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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
18 January 2018 (18.01.2018)

WIPO | PCT

(10) International Publication Number
WO 2018/013714 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 39/395 (2006.01) *G01N 33/50* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2017/041757

(22) International Filing Date:
12 July 2017 (12.07.2017)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

62/362,032	13 July 2016 (13.07.2016)	US
62/394,094	13 September 2016 (13.09.2016)	US
62/412,582	25 October 2016 (25.10.2016)	US
62/486,217	17 April 2017 (17.04.2017)	US
62/512,510	30 May 2017 (30.05.2017)	US

(71) Applicant: **BIOGEN MA INC.** [US/US]; 225 Binney St, Cambridge, MA 02142 (US).

(72) Inventors: **CADAVID, Diego**; c/o Biogen MA Inc., 225 Binney Street, Cambridge, MA 02142 (US). **XU, Lei**; c/o Biogen MA Inc., 225 Binney Street, Cambridge, MA 02142 (US). **XU, Lin**; c/o Biogen MA Inc., 225 Binney Street, Cambridge, MA 02142 (US).

(74) Agent: **BRENNAN, Jack** et al.; Fish & Richardson P.C., P.O. Box 1022, Minneapolis, MN 55440-1022 (US).

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

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

Declarations under Rule 4.17:
— *as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))*
— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii))*

Published:
— *with international search report (Art. 21(3))*
— *with sequence listing part of description (Rule 5.2(a))*

(54) Title: DOSAGE REGIMENS OF LINGO-1 ANTAGONISTS AND USES FOR TREATMENT OF DEMYELINATING DISORDERS

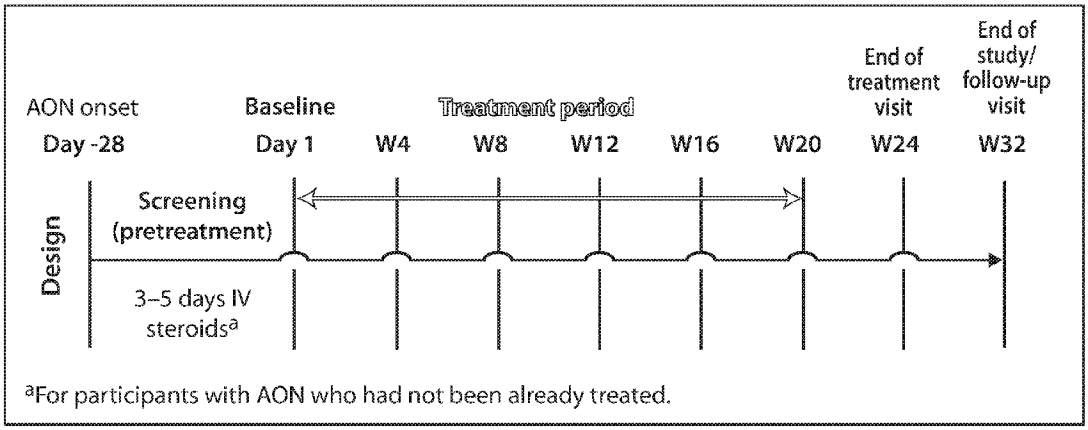


FIG. 1

(57) Abstract: Dosage regimens, methods, compositions and kits are described herein useful for detecting and/or treating a CNS demyelinating disease.

WO 2018/013714 A1

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> BIOGEN MA INC.

<120> REGÍMENES DE DOSIFICACIÓN DE ANTAGONISTAS DE LINGO-1 Y USOS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DESMIELINIZANTES

<130> B2047-7124WO

<140>

<141>

<150> 62/512,510

<151> 2017-05-30

<150> 62/486,217

<151> 2017-04-17

<150> 62/412,582

<151> 2016-10-25

<150> 62/394,094

<151> 2016-09-13

<150> 62/362,032

<151> 2016-07-13

<160> 277

<170> PatentIn versión 3.5

<210> 1

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> source

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético"

<400> 1

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 2

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético

<400> 2

Ile Tyr Pro Met Phe

1 5

<210> 3

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 3

Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 4

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 4

Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 5

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 5

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr

20 25 30

Glu Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Glu Gly Asp Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 6

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 6

Ala Tyr Glu Met Lys

1 5

<210> 7

<211> 17

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 7

Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 8

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 8

Glu Gly Asp Asn Asp Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 9

<211> 107

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 9

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly

1 5 10 15

Asp Ser Val Ala Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Arg Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Leu Gln Thr Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Thr Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Gly Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Thr Leu His Pro

85 90 95

Ser Phe Gly Pro Gly Thr Thr Val Asp Ile Lys

100 105

<210> 10

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 10

Arg Ala Ser Gln Asp Ile Ser Arg Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 11

Asp Ala Ser Asn Leu Gln Thr

1 5

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 12

Gln Gln Tyr Asp Thr Leu His Pro Ser

1 5

<210> 13

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 13

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Met

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 14

<211> 11

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 14

Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 15

Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr

1 5

<210> 16

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 16

Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Met Tyr Thr

1 5 10

<210> 17

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 17

Glu Gly Tyr Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Gln

1 5 10

<210> 18

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 18

Glu Gly Gln Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 19

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 19

Glu Gly Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 20

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 20

Glu Gly Gln Tyr Asp Trp Tyr Phe Glu Leu

1 5 10

<210> 21

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 21

Glu Ala Asp Ile Asp Trp Phe Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 22

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 22

Glu Gly His Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 23

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 23

Glu Gly Arg Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 24

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 24

Glu Gly Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Gly Leu

1 5 10

<210> 25

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 25

Glu Gly Arg Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 26

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 26

Glu Ser His Ile Asp Arg Tyr Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 27

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 27

Glu Gly Gln Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val

1 5 10

<210> 28

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 28

Glu Gly His Tyr Asn Gly Tyr Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 29

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 29

Glu Gly Tyr Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 30

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 30

Glu Gly Thr Tyr Asp Trp Tyr Leu Asp Leu

1 5 10

<210> 31

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 31

Glu Gly Tyr Tyr Asp Trp Tyr Phe Glu Leu

1 5 10

<210> 32

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 32

Glu Gly Leu Ile Asp Trp Phe Phe Asp Gln

1 5 10

<210> 33

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 33

Glu Gly Gln Phe Asp Trp Tyr Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 34

<211> 10

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 34

Glu Gly Thr Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu

1 5 10

<210> 35

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 35

Glu Gly Glu Asn Asp Ala Phe Asp Val

1 5

<210> 36

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 36

Glu Gly Asp Asn Asp Ala Tyr Asp Thr

1 5

<210> 37

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 37

Glu Gly Thr Asn Asp Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 38

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 38

Glu Gly Asp Asn Asp Ala Phe Asp Ser

1 5

<210> 39

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 39

Glu Gly Asp Asn Asp Ala Phe Asp Thr

1 5

<210> 40

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 40

Glu Gly Asp Asn Asp Ala Tyr Asp Arg

1 5

<210> 41

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 41

Glu Gly Asp Asn Asp Val Phe Asp Ser

1 5

<210> 42

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 42

Glu Gly Asp Asp Asp Val Phe Asp Met

1 5

<210> 43

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 43

Glu Gly Tyr Asn Asp Ala Phe Asp Phe

1 5

<210> 44

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 44

Glu Gly Asp Asp Asp Ala Tyr Asp Met

1 5

<210> 45

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 45

Glu Gln Asp Tyr Asp Thr Tyr Asp Leu

1 5

<210> 46

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 46

Glu Gly Asp Asp Asp Ala Phe Asp Thr

1 5

<210> 47

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 47

Glu Ala Asp Asp Asp Ala Phe Asp Ile

1 5

<210> 48

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 48

Glu Gly Glu Asn Asp Ala Phe Asp Met

1 5

<210> 49

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 49

Glu Gly Glu Tyr Asp Thr Tyr Asp Ile

1 5

<210> 50

<211> 454

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 50

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr

20 25 30

Glu Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ile Ser

50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu

65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Thr Glu Gly Asp Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ile Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Ile Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Ile

