150 155 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
165 170 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
180 185 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
195 200 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
210 215

<210> 123
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 123
Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Glu Gly Ser
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Ser Asn Ala
20 25 30

Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Cys Ile Tyr Asn Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Val Asn
50 55 60

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln
65 70 75 80

Leu Asn Ser Leu Thr Val Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg
85 90 95

Asp Leu Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 124
<211> 441
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 124
Gln Ser Val Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Glu Gly Ser
1 5 10 15

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Asp Phe Ser Ser Asn Ala
20 25 30

Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Gly
35 40 45

Cys Ile Tyr Asn Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Val Asn
50 55 60

Gly Arg Phe Ser Ile Ser Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln
65 70 75 80

Leu Asn Ser Leu Thr Val Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys Ala Arg
85 90 95

Asp Leu Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
100 105 110

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
115 120 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
130 135 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145 150 155 160

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

```
                165                 170                 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
            180                 185                 190

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Arg
        195                 200                 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225                 230                 235                 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
                245                 250                 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
            260                 265                 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
        275                 280                 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
    290                 295                 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305                 310                 315                 320

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
                325                 330                 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
            340                 345                 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
        355                 360                 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
    370                 375                 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385                 390                 395                 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
                405                 410                 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
```

420 425 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
435 440

<210> 125
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 125
Gln Ala Ser Glu Ser Leu Tyr Asn Asn Asn Ala Leu Ala
1 5 10

<210> 126
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 126
Asp Ala Ser Lys Leu Ala Ser
1 5

<210> 127
<211> 12
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 127
Gly Gly Tyr Arg Ser Asp Ser Val Asp Gly Val Ala
1 5 10

<210> 128
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 128
Ser Asn Ala Met Trp
1 5

<210> 129
<211> 17
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 129
Cys Ile Tyr Asn Gly Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Val Asn
1 5 10 15

Gly

<210> 130
<211> 4
<212> PRT

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 130
Asp Leu Asp Leu
1

<210> 131
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 131
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn
20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
35 40 45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65 70 75 80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
85 90 95

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

Arg

<210> 132
<211> 219
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 132
Gln Val Leu Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Asn Cys Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn

```
            20                  25                  30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Val Pro Lys Gln Leu
        35                  40                  45

Ile Tyr Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
    50                  55                  60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
65                  70                  75                  80

Pro Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser
                85                  90                  95

Arg Gly Asp Cys Phe Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
            100                 105                 110

Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu
        115                 120                 125

Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe
    130                 135                 140

Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln
145                 150                 155                 160

Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser
                165                 170                 175

Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu
            180                 185                 190

Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser
        195                 200                 205

Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
    210                 215


<210> 133
<211> 111
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido
      sintético

<400> 133
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 Ile Gly Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr
85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
100 105 110

<210> 134
<211> 441
<212> PRT
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 134
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 Ile Gly Leu Ser Ser Tyr
20 25 30

Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Gly Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Thr Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Thr
85 90 95

Arg Gly Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
100 105 110

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

```
        115                 120                 125

Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
    130                 135                 140

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
145                 150                 155                 160

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
                165                 170                 175

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
            180                 185                 190

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Ala Arg
        195                 200                 205

Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
    210                 215                 220

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
225                 230                 235                 240

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
                245                 250                 255

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
            260                 265                 270

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu
        275                 280                 285

Gln Tyr Ala Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
    290                 295                 300

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
305                 310                 315                 320

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
                325                 330                 335

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
            340                 345                 350

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
        355                 360                 365

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
```

```
    370                 375                 380

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
385                 390                 395                 400

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
                405                 410                 415

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
            420                 425                 430