245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Ala

290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Ile Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Ile Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Ile Gln Lys Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly

450

<210> 51

<211> 614

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 51

Met Leu Ala Gly Gly Val Arg Ser Met Pro Ser Pro Leu Leu Ala Cys

1 5 10 15

Trp Gln Pro Ile Leu Leu Leu Val Leu Gly Ser Val Leu Ser Gly Ser

20 25 30

Ala Thr Gly Cys Pro Pro Arg Cys Glu Cys Ser Ala Gln Asp Arg Ala

35 40 45

Val Leu Cys His Arg Lys Arg Phe Val Ala Val Pro Glu Gly Ile Pro

50 55 60

Thr Glu Thr Arg Leu Leu Asp Leu Gly Lys Asn Arg Ile Lys Thr Leu

65 70 75 80

Asn Gln Asp Glu Phe Ala Ser Phe Pro His Leu Glu Glu Leu Glu Leu

85 90 95

Asn Glu Asn Ile Val Ser Ala Val Glu Pro Gly Ala Phe Asn Asn Leu

100 105 110

Phe Asn Leu Arg Thr Leu Gly Leu Arg Ser Asn Arg Leu Lys Leu Ile

115 120 125

Pro Leu Gly Val Phe Thr Gly Leu Ser Asn Leu Thr Lys Leu Asp Ile

130 135 140

Ser Glu Asn Lys Ile Val Ile Leu Leu Asp Tyr Met Phe Gln Asp Leu

145 150 155 160

Tyr Asn Leu Lys Ser Leu Glu Val Gly Asp Asn Asp Leu Val Tyr Ile

165 170 175

Ser His Arg Ala Phe Ser Gly Leu Asn Ser Leu Glu Gln Leu Thr Leu

180 185 190

Glu Lys Cys Asn Leu Thr Ser Ile Pro Thr Glu Ala Leu Ser His Leu

195 200 205

His Gly Leu Ile Val Leu Arg Leu Arg His Leu Asn Ile Asn Ala Ile

210 215 220

Arg Asp Tyr Ser Phe Lys Arg Leu Tyr Arg Leu Lys Val Leu Glu Ile

225 230 235 240

Ser His Trp Pro Tyr Leu Asp Thr Met Thr Pro Asn Cys Leu Tyr Gly

245 250 255

Leu Asn Leu Thr Ser Leu Ser Ile Thr His Cys Asn Leu Thr Ala Val

260 265 270

Pro Tyr Leu Ala Val Arg His Leu Val Tyr Leu Arg Phe Leu Asn Leu

275 280 285

Ser Tyr Asn Pro Ile Ser Thr Ile Glu Gly Ser Met Leu His Glu Leu

290 295 300

Leu Arg Leu Gln Glu Ile Gln Leu Val Gly Gly Gln Leu Ala Val Val

305 310 315 320

Glu Pro Tyr Ala Phe Arg Gly Leu Asn Tyr Leu Arg Val Leu Asn Val

325 330 335

Ser Gly Asn Gln Leu Thr Thr Leu Glu Glu Ser Val Phe His Ser Val

340 345 350

Gly Asn Leu Glu Thr Leu Ile Leu Asp Ser Asn Pro Leu Ala Cys Asp

355 360 365

Cys Arg Leu Leu Trp Val Phe Arg Arg Arg Trp Arg Leu Asn Phe Asn

370 375 380

Arg Gln Gln Pro Thr Cys Ala Thr Pro Glu Phe Val Gln Gly Lys Glu

385 390 395 400

Phe Lys Asp Phe Pro Asp Val Leu Leu Pro Asn Tyr Phe Thr Cys Arg

405 410 415

Arg Ala Arg Ile Arg Asp Arg Lys Ala Gln Gln Val Phe Val Asp Glu

420 425 430

Gly His Thr Val Gln Phe Val Cys Arg Ala Asp Gly Asp Pro Pro Pro

435 440 445

Ala Ile Leu Trp Leu Ser Pro Arg Lys His Leu Val Ser Ala Lys Ser

450 455 460

Asn Gly Arg Leu Thr Val Phe Pro Asp Gly Thr Leu Glu Val Arg Tyr

465 470 475 480

Ala Gln Val Gln Asp Asn Gly Thr Tyr Leu Cys Ile Ala Ala Asn Ala

485 490 495

Gly Gly Asn Asp Ser Met Pro Ala His Leu His Val Arg Ser Tyr Ser

500 505 510

Pro Asp Trp Pro His Gln Pro Asn Lys Thr Phe Ala Phe Ile Ser Asn

515 520 525

Gln Pro Gly Glu Gly Glu Ala Asn Ser Thr Arg Ala Thr Val Pro Phe

530 535 540

Pro Phe Asp Ile Lys Thr Leu Ile Ile Ala Thr Thr Met Gly Phe Ile

545 550 555 560

Ser Phe Leu Gly Val Val Leu Phe Cys Leu Val Leu Leu Phe Leu Trp

565 570 575

Ser Arg Gly Lys Gly Asn Thr Lys His Asn Ile Glu Ile Glu Tyr Val

580 585 590

Pro Arg Lys Ser Asp Ala Gly Ile Ser Ser Ala Asp Ala Pro Arg Lys

595 600 605

Phe Asn Met Lys Met Ile

610

<210> 52

<211> 1845

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 52

atgctggcgg ggggcgtgag gagcatgccc agccccctcc tggcctgctg gcagcccatc 60

ctcctgctgg tgctgggctc agtgctgtca ggctcggcca cgggctgccc gccccgctgc 120

gagtgctccg cccaggaccg cgctgtgctg tgccaccgca agcgctttgt ggcagtcccc 180

gagggcatcc ccaccgagac gcgcctgctg gacctaggca agaaccgcat caaaacgctc 240

aaccaggacg agttcgccag cttcccgcac ctggaggagc tggagctcaa cgagaacatc 300

gtgagcgccg tggagcccgg cgccttcaac aacctcttca acctccggac gctgggtctc 360

cgcagcaacc gcctgaagct catcccgcta ggcgtcttca ctggcctcag caacctgacc 420

aagctggaca tcagcgagaa caagattgtt atcctgctgg actacatgtt tcaggacctg 480

tacaacctca agtcactgga ggttggcgac aatgacctcg tctacatctc tcaccgcgcc 540

ttcagcggcc tcaacagcct ggagcagctg acgctggaga aatgcaacct gacctccatc 600

cccaccgagg cgctgtccca cctgcacggc ctcatcgtcc tgaggctccg gcacctcaac 660

atcaatgcca tccgggacta ctccttcaag aggctctacc gactcaaggt cttggagatc 720

tcccactggc cctacttgga caccatgaca cccaactgcc tctacggcct caacctgacg 780

tccctgtcca tcacacactg caatctgacc gctgtgccct acctggccgt ccgccaccta 840

gtctatctcc gcttcctcaa cctctcctac aaccccatca gcaccattga gggctccatg 900

ttgcatgagc tgctccggct gcaggagatc cagctggtgg gcgggcagct ggccgtggtg 960

gagccctatg ccttccgcgg cctcaactac ctgcgcgtgc tcaatgtctc tggcaaccag 1020

ctgaccacac tggaggaatc agtcttccac tcggtgggca acctggagac actcatcctg 1080

gactccaacc cgctggcctg cgactgtcgg ctcctgtggg tgttccggcg ccgctggcgg 1140

ctcaacttca accggcagca gcccacgtgc gccacgcccg agtttgtcca gggcaaggag 1200

ttcaaggact tccctgatgt gctactgccc aactacttca cctgccgccg cgcccgcatc 1260

cgggaccgca aggcccagca ggtgtttgtg gacgagggcc acacggtgca gtttgtgtgc 1320

cgggccgatg gcgacccgcc gcccgccatc ctctggctct caccccgaaa gcacctggtc 1380

tcagccaaga gcaatgggcg gctcacagtc ttccctgatg gcacgctgga ggtgcgctac 1440

gcccaggtac aggacaacgg cacgtacctg tgcatcgcgg ccaacgcggg cggcaacgac 1500

tccatgcccg cccacctgca tgtgcgcagc tactcgcccg actggcccca tcagcccaac 1560

aagaccttcg ctttcatctc caaccagccg ggcgagggag aggccaacag cacccgcgcc 1620

actgtgcctt tccccttcga catcaagacc ctcatcatcg ccaccaccat gggcttcatc 1680

tctttcctgg gcgtcgtcct cttctgcctg gtgctgctgt ttctctggag ccggggcaag 1740

ggcaacacaa agcacaacat cgagatcgag tatgtgcccc gaaagtcgga cgcaggcatc 1800

agctccgccg acgcgccccg caagttcaac atgaagatga tatga 1845

<210> 53

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 53

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Gln Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 54

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 54

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gln Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 55

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 55

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 56

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 56

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gln Tyr Asp Trp Tyr Phe Glu Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 57

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 57

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ala Asp Ile Asp Trp Phe Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 58

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 58

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 59

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 59

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Arg Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Pro Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 60

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 60

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Asp Tyr Asp Trp Tyr Phe Gly Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 61

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 61

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Arg Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 62

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 62

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Ser His Ile Asp Arg Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 63

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial polipéptido sintético "

<400> 63

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gln Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Val Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 64

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial polipéptido sintético "

<400> 64

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Tyr Asn Gly Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 65

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial polipéptido sintético "

<400> 65

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 66

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 66

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Trp Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 67

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 67

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Tyr Tyr Asp Trp Tyr Phe Glu Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 68

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 68

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Leu Ile Asp Trp Phe Phe Asp Gln Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 69

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 69

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Gln Phe Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 70

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 70

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 71

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 71

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr

20 25 30

Glu Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Glu Gly Glu Asn Asp Ala Phe Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 72

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 72

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr

20 25 30

Glu Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Glu Gly Asp Asn Asp Ala Tyr Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 73

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 73

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr

20 25 30

Glu Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Glu Gly Thr Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 74

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 74

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr

20 25 30

Glu Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Glu Gly Asp Asn Asp Ala Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 75

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 75

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr

20 25 30

Glu Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Glu Gly Asp Asn Asp Ala Phe Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 76

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 76

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr

20 25 30

Glu Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Glu Gly Asp Asn Asp Ala Tyr Asp Arg Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 77

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 77

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr

20 25 30

Glu Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Glu Gly Asp Asn Asp Val Phe Asp Ser Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 78

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 78

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr

20 25 30

Glu Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Glu Gly Asp Asp Asp Val Phe Asp Met Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 79

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 79

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr

20 25 30

Glu Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Glu Gly Tyr Asn Asp Ala Phe Asp Phe Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 80

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 80

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr

20 25 30

Glu Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Glu Gly Asp Asp Asp Ala Tyr Asp Met Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 81

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 81

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr

20 25 30

Glu Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Glu Gln Asp Tyr Asp Thr Tyr Asp Leu Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 82

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 82

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr

20 25 30

Glu Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Glu Gly Asp Asp Asp Ala Phe Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 83

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 83

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr

20 25 30

Glu Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Glu Ala Asp Asp Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 84

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 84

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr

20 25 30

Glu Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Glu Gly Glu Asn Asp Ala Phe Asp Met Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 85

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 85

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr

20 25 30

Glu Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Glu Gly Glu Tyr Asp Thr Tyr Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 86

<211> 454

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético

<400> 86

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr

20 25 30

Glu Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ile Ser

50 55 60

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu

65 70 75 80

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Thr Glu Gly Asp Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly

100 105 110

Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ile Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Ile Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Ile

245 250 255

Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

260 265 270

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu

275 280 285

Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Thr

290 295 300

Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Ile Trp Leu

305 310 315 320

Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

325 330 335

Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

340 345 350

Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln

355 360 365

Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Ile Asp Ile

370 375 380

Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

385 390 395 400

Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys

405 410 415

Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys

420 425 430

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Ile Gln Lys Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly

450

<210> 87

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 87

Met Gln Val Ser Lys Arg

1 5

<210> 88

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<220>

<221> VARIANTE

<222> (3)..(5)

<223> /sustituir="Arg" o "His" o "Gln" o "Asn"

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(5)

<223> /nota="Residuos de variante proporcionados en la secuencia no tienen

preferencia con respecto a los de las observaciones

para posiciones de variantes"

<400> 88

Ile Thr Lys Lys Lys

1 5

<210> 89

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<220>

<221> VARIANTE

<222> (3)..(5)

<223> /sustituir="Arg" o "His" o "Gln" o "Asn"

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(5)

<223> /nota=" Residuos de variante proporcionados en la secuencia no tienen

preferencia con respecto a los de las observaciones

para posiciones de variantes "

<400> 89

Ala Cys Lys Lys Lys

1 5

<210> 90

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<220>

<221> VARIANTE

<222> (3)..(5)

<223> /sustituir="Arg" o "His" o "Gln" o "Asn"

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(5)

<223> /nota=" Residuos de variante proporcionados en la secuencia no tienen

preferencia con respecto a los de las observaciones

para posiciones de variantes "

<400> 90

Val Cys Lys Lys Lys

1 5

<210> 91

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<220>

<221> VARIANTE

<222> (3)..(5)

<223> /sustituir="Arg" o "His" o "Gln" o "Asn"

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(5)

<223> /nota=" Residuos de variante proporcionados en la secuencia no tienen

preferencia con respecto a los de las observaciones

para posiciones de variantes "

<400> 91

Ser Pro Lys Lys Lys

1 5

<210> 92

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 92

Ser Pro Arg Lys His

1 5

<210> 93

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 93

Ser Pro Arg Lys Lys

1 5

<210> 94

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 94

Ser Pro Arg Lys Arg

1 5

<210> 95

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 95

Ser Pro Lys Lys His

1 5

<210> 96

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 96

Ser Pro His Lys His

1 5

<210> 97

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 97

Ser Pro Arg Arg His

1 5

<210> 98

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 98

Ser Pro Arg His His

1 5

<210> 99

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 99

Ser Pro Arg Arg Arg

1 5

<210> 100

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 100

Ser Pro His His His

1 5

<210> 101

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 101

Ser Pro Lys Lys Lys

1 5

<210> 102

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 102

Leu Ser Pro Arg Lys His

1 5

<210> 103

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 103

Leu Ser Pro Arg Lys Lys

1 5

<210> 104

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 104

Leu Ser Pro Arg Lys Arg

1 5

<210> 105

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 105

Leu Ser Pro Lys Lys His

1 5

<210> 106

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 106

Leu Ser Pro His Lys His

1 5

<210> 107

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 107

Leu Ser Pro Arg Arg His

1 5

<210> 108

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 108

Leu Ser Pro Arg His His

1 5

<210> 109

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 109

Leu Ser Pro Arg Arg Arg

1 5

<210> 110

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 110

Leu Ser Pro His His His

1 5

<210> 111

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 111

Leu Ser Pro Lys Lys Lys

1 5

<210> 112

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 112

Trp Leu Ser Pro Arg Lys His

1 5

<210> 113

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 113

Trp Leu Ser Pro Arg Lys Lys

1 5

<210> 114

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 114

Trp Leu Ser Pro Arg Lys Arg

1 5

<210> 115

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 115

Trp Leu Ser Pro Lys Lys His

1 5

<210> 116

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 116

Trp Leu Ser Pro His Lys His

1 5

<210> 117

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 117

Trp Leu Ser Pro Arg Arg His

1 5

<210> 118

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 118

Trp Leu Ser Pro Arg His His

1 5

<210> 119

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 119

Trp Leu Ser Pro Arg Arg Arg

1 5

<210> 120

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 120

Trp Leu Ser Pro His His His

1 5

<210> 121

<211> 7

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 121

Trp Leu Ser Pro Lys Lys Lys

1 5

<210> 122

<211> 6

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 122

Ile Thr Pro Lys Arg Arg

1 5

<210> 123

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 123

Ala Cys His His Lys

1 5

<210> 124

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 124

Val Cys His His Lys

1 5

<210> 125

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(2)