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
        435                 440
```

<210> 135
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 135
Gln Ala Ser Gln Asn Val Tyr Asn Asn Asn Tyr Leu Ala
1   5   10

<210> 136
<211> 7
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 136
Ser Thr Ser Thr Leu Ala Ser
1   5

<210> 137
<211> 13
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 137
Leu Gly Ser Tyr Asp Cys Ser Arg Gly Asp Cys Phe Val
1   5   10

<210> 138
<211> 5
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 138
Ser Tyr Tyr Met Gln
1   5

<210> 139
<211> 16
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 139
Val Ile Gly Ser Asp Gly Lys Thr Tyr Tyr Ala Thr Trp Ala Lys Gly
1 5 10 15

<210> 140
<211> 3
<212> PRT
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 140
Gly Asp Ile
1

<210> 141
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 141
caagtgctga cccagactgc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa
120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca
180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacctggag
240

tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt
339

<210> 142
<211> 660
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 142
caagtgctga cccagactgc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa
120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca
180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacctggag
240

tgtgccgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggctgc accatctgtc
360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg
420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa
480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc
540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa
600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag
660

<210> 143
<211> 327
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido
sintético

<400> 143
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc
60

tgcacagtct ctggactcga cctcagtagc tactacatgc aatgggtccg ccaggctcca
120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg ataacacata ctacgcgagc
180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaga gcctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg
240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc
300

ccaggcaccc tcgtcaccgt ctcgagc
327

<210> 144
<211> 1320
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido
sintético

<400> 144

cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc
60

tgcacagtct ctggactcga cctcagtagc tactacatgc aatgggtccg ccaggctcca
120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg ataacacata ctacgcgagc
180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaga gcctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg
240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc
300

ccaggcaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg
360

gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac
420

tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac
480

accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg
540

ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac
600

accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg
660

tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag
720

gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac
780

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag
840

acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc
900

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc
960

ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg
1020

tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg
1080

gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag
1140

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc
1200

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg
1260

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga
1320

<210> 145
<211> 39
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 145
caggccagtc agagtgttta tgataacaac tacctagcc
39

<210> 146
<211> 21
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 146
tctacatcca ctctggcatc t
21

<210> 147
<211> 39
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 147
ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgttttgtt
39

<210> 148
<211> 15
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 148
agctactaca tgcaa
15

<210> 149
<211> 48
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 149
gtcattggta ttaatgataa cacatactac gcgagctggg cgaaaggc
48

<210> 150
<211> 9
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 150
ggggacatc
9

<210> 151
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 151
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa
120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca
180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag
240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt
339

<210> 152
<211> 660
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 152
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa
120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca
180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag
240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc
360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg
420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa
480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc
540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa
600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag
660

<210> 153
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido
sintético

<400> 153
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc
60

tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgcg
180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt
240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc
300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc
333

<210> 154
<211> 1326
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido
sintético

<400> 154
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc
60

tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgcg
180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt
240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc
300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc
360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc
420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc
480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg
540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc
600

agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc
660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa
720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg
780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat
840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc
900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa
960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca
1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc
1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag
1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc
1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc
1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt
1320

aaatga
1326

<210> 155
<211> 39
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 155
caggccagtc agagtgttta tgataacaac tacctagcc
39

<210> 156
<211> 21
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 156
tctacatcca ctctggcatc t
21

<210> 157
<211> 39
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 157
ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgttttgtt
39

<210> 158
<211> 15
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 158
agctactaca tgcaa
15

<210> 159
<211> 48
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 159
gtcattggta tcaatgataa cacatactac gcgagctggg cgaaaggc
48

<210> 160
<211> 9
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 160
ggggacatc
9

<210> 161
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido
sintético

<400> 161
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa
120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca
180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag
240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt
339

<210> 162
<211> 660
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido
sintético

<400> 162
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatgat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa
120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca
180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag
240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtcta ggcagttatg attgtagtag tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc
360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg
420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa
480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc
540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa
600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag
660

<210> 163
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 163
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc
60

tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgcg
180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt
240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc
300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc
333

<210> 164
<211> 1326
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 164
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc
60

tcctgtgcag tctctggact cgacctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatca atgataacac atactacgcg
180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt
240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc
300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc
360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc
420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc
480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg
540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc
600

agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc
660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa
720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg
780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat
840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc
900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa
960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca
1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc
1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag
1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc
1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc
1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt
1320

aaatga
1326

<210> 165
<211> 39
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 165
caggccagtc agagtgttta tgataacaac tacctagcc
39

<210> 166
<211> 21
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 166
tctacatcca ctctggcatc t
21

<210> 167
<211> 39
<212> ADN

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 167
ctaggcagtt atgattgtag tagtggtgat tgttttgtt
39

<210> 168
<211> 15
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 168
agctactaca tgcaa
15

<210> 169
<211> 48
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 169
gtcattggta tcaatgataa cacatactac gcgagctggg cgaaaggc
48

<210> 170
<211> 9
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 170
ggggacatc
9

<210> 171
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 171
caagtgctga cccagactcc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa
120

ccagggcagc ctcccaaaca actgatctat gatgcatcca ctctggcgtc tggggtccca
180

tcgcggttca gcggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cggcgtgcag
240

tgtaacgatg ctgccgctta ctactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt
339

<210> 172
<211> 660
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 172
caagtgctga cccagactcc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaaaca actgatctat gatgcatcca ctctggcgtc tggggtccca 180

tcgcggttca gcggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cggcgtgcag 240

tgtaacgatg ctgccgctta ctactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 173
<211> 327
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 173
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgttccgtct ctggcatcga cctcagtggc tactacatga actgggtccg ccaggctcca 120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg gtgccacata ctacgcgagc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg
240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc
300

ccgggcaccc tcgtcaccgt ctcgagc
327

<210> 174
<211> 1320
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido
sintético

<400> 174
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc
60

tgttccgtct ctggcatcga cctcagtggc tactacatga actgggtccg ccaggctcca
120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtattaatg gtgccacata ctacgcgagc
180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg
240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagagggga catctggggc
300

ccgggcaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg
360

gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac
420

tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac
480

accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg
540

ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac
600

accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg
660

tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag
720

gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac
780

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag
840

acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc
900

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc
960

ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg
1020

tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg
1080

gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag
1140

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc
1200

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg
1260

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga
1320

<210> 175
<211> 39
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 175
caggccagtc agagtgttta tcataacacc tacctggcc
39

<210> 176
<211> 21
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 176
gatgcatcca ctctggcgtc t
21

<210> 177
<211> 39
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 177
ctgggcagtt atgattgtac taatggtgat tgttttgtt
39

<210> 178
<211> 15
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 178
ggctactaca tgaac
15

<210> 179
<211> 48
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 179
gtcattggta ttaatggtgc cacatactac gcgagctggg cgaaaggc
48

<210> 180
<211> 9
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 180
ggggacatc
9

<210> 181
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 181
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa
120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tggggtccca
180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag
240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt
339

<210> 182
<211> 660
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 182
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa
120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tggggtccca
180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag
240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc
360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg
420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa
480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc
540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa
600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag
660

<210> 183
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido
sintético

<400> 183
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc
60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg
180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt
240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc
300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc
333

<210> 184
<211> 1326
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 184
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct 120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg 180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt 240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc 300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc 360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc 420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc 480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg 540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc 600

agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc 660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa 720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg 780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat 840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc 900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa 960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca 1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc 1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag 1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc
1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc
1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt
1320

aaatga
1326

<210> 185
<211> 39
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 185
caggccagtc agagtgttta tcataacacc tacctggcc
39

<210> 186
<211> 21
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 186
gatgcatcca ctctggcatc t
21

<210> 187
<211> 39
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 187
ctgggcagtt atgattgtac taatggtgat tgttttgtt
39

<210> 188
<211> 15
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 188
ggctactaca tgaac
15

<210> 189
<211> 48
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 189
gtcattggta ttaatggtgc cacatactac gcgagctggg cgaaaggc
48

<210> 190

<211> 9
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 190
ggggacatc
9

<210> 191
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 191
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa
120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tggggtccca
180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag
240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt
339

<210> 192
<211> 660
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 192
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagag tgtttatcat aacacctacc tggcctggta tcagcagaaa
120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat gatgcatcca ctctggcatc tggggtccca
180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag
240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtactaa tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc
360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg
420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa
480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc
540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa
600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag
660

<210> 193
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido
sintético

<400> 193
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc
60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg
180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt
240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc
300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc
333

<210> 194
<211> 1326
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido
sintético

<400> 194
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggGtc cctgagactc
60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt ggctactaca tgaactgggt ccgtcaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtatta atggtgccac atactacgcg
180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt
240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc
300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc
360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc
420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc
480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg
540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc
600

agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc
660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa
720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg
780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat
840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc
900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa
960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca
1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc
1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag
1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc
1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc
1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt
1320

aaatga
1326

<210> 195
<211> 39
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 195
caggccagtc agagtgttta tcataacacc tacctggcc
39

<210> 196
<211> 21
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 196
gatgcatcca ctctggcatc t
21

<210> 197
<211> 39
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 197
ctgggcagtt atgattgtac taatggtgat tgttttgtt
39

<210> 198
<211> 15
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 198
ggctactaca tgaac
15

<210> 199
<211> 48
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 199
gtcattggta ttaatggtgc cacatactac gcgagctggg cgaaaggc
48

<210> 200
<211> 9
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 200
ggggacatc
9

<210> 201
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 201
caagtgctga cccagactgc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagag tgtttataat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa
120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca
180

tcgcgattca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag
240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg actgtagtac tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt
339

<210> 202
<211> 660
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 202
caagtgctga cccagactgc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagag tgtttataat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa
120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca
180

tcgcgattca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag
240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg actgtagtac tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggctgc accatctgtc
360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg
420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa
480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc
540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa
600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag
660

<210> 203
<211> 330
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido
sintético

<400> 203
caggagcagc tgaaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctgggacatc cctgacactc
60

acctgcaccg tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgccaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg gatcggagtc gttggtatta atggtcgcac atactacgcg
180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agaacctcgt cgaccacggt ggatctgaaa
240

atgaccaggc tgacaaccga ggacacggcc acctatttct gtgccagagg ggacatctgg
300

ggcccaggca ccctggtcac cgtctcgagc
330

<210> 204
<211> 1323
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido
sintético

<400> 204
caggagcagc tgaaggagtc cgggggtcgc ctggtcacgc ctgggacatc cctgacactc
60

acctgcaccg tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgccaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg gatcggagtc gttggtatta atggtcgcac atactacgcg
180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agaacctcgt cgaccacggt ggatctgaaa
240

atgaccaggc tgacaaccga ggacacggcc acctatttct gtgccagagg ggacatctgg
300

ggcccaggca ccctggtcac cgtctcgagc gcctccacca agggcccatc ggtcttcccc
360