<223> Cualquier aminoácido

<400> 125

Xaa Xaa Arg Lys His

1 5

<210> 126

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(2)

<223> Cualquier aminoácido

<400> 126

Xaa Xaa Arg Arg Arg

1 5

<210> 127

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(2)

<223> Cualquier aminoácido

<400> 127

Xaa Xaa Lys Lys Lys

1 5

<210> 128

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(2)

<223> Cualquier aminoácido

<400> 128

Xaa Xaa His His His

1 5

<210> 129

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(2)

<223> Cualquier aminoácido

<400> 129

Xaa Xaa Arg Lys Lys

1 5

<210> 130

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(2)

<223> Cualquier aminoácido

<400> 130

Xaa Xaa Arg Lys Arg

1 5

<210> 131

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(2)

<223> Cualquier aminoácido

<400> 131

Xaa Xaa Lys Lys His

1 5

<210> 132

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(2)

<223> Cualquier aminoácido

<400> 132

Xaa Xaa His Lys His

1 5

<210> 133

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(2)

<223> Cualquier aminoácido

<400> 133

Xaa Xaa Arg Arg His

1 5

<210> 134

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<220>

<221> MOD_RES

<222> (1)..(2)

<223> Cualquier aminoácido

<400> 134

Xaa Xaa Arg His His

1 5

<210> 135

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<220>

<221> VARIANTE

<222> (3)..(3)

<223> /sustituir="Arg" o "His" o "Gln" o "Asn"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Cualquier aminoácido

<220>

<221> VARIANTE

<222> (5)..(5)

<223> /sustituir="Arg" o "His" o "Gln" o "Asn"

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(5)

<223> /nota=" Residuos de variante proporcionados en la secuencia no tienen

preferencia con respecto a los de las observaciones

para posiciones de variantes "

<400> 135

Ile Thr Lys Xaa Lys

1 5

<210> 136

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<220>

<221> VARIANTE

<222> (3)..(3)

<223> /sustituir="Arg" o "His" o "Gln" o "Asn"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Cualquier aminoácido

<220>

<221> VARIANTE

<222> (5)..(5)

<223> /sustituir="Arg" o "His" o "Gln" o "Asn"

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(5)

<223> /nota=" Residuos de variante proporcionados en la secuencia no tienen

preferencia con respecto a los de las observaciones

para posiciones de variantes "

<400> 136

Ala Cys Lys Xaa Lys

1 5

<210> 137

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<220>

<221> VARIANTE

<222> (3)..(3)

<223> /sustituir="Arg" o "His" o "Gln" o "Asn"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Cualquier aminoácido

<220>

<221> VARIANTE

<222> (5)..(5)

<223> /sustituir="Arg" o "His" o "Gln" o "Asn"

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(5)

<223> /nota=" Residuos de variante proporcionados en la secuencia no tienen

preferencia con respecto a los de las observaciones

para posiciones de variantes "

<400> 137

Val Cys Lys Xaa Lys

1 5

<210> 138

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<220>

<221> VARIANTE

<222> (3)..(3)

<223> /sustituir="Arg" o "His" o "Gln" o "Asn"

<220>

<221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Cualquier aminoácido

<220>

<221> VARIANTE

<222> (5)..(5)

<223> /sustituir="Arg" o "His" o "Gln" o "Asn"

<220>

<221> MISC_FEATURE

<222> (1)..(5)

<223> /nota=" Residuos de variante proporcionados en la secuencia no tienen

preferencia con respecto a los de las observaciones

para posiciones de variantes "

<400> 138

Ser Pro Lys Xaa Lys

1 5

<210> 139

<211> 5

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 139

Ser Pro Arg Leu His

1 5

<210> 140

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 140

Arg Arg Ala Arg Ile Arg Asp Arg Lys

1 5

<210> 141

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 141

Lys Lys Val Lys Val Lys Glu Lys Arg

1 5

<210> 142

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 142

Arg Arg Leu Arg Leu Arg Asp Arg Lys

1 5

<210> 143

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 143

Arg Arg Gly Arg Gly Arg Asp Arg Lys

1 5

<210> 144

<211> 9

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: Péptido sintético "

<400> 144

Arg Arg Ile Arg Ala Arg Asp Arg Lys

1 5

<210> 145

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 145

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Lys Trp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 146

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 146

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 147

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 147

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser His Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 148

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 148

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 149

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 149

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Leu Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 150

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 150

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Met Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 151

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 151

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Leu Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 152

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 152

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Ser Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 153

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 153

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Thr Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 154

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 154

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Trp Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 155

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 155

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Val Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 156

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 156

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp His Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 157

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 157

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Ser Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 158

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 158

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Gln Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 159

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 159

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 160

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 160

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Met Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 161

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 161

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Asn Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 162

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 162

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly His Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 163

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 163

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Leu Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 164

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 164

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 165

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 165

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Lys Ala Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 166

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 166

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Lys Asp Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 167

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 167

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Lys Leu Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 168

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 168

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Lys Asn Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 169

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 169

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Lys Gly Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 170

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 170

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Lys Gln Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 171

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 171

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Lys Val Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 172

<211> 214

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 172

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Ser

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Lys Ser Pro Leu

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala Ala

100 105 110

Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly

115 120 125

Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu Ala

130 135 140

Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser Gln

145 150 155 160

Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser

165 170 175

Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val Tyr

180 185 190

Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser

195 200 205

Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210

<210> 173

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 173

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 174

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 174

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ile Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 175

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 175

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Asp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 176

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 176

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Met Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 177

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 177

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Leu Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 178

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 178

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Thr Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 179

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 179

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Ile Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 180

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético e"

<400> 180

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 181

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 181

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Trp Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 182

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 182

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Tyr Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 183

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 183

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ser Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 184

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 184

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Pro Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 185

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 185

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Val Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 186

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 186

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Thr Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 187

<211> 230

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 187

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Gln Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe

115 120 125

Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu

130 135 140

Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp

145 150 155 160

Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu

165 170 175

Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser

180 185 190

Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro

195 200 205

Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys

210 215 220

Thr His Thr Cys Pro Pro

225 230

<210> 188

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 188

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser His Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 189

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 189

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 190

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 190

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Leu Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 191

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 191

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Met Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 192

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 192

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Leu Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 193

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 193

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Ser Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 194

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 194

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Thr Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 195

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 195

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Trp Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 196

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 196

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Val Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 197

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 197

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp His Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 198

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 198

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Ser Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 199

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 199

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Gln Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 200

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 200

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 201

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 201

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Met Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 202

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 202

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Asn Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 203

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 203

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly His Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 204

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 204

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Leu Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 205

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 205

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 206

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 206

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 207

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 207

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ile Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 208

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 208

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Asp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 209

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 209

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Met Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 210

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 210

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Leu Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 211

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial polipéptido sintético "

<400> 211

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Thr Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 212

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 212

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Ile Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 213

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 213

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 214

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 214

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Trp Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 215

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 215

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Tyr Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 216

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 216

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ser Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 217

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 217

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Pro Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 218

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 218

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Val Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 219

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 219

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Thr Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Trp Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 220

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 220

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly His Asn Asp Gln Tyr Phe Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 221

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 221

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Leu

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 222

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 222

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ile

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 223

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 223

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Gln

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 224

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 224

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Lys

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 225

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 225

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Ala

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 226

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 226

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Val

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 227

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 227

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Tyr

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 228

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 228

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Phe

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 229

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 229

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr

20 25 30

Glu Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Val Ile Gly Leu Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Glu Gly Asp Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 230

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 230

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr

20 25 30

Glu Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Val Ile Gly Ser Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Glu Gly Asp Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 231

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 231

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr

20 25 30

Glu Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Val Ile Gly Thr Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Glu Gly Asp Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 232

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 232

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr

20 25 30

Glu Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Val Ile Gly Trp Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Glu Gly Asp Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 233

<211> 118

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 233

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr

20 25 30

Glu Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Val Ile Gly Gly Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Glu Gly Asp Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 234

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 234

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Ala Pro Met

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 235

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 235

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Asp Pro Met

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 236

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 236

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Leu Pro Met

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 237

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 237

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Asn Pro Met

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 238

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 238

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Gly Pro Met

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 239

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 239

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Gln Pro Met

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 240

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético e"

<400> 240

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Val Pro Met

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 241

<211> 108

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 241

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Ser Pro Met

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 242

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 242

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser His Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Trp Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 243

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 243

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Phe Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Trp Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 244

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 244

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Leu Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Trp Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 245

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 245

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Met Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Trp Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 246

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 246

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Leu Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Trp Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 247

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 247

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Ser Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Trp Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 248

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 248

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Thr Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Trp Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 249

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 249

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Trp Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Trp Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 250

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 250

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Val Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 251

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 251

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp His Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 252

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 252

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Ser Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 253

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 253

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Gln Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 254

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 254

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Trp Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 255

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 255

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Met Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Trp Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 256

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 256

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Asn Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Trp Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 257

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 257

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly His Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Trp Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 258

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 258

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Leu Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Trp Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 259

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 259

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Trp Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 260

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 260

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Trp Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 261

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 261

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ile Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Trp Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 262

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 262

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Asp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Trp Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 263

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 263

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Met Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 264

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 264

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Leu Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 265

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 265

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Thr Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 266

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 266

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Ile Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 267

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 267

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Gly Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Trp Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 268

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 268

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Trp Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Trp Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 269

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 269

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Tyr Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Trp Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 270

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 270

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ser Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Trp Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 271

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 271

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Pro Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Trp Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 272

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 272

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Val Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Trp Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 273

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 273

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Thr Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Trp Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 274

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 274

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr

20 25 30

Pro Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Trp Ile Gly Pro Ser Gly Gly Ile Thr Lys Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Gly Thr Tyr Asp Gln Tyr Leu Asp Leu Trp Gly Arg Gly

100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 275

<211> 447

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 275

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr

20 25 30

Glu Met Lys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Val Ile Gly Pro Ser Gly Gly Phe Thr Phe Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Thr Glu Gly Asp Asn Asp Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110

Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

115 120 125

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly

130 135 140

Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn

145 150 155 160

Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln

165 170 175

Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser

180 185 190

Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

195 200 205

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr

210 215 220

His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser

225 230 235 240

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

245 250 255

Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

260 265 270

Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

275 280 285

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn Ser Ala Tyr Arg Val Val

290 295 300

Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr

305 310 315 320

Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

325 330 335

Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu

340 345 350

Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys

355 360 365

Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser

370 375 380

Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

385 390 395 400

Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser

405 410 415

Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala

420 425 430

Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

435 440 445

<210> 276

<211> 215

<212> PRT

<213> Secuencia artificial

<220>

<221> fuente

<223> /nota="Descripción de secuencia artificial: polipéptido sintético "

<400> 276

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Ser Ser Tyr

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asn Arg Ala Thr Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Ser Asn Trp Pro Met

85 90 95

Tyr Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Arg Thr Val Ala

100 105 110

Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser

115 120 125

Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn Phe Tyr Pro Arg Glu

130 135 140

Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn Ser

145 150 155 160

Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu

165 170 175

Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys His Lys Val

180 185 190

Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys

195 200 205

Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

210 215

<210> 277

<211> 187

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 277

Met Thr Asn Lys Cys Leu Leu Gln Ile Ala Leu Leu Leu Cys Phe Ser

1 5 10 15

Thr Thr Ala Leu Ser Met Ser Tyr Asn Leu Leu Gly Phe Leu Gln Arg

20 25 30

Ser Ser Asn Phe Gln Cys Gln Lys Leu Leu Trp Gln Leu Asn Gly Arg

35 40 45

Leu Glu Tyr Cys Leu Lys Asp Arg Met Asn Phe Asp Ile Pro Glu Glu

50 55 60

Ile Lys Gln Leu Gln Gln Phe Gln Lys Glu Asp Ala Ala Leu Thr Ile

65 70 75 80

Tyr Glu Met Leu Gln Asn Ile Phe Ala Ile Phe Arg Gln Asp Ser Ser

85 90 95

Ser Thr Gly Trp Asn Glu Thr Ile Val Glu Asn Leu Leu Ala Asn Val

100 105 110

Tyr His Gln Ile Asn His Leu Lys Thr Val Leu Glu Glu Lys Leu Glu

115 120 125

Lys Glu Asp Phe Thr Arg Gly Lys Leu Met Ser Ser Leu His Leu Lys

130 135 140

Arg Tyr Tyr Gly Arg Ile Leu His Tyr Leu Lys Ala Lys Glu Tyr Ser

145 150 155 160

His Cys Ala Trp Thr Ile Val Arg Val Glu Ile Leu Arg Asn Phe Tyr

165 170 175

Phe Ile Asn Arg Leu Thr Gly Tyr Leu Arg Asn

180 185

REGÍMENES DE DOSIFICACIÓN DE ANTAGONISTAS DE LINGO-1 Y USOS PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DESMIELINIZANTES

SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica la prioridad de n.º de serie estadounidense 62/362032 presentada el 13 de julio de 2016, n.º de serie estadounidense 62/394094, presentada el 13 de septiembre de 2016, n.º de serie estadounidense 62/412582, presentada el 25 de octubre de 2016, n.º de serie estadounidense 62/486217 presentada el 17 de abril de 2017 y n.º de serie estadounidense 62/512510, presentada el 30 de mayo de 2017, cuyos contenidos se incorporan en la presente mediante referencia en su totalidad.

LISTADO DE SECUENCIAS

La presente solicitud contiene un listado de secuencias que se presentó de forma electrónica en formato ASCII y se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia. Dicha copia de ASCII, creada el 12 de julio de 2017, se denomina B2047-7124WO_SL.txt y tiene un tamaño de 288,381 bytes.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria del cerebro y la médula espinal caracterizada por focos recurrentes de inflamación que llevan a la destrucción de la vaina de mielina. En muchas áreas, se dañan también las fibras nerviosas. La actividad inflamatoria en pacientes con EM tiende a tener su nivel más alto en la fase inicial de la enfermedad.

Datos recientes demuestran que se produce una pérdida axonal irreversible en etapas tempranas del transcurso de la EM. Los axones transectados no pueden regenerarse en el sistema nervioso central (SNC) y, por lo tanto, son importantes los tratamientos iniciales que apunten a suprimir la formación de lesiones por EM. Tan pronto como aparece la enfermedad, los axones se transectan en lesiones con inflamación activa (Trapp et ál. (1998) N Engl JMed 338: 278-285; Bjartmar et ál. (2001) Curr Opin Neurol 14: 271-278; Ferguson et ál. (1997) Brain 120: 393-399). El grado de desmielinización se relaciona con el grado de inflamación y exposición de axones desmielinizados al entorno inflamatorio, así como mediadores no inflamatorios (Trapp et ál. (1998) N Engl J Med 338: 278-285; Kornek et ál. (2000) Am J Pathol 157: 267-276; Bitsch et ál. (2000) Brain 123: 1174-1183). También se produce la destrucción de oligodendrocitos y la deficiencia de remielinización en las lesiones desmielinizantes (Peterson et ál. (2002) J Neuropathol Exp Neurol 61: 539-546; Chang et ál. (2002) N Engl JMed 346: 165-173). Una pérdida de oligodendrocitos lleva a la destrucción en la capacidad de remielinizar y puede dar como resultado la pérdida de factores tróficos que sustentan las neuronas y axones (Bjartmar et ál. (1999) J Neurocytol 28: 383-395).