ctggcaccct cctccaagag cacctctggg ggcacagcgg ccctgggctg cctggtcaag
420

gactacttcc ccgaaccggt gacggtgtcg tggaactcag gcgccctgac cagcggcgtg
480

cacaccttcc cggctgtcct acagtcctca ggactctact ccctcagcag cgtggtgacc
540

gtgccctcca gcagcttggg cacccagacc tacatctgca acgtgaatca caagcccagc
600

aacaccaagg tggacaagag agttgagccc aaatcttgtg acaaaactca cacatgccca
660

ccgtgcccag cacctgaact cctgggggga ccgtcagtct tcctcttccc cccaaaaccc
720

aaggacaccc tcatgatctc ccggacccct gaggtcacat gcgtggtggt ggacgtgagc
780

cacgaagacc ctgaggtcaa gttcaactgg tacgtggacg gcgtggaggt gcataatgcc
840

aagacaaagc cgcgggagga gcagtacgcc agcacgtacc gtgtggtcag cgtcctcacc
900

gtcctgcacc aggactggct gaatggcaag gagtacaagt gcaaggtctc caacaaagcc
960

ctcccagccc ccatcgagaa aaccatctcc aaagccaaag ggcagccccg agaaccacag
1020

gtgtacaccc tgcccccatc ccgggaggag atgaccaaga accaggtcag cctgacctgc
1080

ctggtcaaag gcttctatcc cagcgacatc gccgtggagt gggagagcaa tgggcagccg
1140

gagaacaact acaagaccac gcctcccgtg ctggactccg acggctcctt cttcctctac
1200

agcaagctca ccgtggacaa gagcaggtgg cagcagggga acgtcttctc atgctccgtg
1260

atgcatgagg ctctgcacaa ccactacacg cagaagagcc tctccctgtc tccgggtaaa
1320

tga
1323

<210> 205
<211> 39
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 205
caggccagtc agagtgttta taattacaac taccttgcc
39

<210> 206
<211> 21
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 206
tctacatcca ctctggcatc t
21

<210> 207
<211> 39
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 207
ctaggcagtt atgactgtag tactggtgat tgttttgtt
39

<210> 208
<211> 15
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 208
aaccactaca tgcaa
15

<210> 209
<211> 48
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 209
gtcgttggta ttaatggtcg cacatactac gcgagctggg cgaaaggc
48

<210> 210
<211> 9
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 210
ggggacatc
9

<210> 211
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido
sintético

<400> 211
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagag tgtttacaat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa
120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca
180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag
240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtac tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt
339

<210> 212
<211> 660
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido
sintético

<400> 212
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagag tgtttacaat tacaactacc ttgcctggta tcagcagaaa
120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca
180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag
240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtac tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc
360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg
420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa
480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc
540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa
600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag
660

<210> 213
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido
sintético

<400> 213
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc
60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgtcaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc gttggtatca atggtcgcac atactacgcg
180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt
240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc
300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc
333

<210> 214
<211> 1326
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido
sintético

<400> 214
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc
60

tcctgtgcag tctctggaat cgacctcagt aaccactaca tgcaatgggt ccgtcaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc gttggtatca atggtcgcac atactacgcg
180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt
240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgctag aggggacatc
300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc
360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc
420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc
480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg
540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc
600

agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc
660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa
720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg
780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat
840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc
900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa
960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca
1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc
1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag
1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc
1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc
1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt
1320

aaatga
1326

<210> 215
<211> 39
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 215
caggccagtc agagtgttta caattacaac taccttgcc
39

<210> 216
<211> 21
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 216
tctacatcca ctctggcatc t
21

<210> 217
<211> 39
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 217

ctgggcagtt atgattgtag tactggtgat tgttttgtt
39

<210> 218
<211> 15
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 218
aaccactaca tgcaa
15

<210> 219
<211> 48
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 219
gtcgttggta tcaatggtcg cacatactac gcgagctggg cgaaaggc
48

<210> 220
<211> 9
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 220
ggggacatc
9

<210> 221
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 221
caagtgctga cccagactcc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttataat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa
120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacgtcca ctctggcatc tggggtctca
180

tcgcgattca gaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag
240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt
339

<210> 222

<211> 660
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 222
caagtgctga cccagactcc atcccccgtg tctgcagctg tgggaagcac agtcaccatc 60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttataat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa 120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacgtcca ctctggcatc tggggtctca 180

tcgcgattca gaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag 240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt 300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggctgc accatctgtc 360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg 420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa 480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc 540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa 600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag 660

<210> 223
<211> 327
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 223
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc 60

tgcacagtct ctggaatcgg cctcagtagc tactacatgc agtgggtccg ccagtctcca 120

gggaggggggc tggaatggat cggagtcatt ggtagtgatg gtaagacata ctacgcgacc 180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaag acctcgtcga ccacggtgga tctgagaatg 240

gccagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgta ccagagggga catctggggc
300

ccggggaccc tcgtcaccgt ctcgagc
327

<210> 224
<211> 1320
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido
sintético

<400> 224
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg ggacacccct gacactcacc
60

tgcacagtct ctggaatcgg cctcagtagc tactacatgc agtgggtccg ccagtctcca
120

gggaggggggc tggaatggat cggagtcatt ggtagtgatg gtaagacata ctacgcgacc
180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaag acctcgtcga ccacggtgga tctgagaatg
240

gccagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgta ccagagggga catctggggc
300

ccggggaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg
360

gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac
420

tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac
480

accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg
540

ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac
600

accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg
660

tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag
720

gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac
780

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag
840

acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc
900

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc
960

ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg
1020

tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg
1080

gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag
1140

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc
1200

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg
1260

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga
1320

<210> 225
<211> 39
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 225
caggccagtc agaatgttta taataacaac tacctagcc
39

<210> 226
<211> 21
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 226
tctacgtcca ctctggcatc t
21

<210> 227
<211> 39
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 227
ctaggcagtt atgattgtag tcgtggtgat tgttttgtt
39

<210> 228
<211> 15
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 228
agctactaca tgcag
15

<210> 229
<211> 48

<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 229
gtcattggta gtgatggtaa gacatactac gcgacctggg cgaaaggc
48

<210> 230
<211> 9
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 230
ggggacatc
9

<210> 231
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 231
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa
120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca
180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag
240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt
339

<210> 232
<211> 660
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 232
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa
120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca
180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag
240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc
360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg
420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa
480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc
540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa
600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag
660

<210> 233
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido
sintético

<400> 233
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc
60

tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagtg atggtaagac atactacgcg
180

acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt
240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc
300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc
333

<210> 234
<211> 1326
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido

sintético

<400> 234
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc
60

tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagtg atggtaagac atactacgcg
180

acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt
240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc
300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc
360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc
420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc
480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg
540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc
600

agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc
660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa
720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg
780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat
840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc
900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa
960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca
1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc
1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag
1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc
1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc
1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt
1320

aaatga
1326

<210> 235
<211> 39
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 235
caggccagtc agaatgttta caataacaac tacctagcc
39

<210> 236
<211> 21
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 236
tctacatcca ctctggcatc t
21

<210> 237
<211> 39
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 237
ctgggcagtt atgattgtag tcgtggtgat tgttttgtt
39

<210> 238
<211> 15
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 238
agctactaca tgcaa
15

<210> 239
<211> 48
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 239
gtcattggta gtgatggtaa gacatactac gcgacctggg cgaaaggc
48

<210> 240
<211> 9
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 240
ggggacatc
9

<210> 241
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido
sintético

<400> 241
caggtgctga cccagactgc atcccccgtg tctccagctg tgggaagcac agtcaccatc
60

aattgccggg ccagtcagag tgtttattat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa
120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca
180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag
240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtaa tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt
339

<210> 242
<211> 660
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido
sintético

<400> 242
caggtgctga cccagactgc atcccccgtg tctccagctg tgggaagcac agtcaccatc
60

aattgccggg ccagtcagag tgtttattat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa
120

ccagggcagc ctcccaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtctca
180

tcgcggttca aaggcagtgg atctgggaca cagttcactc tcaccatcag cgacgtgcag
240

tgtgacgatg ctgccactta ctactgtcta ggcagttatg attgtagtaa tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggctgc accatctgtc
360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg
420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa
480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc
540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa
600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag
660

<210> 243
<211> 327
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido
sintético

<400> 243
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg gaggatccct gacactcacc
60

tgcacagtct ctggaatcga cgtcactaac tactatatgc aatgggtccg ccaggctcca
120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtgtgaatg gtaagagata ctacgcgagc
180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg
240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagaggcga catctggggc
300

ccggggaccc tcgtcaccgt ctcgagc
327

<210> 244
<211> 1320
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido
sintético

<400> 244
cagtcgctgg aggagtccgg gggtcgcctg gtcacgcctg gaggatccct gacactcacc
60

tgcacagtct ctggaatcga cgtcactaac tactatatgc aatgggtccg ccaggctcca
120

gggaaggggc tggaatggat cggagtcatt ggtgtgaatg gtaagagata ctacgcgagc
180

tgggcgaaag gccgattcac catctccaaa acctcgtcga ccacggtgga tctgaaaatg
240

accagtctga caaccgagga cacggccacc tatttctgtg ccagaggcga catctggggc
300

ccggggaccc tcgtcaccgt ctcgagcgcc tccaccaagg gcccatcggt cttccccctg
360

gcaccctcct ccaagagcac ctctgggggc acagcggccc tgggctgcct ggtcaaggac
420

tacttccccg aaccggtgac ggtgtcgtgg aactcaggcg ccctgaccag cggcgtgcac
480

accttcccgg ctgtcctaca gtcctcagga ctctactccc tcagcagcgt ggtgaccgtg
540

ccctccagca gcttgggcac ccagacctac atctgcaacg tgaatcacaa gcccagcaac
600

accaaggtgg acaagagagt tgagcccaaa tcttgtgaca aaactcacac atgcccaccg
660

tgcccagcac ctgaactcct gggggggaccg tcagtcttcc tcttcccccc aaaacccaag
720

gacaccctca tgatctcccg gacccctgag gtcacatgcg tggtggtgga cgtgagccac
780

gaagaccctg aggtcaagtt caactggtac gtggacggcg tggaggtgca taatgccaag
840

acaaagccgc gggaggagca gtacgccagc acgtaccgtg tggtcagcgt cctcaccgtc
900

ctgcaccagg actggctgaa tggcaaggag tacaagtgca aggtctccaa caaagccctc
960

ccagccccca tcgagaaaac catctccaaa gccaaagggc agccccgaga accacaggtg