La neuritis óptica, por ejemplo, neuritis óptica aguda (NOA), se caracteriza por lesiones inflamatorias

de la materia blanca en el nervio óptico. A menudo se asocia con la EM y es una de las manifestaciones iniciales más comunes de la enfermedad. La NOA provoca daño estructural y funcional al nervio óptico (por ejemplo, lesión neuroaxonal y desmielinización) que puede dar como resultado una disfunción visual permanente para algunos pacientes (Cole, S. R. et ál. Invest Ophtalmol Vis Sci (2000) 41(5): 1017- 1021; Mi, S. et ál. CNS Drugs 2013: 27(7):493-503; Mangione CM et ál. Arch Ophthalmol. (1988) 116(11): 1496-1504). El tratamiento actual para la neuritis óptica aguda es dosis altas de esteroides que proporcionan más que nada un alivio de los síntomas y no mejora la remielinización del SNC ni proporciona protección neuroaxonal (Beck RW et ál. N Engl J Med 1992 326:581-8).

Las terapias aprobadas en la actualidad para la EM son principalmente inmunomoduladoras y no tienen, típicamente, efectos directos sobre la reparación del SNC. Aunque el grado de remielinización axonal mediante oligodendrocitos se produce durante el transcurso de la EM, típicamente en pacientes jóvenes, la capacidad de reparar el SNC finalmente no se produce, lo cual lleva a una lesión del tejido irreversible y un aumento de discapacidades relacionadas con la enfermedad. Por lo tanto, existe la necesidad de terapias adicionales que mejoren la remielinización y protección neuroaxonal en enfermedades desmielinizantes del SNC, tal como la EM y neuritis óptica.

COMPENDIO DE LA INVENCIÓN

Se describen en la presente métodos y composiciones para tratar o prevenir trastornos del SNC, por ejemplo, trastornos de desmielinización del SNC, mediante un agente reparador (por ejemplo un antagonista de LINGO-1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LINGO-1). En determinadas modalidades, los métodos y composiciones descritos en la presente incluyen un agente reparador (por ejemplo, antagonista de LINGO-1) como monoterapia o en combinación con un agente inmunomodulador. En determinadas modalidades, el agente reparador (por ejemplo, un antagonista de LINGO-1) puede usarse para tratar esclerosis múltiple (EM), por ejemplo, una forma progresiva de EM. En una modalidad, los Solicitantes identificaron una relación de respuesta a la dosis inesperada luego de la administración de dosis en aumento de una molécula de anticuerpo anti-LINGO-1, en presencia de un agente inmunomodulador por ejemplo, una molécula de interferón (IFN)-β1, a un sujeto con EM, por ejemplo, un sujeto con una forma recurrente de EM (por ejemplo, EM remitente recurrente (EMRR) o EM secundaria progresiva (EMSP)). Por ejemplo, la respuesta a la dosis identificada mostró una relación dosis-efecto no monotónica o bifásica, lo que muestra un aumento en la respuesta de mejora en una exposición al fármaco acumulativa menor, seguida de una mejora inferior en niveles de fármaco acumulativos altos. En algunas modalidades, los sujetos con EM con menos daño cerebral, por ejemplo, con formas menos avanzadas de EM, mostraron una mejora más pronunciada luego del tratamiento en comparación con los sujetos con más daño cerebral, por

ejemplo, con una forma más avanzada de EM. De esta manera, se describen en la presente regímenes de dosificación que tienen como resultado una exposición acumulativa total seleccionada (también designada en la presente como "exposición acumulativa") a una terapia con anticuerpos anti-LINGO-1; dichos regímenes de dosificación tienen como consecuencia resultados terapéuticos en sujetos con EM. Dichos regímenes de dosificación pueden personalizarse de acuerdo con varios parámetros, que incluyen el estado de la enfermedad, respuesta a la mejora, edad del sujeto y una evaluación diagnóstica utilizada para evaluar el resultado del tratamiento. Por consiguiente, se describen regímenes de dosificación mejorados para el tratamiento de trastornos de desmielinización del SNC, tal como EM. Los métodos, composiciones y kits descritos en la presente pueden ser útiles para tratar un trastorno del SNC, por ejemplo, una enfermedad desmielinizante del SNC.

Por consiguiente, en un aspecto, la invención presenta un método para tratar un trastorno del SNC, por ejemplo, una enfermedad desmielinizante del SNC (por ejemplo, EM), en un sujeto (por ejemplo, un sujeto que necesita el tratamiento). El método incluye la administración al sujeto de un agente reparador (por ejemplo, un antagonista de LINGO-1), solo o en combinación con un agente inmunomodulador, en una cantidad y/o una frecuencia (por ejemplo, al menos un régimen de dosificación) suficiente para tener como resultado una exposición acumulativa seleccionada del agente reparador en el sujeto, mediante lo cual se trata el trastorno del SNC. En algunas modalidades, la exposición acumulativa seleccionada del agente reparador en el sujeto se encuentra entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL). En algunas modalidades, la administración de la molécula del agente reparador, por ejemplo, el anticuerpo anti-LINGO-1, se continúa hasta que se logra la exposición acumulativa seleccionada del agente reparador. En otras modalidades, la administración del agente reparador se descontinúa una vez que se logra la exposición acumulativa seleccionada del agente reparador.

En otro aspecto, la invención presenta un agente reparador, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LINGO-1, para el uso en el tratamiento de un sujeto que tiene esclerosis múltiple (EM), donde dicho agente reparador, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1, se administra solo o en combinación con un agente inmunomodulador, en una cantidad y/o en una frecuencia, por ejemplo, al menos un régimen de dosificación) suficiente para tener como resultado una exposición acumulativa seleccionada del agente reparador. En algunas modalidades, la exposición acumulativa seleccionada del agente reparador en el sujeto se encuentra entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL). En modalidades, la administración del agente reparador es continua hasta que se logra la exposición acumulativa del agente reparador. En otras modalidades, la administración del agente reparador se descontinúa una vez que se logra la exposición acumulativa seleccionada del agente reparador.

En otro aspecto, la invención presenta un método de monitoreo de un sujeto (por ejemplo, un sujeto que tiene una enfermedad de desmielinización del SNC (por ejemplo, EM)) que recibe un agente reparador, por ejemplo, un antagonista de LINGO-1 (por ejemplo, un anticuerpo anti-LINGO como se describe en la presente). El método incluye adquirir un valor para el nivel del agente reparador en el sujeto en uno o más intervalos de tiempo, por ejemplo, antes, durante o después de la administración del agente reparador. En una modalidad, el agente reparador se administra solo. En otra modalidad, el agente reparador se administra en combinación con un agente inmunomodulador. En modalidades, el valor adquirido es una medida de la exposición acumulativa del agente reparador en el sujeto, por ejemplo, una exposición acumulativa seleccionada descrita en la presente. En algunas modalidades, la exposición acumulativa seleccionada del agente reparador en el sujeto se encuentra entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL. En algunas modalidades, dependiendo del valor adquirido, la administración del agente reparador se modifica, de forma tal que se logra una exposición acumulativa seleccionada (por ejemplo, una exposición acumulativa seleccionada como se describe en la presente) del agente reparador. En algunas modalidades, la administración del agente reparador, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1, se continúa hasta que se logra la exposición acumulativa seleccionada de la molécula del agente reparador. En otras modalidades, la administración del agente reparador se descontinúa una vez que se logra la exposición acumulativa seleccionada del agente reparador.

En algunas modalidades, la exposición acumulativa del agente reparador, por ejemplo, el antagonista de LINGO-1 (por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1), en el sujeto, es de entre alrededor de 12.000 µg*día/mL a alrededor de 106.000 µg*día/mL, entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 72.000 µg*día/mL; típicamente entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL, y más típicamente, entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 35.000 µg*día/mL, entre alrededor de 35.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL (por ejemplo, como se determina mediante la exposición al fármaco total en el tiempo por ejemplo, área acumulativa bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés) mostrada en la **Figura 26**). En otras modalidades, la exposición acumulativa del agente reparador, en el sujeto, es entre alrededor de 16.000 µg*día/mL a alrededor de 87.000 µg*día/mL, alrededor de 16.000 µg*día/mL a alrededor de 63.000 µg*día/mL; típicamente entre alrededor de 16.000 µg*día/mL a alrededor de 44.000 µg*día/mL, y más típicamente entre alrededor de 16.000 µg*día/mL a alrededor de 28.000 µg*día/mL. En otras modalidades, la exposición acumulativa del agente reparador, en el sujeto, es entre alrededor de 28.000 µg*día/mL a alrededor de 87.000 µg*día/mL, alrededor de 28.000 µg*día/mL a alrededor de 63.000 µg*día/mL; típicamente entre alrededor de 28.000 µg*día/mL a alrededor de 44.000 µg*día/mL. En una modalidad, la exposición acumulativa es entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de

55.000 µg*día/mL. En otra modalidad, la exposición acumulativa es entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 35.000 µg*día/mL. En otra modalidad, la exposición acumulativa es entre alrededor de 35.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL. En una modalidad, un sujeto que tiene cualquiera de las exposiciones acumulativas anteriores del agente reparador muestra un puntaje de respuesta general promedio de alrededor de 0,1 a 0,4, por ejemplo, alrededor de 0,1, 0,2, 0,3 o 0,4 como se muestra en la **Figura 26,** por ejemplo, en comparación con un sujeto que no recibió el agente reparador.

En algunas modalidades, donde el sujeto es un paciente con EM con EMRR, la exposición acumulativa del agente reparador, por ejemplo, el antagonista de LINGO-1 (por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1), en el sujeto, es de entre alrededor de 12.000 a alrededor de 240.000 µg*día/mL, entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 166.000 µg*día/mL, entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 106.000 µg*día/mL, entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 72.000 µg*día/mL; típicamente entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL, y más típicamente, entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 35.000 µg*día/mL, entre alrededor de 35.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL (por ejemplo, como se determina mediante la exposición al fármaco total en el tiempo por ejemplo, área acumulativa bajo la curva (AUC) mostrada en la **Figura 28A**). En otras modalidades, la exposición acumulativa del agente reparador, en el sujeto, es entre alrededor de 16.000 µg*día/mL a alrededor de 200.000 µg*día/mL, alrededor de 16.000 µg*día/mL a alrededor de 135.000 µg*día/mL, alrededor de 16.000 µg*día/mL a alrededor de 87.000 µg*día/mL, alrededor de 16.000 µg*día/mL a alrededor de 63.000 µg*día/mL; típicamente entre alrededor de 16.000 µg*día/mL a alrededor de 44.000 µg*día/mL, y más típicamente entre alrededor de 16.000 µg*día/mL a alrededor de 28.000 µg*día/mL. En otras modalidades, la exposición acumulativa del agente reparador, en el sujeto, es entre alrededor de 28.000 µg*día/mL a alrededor de 200.000 µg*día/mL, alrededor de 28.000 µg*día/mL a alrededor de 135.000 µg*día/mL, alrededor de 28.000 µg*día/mL a alrededor de 87.000 µg*día/mL, alrededor de 28.000 µg*día/mL a alrededor de 63.000 µg*día/mL; típicamente entre alrededor de 28.000 µg*día/mL a alrededor de 44.000 µg*día/mL. En una modalidad, la exposición acumulativa es entre alrededor de 20 000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL. En otra modalidad, la exposición acumulativa es entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 35.000 µg*día/mL. En otra modalidad, la exposición acumulativa es entre alrededor de 35.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL. En algunas modalidades, la exposición acumulativa del agente reparativo en el sujeto con EMRR se encuentra entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL, entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 35.000 µg*día/mL, o entre alrededor de 35.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL. En una modalidad, un sujeto que tiene EMRR con cualquiera de las

exposiciones acumulativas anteriores del agente reparador muestra un puntaje de respuesta general promedio de alrededor de 0,1 a 0,4, por ejemplo, alrededor de 0,1, 0,2, 0,3 o 0,4 como se muestra en la **Figura 28A,** por ejemplo, en comparación con un sujeto que no recibió el agente reparador.

En algunas modalidades, donde el sujeto es un paciente con EM con EMSP, la exposición acumulativa del agente reparador, por ejemplo, el antagonista de LINGO-1 (por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1), en el sujeto, es de entre alrededor de 12.000 µg*día/mL a alrededor de 72.000 µg*día/mL; típicamente entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL, y más típicamente, entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 35.000 µg*día/mL, entre alrededor de 35.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL (por ejemplo, como se determina mediante la exposición al fármaco total en el tiempo por ejemplo, área acumulativa bajo la curva (AUC) mostrada en la **Figura 28B**). En otras modalidades, la exposición acumulativa del agente reparador, en el sujeto, es entre alrededor de 16.000 µg*día/mL a alrededor de 63.000 µg*día/mL; típicamente entre alrededor de 16.000 µg*día/mL a alrededor de 44.000 µg*día/mL, y más típicamente entre alrededor de 16.000 µg*día/mL a alrededor de 28.000 µg*día/mL. En otras modalidades, la exposición acumulativa del agente reparador, en el sujeto, es entre alrededor de 28.000 µg*día/mL a alrededor de 63.000 µg*día/mL; típicamente entre alrededor de 28.000 µg*día/mL a alrededor de 44.000 µg*día/mL. En una modalidad, la exposición acumulativa es entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL. En otra modalidad, la exposición acumulativa es entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 35.000 µg*día/mL. En otra modalidad, la exposición acumulativa es entre alrededor de 35.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL. En una modalidad, un sujeto que tiene EMSP con cualquiera de las exposiciones acumulativas anteriores del agente reparador muestra un puntaje de respuesta general promedio de alrededor de -0,2 a 0,6, por ejemplo, alrededor de 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5 o 0,6 como se muestra en la **Figura 28B,** por ejemplo, en comparación con un sujeto que no recibió el agente reparador.

En algunas modalidades donde el sujeto es un paciente con EM de menos de 40 años, la exposición acumulativa del agente reparador, por ejemplo, el antagonista de LINGO-1 (por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1), en el sujeto, es de entre alrededor de 12.000 µg*día/mL a alrededor de 106.000 µg*día/mL, entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 72.000 µg*día/mL; típicamente entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL, y más típicamente, entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 35.000 µg*día/mL, entre alrededor de 35.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL (por ejemplo, como se determina mediante la exposición al fármaco total en el tiempo por ejemplo, área acumulativa bajo la curva (AUC) mostrada en la **Figura 29A**). En otras modalidades, la exposición acumulativa del agente reparador, en el sujeto, es entre alrededor de 16.000 µg*día/mL a alrededor de 87.000 µg*día/mL, alrededor de 16.000 µg*día/mL

a alrededor de 63.000 µg*día/mL; típicamente entre alrededor de 16.000 µg*día/mL a alrededor de 44.000 µg*día/mL, y más típicamente entre alrededor de 16.000 µg*día/mL a alrededor de 28.000 µg*día/mL. En otras modalidades, la exposición acumulativa del agente reparador, en el sujeto, es entre alrededor de 28.000 µg*día/mL a alrededor de 87.000 µg*día/mL, alrededor de 28.000 µg*día/mL a alrededor de 63.000 µg*día/mL; típicamente entre alrededor de 28.000 µg*día/mL a alrededor de 44.000 (µg*día/mL. En una modalidad, la exposición acumulativa es entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL. En otra modalidad, la exposición acumulativa es entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 35.000 µg*día/mL. En otra modalidad, la exposición acumulativa es entre alrededor de 35.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL. En una modalidad, un sujeto que tiene menos de 40 años con cualquiera de las exposiciones acumulativas anteriores del agente reparador muestra un puntaje de respuesta general promedio de alrededor de 0 a 0,3, por ejemplo, alrededor de 0,1, 0,2 o 0,3 como se muestra en la **Figura 25A,** por ejemplo, en comparación con un sujeto que no recibió el agente reparador.