1020

tacaccctgc ccccatcccg ggaggagatg accaagaacc aggtcagcct gacctgcctg
1080

gtcaaaggct tctatcccag cgacatcgcc gtggagtggg agagcaatgg gcagccggag
1140

aacaactaca agaccacgcc tcccgtgctg gactccgacg gctccttctt cctctacagc
1200

aagctcaccg tggacaagag caggtggcag caggggaacg tcttctcatg ctccgtgatg
1260

catgaggctc tgcacaacca ctacacgcag aagagcctct ccctgtctcc gggtaaatga
1320

<210> 245
<211> 39
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 245

cgggccagtc agagtgttta ttataacaac tacctagcc
39

<210> 246
<211> 21
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 246
tctacatcca ctctggcatc t
21

<210> 247
<211> 39
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 247
ctaggcagtt atgattgtag taatggtgat tgttttgtt
39

<210> 248
<211> 15
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 248
aactactata tgcaa
15

<210> 249
<211> 48
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 249
gtcattggtg tgaatggtaa gagatactac gcgagctggg cgaaaggc
48

<210> 250
<211> 9
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 250
ggcgacatc
9

<210> 251
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 251

caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc
60

aattgccggg ccagtcagag tgtttactat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa
120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca
180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag
240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtaa tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt
339

<210> 252
<211> 660
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido
sintético

<400> 252
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc
60

aattgccggg ccagtcagag tgtttactat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa
120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca
180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag
240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtaa tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc
360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg
420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa
480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc
540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa
600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag
660

<210> 253

<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 253
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc
60

tcctgtgcag tctctggaat cgacgtcact aactactaca tgcaatgggt ccgtcaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtgtga atggtaagag atactacgcg
180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt
240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgccag aggggacatc
300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc
333

<210> 254
<211> 1326
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 254
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc
60

tcctgtgcag tctctggaat cgacgtcact aactactaca tgcaatgggt ccgtcaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtgtga atggtaagag atactacgcg
180

agctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt
240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtgccag aggggacatc
300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc
360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc
420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc
480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg
540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc
600

agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc
660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt ccccccaaaa
720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg
780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat
840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc
900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa
960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca
1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc
1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag
1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc
1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc
1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt
1320

aaatga
1326

<210> 255
<211> 39
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 255
cgggccagtc agagtgttta ctataacaac tacctagcc
39

<210> 256
<211> 21
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 256
tctacatcca ctctggcatc t
21

<210> 257
<211> 39
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 257
ctgggcagtt atgattgtag taatggtgat tgttttgtt
39

<210> 258
<211> 15
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 258
aactactaca tgcaa
15

<210> 259
<211> 48
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 259
gtcattggtg tgaatggtaa gagatactac gcgagctggg cgaaaggc
48

<210> 260
<211> 9
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 260
ggggacatc
9

<210> 261
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido
sintético

<400> 261
gccatcgtga tgacccagac tccatcttcc aagtctgtcc ctgtgggaga cacagtcacc
60

atcaattgcc aggccagtga gagtctttat aataacaacg ccttggcctg gtttcagcag
120

aaaccagggc agcctcccaa gcgcctgatc tatgatgcat ccaaactggc atctggggtc
180

ccatcgcggt tcagtggcgg tgggtctggg acacagttca ctctcaccat cagtggcgtg
240

cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt ggaggctaca gaagtgatag tgttgatggt
300

gttgctttcg ccggagggac cgaggtggtg gtcaaacgt
339

<210> 262
<211> 660
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 262
gccatcgtga tgacccagac tccatcttcc aagtctgtcc ctgtgggaga cacagtcacc
60

atcaattgcc aggccagtga gagtctttat aataacaacg ccttggcctg gtttcagcag
120

aaaccagggc agcctcccaa gcgcctgatc tatgatgcat ccaaactggc atctggggtc
180

ccatcgcggt tcagtggcgg tgggtctggg acacagttca ctctcaccat cagtggcgtg
240

cagtgtgacg atgctgccac ttactactgt ggaggctaca gaagtgatag tgttgatggt
300

gttgctttcg ccggagggac cgaggtggtg gtcaaacgta cggtggctgc accatctgtc
360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg
420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa
480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc
540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa
600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag
660

<210> 263
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 263
cagtcggtgg aggagtccgg gggaggcctg gtccagcctg agggatccct gacactcacc
60

tgcacagcct ctggattcga cttcagtagc aatgcaatgt ggtgggtccg ccaggctcca
120

gggaaggggc tggagtggat cggatgcatt tacaatggtg atggcagcac atactacgcg
180

agctgggtga atggccgatt ctccatctcc aaaacctcgt cgaccacggt gactctgcaa
240

ctgaatagtc tgacagtcgc ggacacggcc acgtattatt gtgcgagaga tcttgacttg
300

tggggcccgg gcaccctcgt caccgtctcg agc
333

<210> 264
<211> 1326
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido
sintético

<400> 264
cagtcggtgg aggagtccgg gggaggcctg gtccagcctg agggatccct gacactcacc
60

tgcacagcct ctggattcga cttcagtagc aatgcaatgt ggtgggtccg ccaggctcca
120

gggaaggggc tggagtggat cggatgcatt tacaatggtg atggcagcac atactacgcg
180

agctgggtga atggccgatt ctccatctcc aaaacctcgt cgaccacggt gactctgcaa
240

ctgaatagtc tgacagtcgc ggacacggcc acgtattatt gtgcgagaga tcttgacttg
300

tggggcccgg gcaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc
360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc
420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc
480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg
540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc
600

agcaacacca aggtggacaa gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc
660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa
720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg
780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat
840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc
900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa
960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca
1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc
1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag
1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc
1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc
1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt
1320

aaatga
1326

<210> 265
<211> 39
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 265
caggccagtg agagtcttta taataacaac gccttggcc
39

<210> 266
<211> 21
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 266
gatgcatcca aactggcatc t
21

<210> 267
<211> 36
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 267
ggaggctaca gaagtgatag tgttgatggt gttgct
36

<210> 268
<211> 15
<212> ADN

<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 268
agcaatgcaa tgtgg
15

<210> 269
<211> 51
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 269
tgcatttaca atggtgatgg cagcacatac tacgcgagct gggtgaatgg c
51

<210> 270
<211> 12
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 270
gatcttgact tg
12

<210> 271
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 271
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa
120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca
180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag
240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgt
339

<210> 272
<211> 660
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 272
caagtgctga cccagtctcc atcctccctg tctgcatctg taggagacag agtcaccatc
60

aattgccagg ccagtcagaa tgtttacaat aacaactacc tagcctggta tcagcagaaa
120

ccagggaaag ttcctaagca actgatctat tctacatcca ctctggcatc tggggtccca
180

tctcgtttca gtggcagtgg atctgggaca gatttcactc tcaccatcag cagcctgcag
240

cctgaagatg ttgcaactta ttactgtctg ggcagttatg attgtagtcg tggtgattgt
300

tttgttttcg gcggaggaac caaggtggaa atcaaacgta cggtggctgc accatctgtc
360

ttcatcttcc cgccatctga tgagcagttg aaatctggaa ctgcctctgt tgtgtgcctg
420

ctgaataact tctatcccag agaggccaaa gtacagtgga aggtggataa cgccctccaa
480

tcgggtaact cccaggagag tgtcacagag caggacagca aggacagcac ctacagcctc
540

agcagcaccc tgacgctgag caaagcagac tacgagaaac acaaagtcta cgcctgcgaa
600

gtcacccatc agggcctgag ctcgcccgtc acaaagagct tcaacagggg agagtgttag
660

<210> 273
<211> 333
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido
sintético

<400> 273
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggtc cctgagactc
60

tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagtg atggtaagac atactacgcg
180

acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt
240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc
300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agc
333

<210> 274
<211> 1326
<212> ADN
<213> Secuencia artificial

<220>
<223> Descripción de secuencia artificial: polinucleótido sintético

<400> 274
gaggtgcagc ttgtggagtc tgggggaggc ttggtccagc ctgggggggtc cctgagactc
60

tcctgtgcag tctctggaat cggcctcagt agctactaca tgcaatgggt ccgtcaggct
120

ccagggaagg ggctggagtg ggtcggagtc attggtagtg atggtaagac atactacgcg
180

acctgggcga aaggccgatt caccatctcc agagacaatt ccaagaccac ggtgtatctt
240

caaatgaaca gcctgagagc tgaggacact gctgtgtatt tctgtaccag aggggacatc
300

tggggccaag ggaccctcgt caccgtctcg agcgcctcca ccaagggccc atcggtcttc
360

cccctggcac cctcctccaa gagcacctct gggggcacag cggccctggg ctgcctggtc
420

aaggactact tccccgaacc ggtgacggtg tcgtggaact caggcgccct gaccagcggc
480

gtgcacacct tcccggctgt cctacagtcc tcaggactct actccctcag cagcgtggtg
540

accgtgccct ccagcagctt gggcacccag acctacatct gcaacgtgaa tcacaagccc
600

agcaacacca aggtggacgc gagagttgag cccaaatctt gtgacaaaac tcacacatgc
660

ccaccgtgcc cagcacctga actcctgggg ggaccgtcag tcttcctctt cccccaaaa
720

cccaaggaca ccctcatgat ctcccggacc cctgaggtca catgcgtggt ggtggacgtg
780

agccacgaag accctgaggt caagttcaac tggtacgtgg acggcgtgga ggtgcataat
840

gccaagacaa agccgcggga ggagcagtac gccagcacgt accgtgtggt cagcgtcctc
900

accgtcctgc accaggactg gctgaatggc aaggagtaca agtgcaaggt ctccaacaaa
960

gccctcccag cccccatcga gaaaaccatc tccaaagcca aagggcagcc ccgagaacca
1020

caggtgtaca ccctgccccc atcccgggag gagatgacca agaaccaggt cagcctgacc
1080

tgcctggtca aaggcttcta tcccagcgac atcgccgtgg agtgggagag caatgggcag
1140

ccggagaaca actacaagac cacgcctccc gtgctggact ccgacggctc cttcttcctc
1200

tacagcaagc tcaccgtgga caagagcagg tggcagcagg ggaacgtctt ctcatgctcc
1260

gtgatgcatg aggctctgca caaccactac acgcagaaga gcctctccct gtctccgggt
1320

aaatga
1326

<210> 275
<211> 39
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 275
caggccagtc agaatgttta caataacaac tacctagcc
39

<210> 276
<211> 21
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 276
tctacatcca ctctggcatc t
21

<210> 277
<211> 39
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 277
ctgggcagtt atgattgtag tcgtggtgat tgttttgtt
39

<210> 278
<211> 15
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 278
agctactaca tgcaa
15

<210> 279
<211> 48
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 279

gtcattggta gtgatggtaa gacatactac gcgacctggg cgaaaggc
48

<210> 280
<211> 9
<212> ADN
<213> Oryctolagus cuniculus

<400> 280
ggggacatc
9

<210> 281
<211> 37
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Extremo C amidado

<400> 281
Ala Cys Asp Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu
1 5 10 15

Ser Arg Ser Gly Gly Val Val Lys Asn Asn Phe Val Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Lys Ala Phe
35

<210> 282
<211> 37
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<220>
<223> Extremo C amidado

<400> 282
Ala Cys Asn Thr Ala Thr Cys Val Thr His Arg Leu Ala Gly Leu Leu
1 5 10 15

Ser Arg Ser Gly Gly Met Val Lys Ser Asn Phe Val Pro Thr Asn Val
20 25 30

Gly Ser Lys Ala Phe
35

<210> 283
<211> 105
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 283

```
Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu
1               5                   10                  15

Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro
            20                  25                  30

Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly
        35                  40                  45

Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr
    50                  55                  60

Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His
65                  70                  75                  80

Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val
                85                  90                  95

Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
            100                 105
```

<210> 284
<211> 330
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 284

```
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

Arg 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 Ala 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 Glu Glu
225                 230                 235                 240

Met 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
```

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 131542

Bogotá D.C., Diciembre 03 de 2015 - 16:58:31

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	131540	03/12/2015	501.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	478.000.00	478.000.00
				$478.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
-******-

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 15 - 131539

Bogotá D.C., Diciembre 03 de 2015 - 16:56:38

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643 RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR.PAGO
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	96696	02/09/2015	202.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	109692	07/10/2015	32.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	109696	07/10/2015	350.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	109701	07/10/2015	218.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	109707	07/10/2015	509.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	126698	23/11/2015	32.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	126717	23/11/2015	132.000.00
RECIBO DE CA	SIC ** RECIBO **	999999999	131538	03/12/2015	18.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
31	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	32.000.00	992.000.00
				$992.000.00

SON: **NOVECIENTOS NOVENTA Y DOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____