En algunas modalidades donde el sujeto es un paciente con EM de 40 años o más, la exposición acumulativa del agente reparador, por ejemplo, el antagonista de LINGO-1 (por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1), en el sujeto, es de entre alrededor de 12.000 µg*día/mL a alrededor de 106.000 µg*día/mL, entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 72.000 µg*día/mL; típicamente entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL, y más típicamente, entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 35.000 µg*día/mL, entre alrededor de 35.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL (por ejemplo, como se determina mediante la exposición al fármaco total en el tiempo por ejemplo, área acumulativa bajo la curva (AUC) mostrada en la **Figura 29B**). En otras modalidades, la exposición acumulativa del agente reparador, en el sujeto, es entre alrededor de 16.000 µg*día/mL a alrededor de 87.000 µg*día/mL, alrededor de 16.000 µg*día/mL a alrededor de 63.000 µg*día/mL; típicamente entre alrededor de 16.000 µg*día/mL a alrededor de 44.000 µg*día/mL, y más típicamente entre alrededor de 16.000 µg*día/mL a alrededor de 28.000 µg*día/mL. En otras modalidades, la exposición acumulativa del agente reparador, en el sujeto, es entre alrededor de 28.000 µg*día/mL a alrededor de 87.000 µg*día/mL, alrededor de 28.000 µg*día/mL a alrededor de 63.000 µg*día/mL; típicamente entre alrededor de 28.000 µg*día/mL a alrededor de 44.000 µg*día/mL. En una modalidad, la exposición acumulativa es entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL. En otra modalidad, la exposición acumulativa es entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 35.000 µg*día/mL. En otra modalidad, la exposición acumulativa es entre alrededor de 35 000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL. En una modalidad, un sujeto de 40 años o más con cualquiera de las exposiciones acumulativas anteriores del agente reparador muestra un puntaje de respuesta general promedio de alrededor de 0 a 0,6, por

ejemplo, alrededor de 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5 o 0,6 como se muestra en la **Figura 29B,** por ejemplo, en comparación con un sujeto que no recibió el agente reparador.

En algunas modalidades donde el sujeto es un paciente con EM que muestra un resultado terapéutico mejorado en una medida de función de las extremidades superiores, por ejemplo, mediante el uso de una prueba una prueba de varillas en 9 orificios (9HPT, por sus siglas en inglés), la exposición acumulativa del agente reparador, por ejemplo, el antagonista de LINGO-1 (por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1), lo que tiene como consecuencia dicho resultado terapéutico mejorado en el sujeto, entre alrededor de 12.000 µg*día/mL a alrededor de 106.000 µg*día/mL, entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 72.000 µg*día/mL; típicamente entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL, y más típicamente alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 35.000 µg*día/mL, entre alrededor de 35.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL (por ejemplo, como se determina mediante la exposición al fármaco total en el tiempo por ejemplo, el área acumulativa debajo de la curva (AUC) mostradas en las **Figuras 30A** y **30B).** En otras modalidades, la exposición acumulativa del agente reparador, en el sujeto, es entre alrededor de 16.000 µg*día/mL a alrededor de 87.000 µg*día/mL, alrededor de 16.000 µg*día/mL a alrededor de 63.000 µg*día/mL; típicamente entre alrededor de 16.000 µg*día/mL a alrededor de 44.000 µg*día/mL, y más típicamente entre alrededor de 16.000 µg*día/mL a alrededor de 28.000 µg*día/mL. En otras modalidades, la exposición acumulativa del agente reparador, en el sujeto, es entre alrededor de 28.000 µg*día/mL a alrededor de 87.000 µg*día/mL, alrededor de 28.000 µg*día/mL a alrededor de 63.000 µg*día/mL; típicamente entre alrededor de 28.000 µg*día/mL a alrededor de 44.000 µg*día/mL. En una modalidad, la exposición acumulativa es entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL. En otra modalidad, la exposición acumulativa es entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 35.000 µg*día/mL. En otra modalidad, la exposición acumulativa es entre alrededor de 35.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL. En una modalidad, un sujeto que tiene cualquiera de las exposiciones acumulativas mencionadas anteriormente del agente reparador muestra un puntaje de respuesta mejorado mediante el uso de la prueba de 9HPT de alrededor de -1,5 a -2 como se muestra en las **Figuras 30A** y **30B,** por ejemplo, en comparación con un sujeto que no recibe el agente reparador.

En algunas modalidades donde el sujeto es un paciente con EM que muestra un resultado terapéutico mejorado en una medida de función ambulatoria de corta distancia, por ejemplo, mediante el uso de una prueba de caminata cronometrada de 25 pies (T25FW, por sus siglas en inglés), la exposición acumulativa del agente reparador, por ejemplo, el antagonista de LINGO-1 (por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1), lo que tiene como consecuencia dicho resultado terapéutico mejorado en el sujeto, entre alrededor de 12.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL; típicamente entre

alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL, y más típicamente alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 35.000 µg*día/mL, entre alrededor de 35.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL (por ejemplo, como se determina mediante la exposición al fármaco total en el tiempo por ejemplo, el área acumulativa debajo de la curva (AUC) mostradas en las **Figuras 31).** En otras modalidades, la exposición acumulativa del agente reparador, en el sujeto, es entre alrededor de 16.000 µg*día/mL a alrededor de 44.000 µg*día/mL; y más típicamente entre alrededor de 16.000 µg*día/mL a alrededor de 28.000 µg*día/mL. En aun otras modalidades, la exposición acumulativa del agente reparador en el sujeto se encuentra entre alrededor de 28.000 µg*día/mL a alrededor de 44.000 µg*día/mL. En una modalidad, la exposición acumulativa es entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL. En otra modalidad, la exposición acumulativa es entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 35.000 µg*día/mL. En otra modalidad, la exposición acumulativa es entre alrededor de 35.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL. En una modalidad, un sujeto que tiene cualquiera de las exposiciones acumulativas mencionadas anteriormente del agente reparador muestra un puntaje de respuesta mejorado mediante el uso de la prueba de T25FW de menos de 1 como se muestra en la **Figura 31,** por ejemplo, en comparación con un sujeto que no recibe el agente reparador.

En una modalidad, el agente reparador administrado es un antagonista de LINGO-1 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LINGO, tal como se describe en la presente) como monoterapia o una terapia de combinación. En una modalidad, el agente reparador es una molécula de anticuerpo anti-LINGO-1, que se administra en una cantidad que varía de alrededor de 0,3 mg/kg, alrededor de 1 mg/kg, alrededor de 3 mg/kg, alrededor de 5 mg/kg, alrededor de 10 mg/kg, alrededor de 30 mg/kg, alrededor de 60 mg/kg, alrededor de 100 mg/kg, o alrededor de 150 mg/kg; por ejemplo, entre alrededor de 1 a alrededor de 150 mg/kg, alrededor de 3 a alrededor de 100 mg/kg, alrededor de 5 a 50 mg/kg, alrededor de 10 a alrededor de 30 mg/kg, alrededor de 5 a alrededor de 15 mg/kg, alrededor de 7 a alrededor de 12 mg/kg, alrededor de 10 a 20 mg/kg, alrededor de 20 alrededor de 30 mg/kg, alrededor de 3 a alrededor de 5 mg/kg; o típicamente, 3 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg,30 mg/kg o 100 mg/kg. En otras modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra como una dosis fija, por ejemplo alrededor de 150 mg a alrededor de 7500 mg, alrededor de 100 mg a alrededor de 7000 mg, alrededor de 200 mg a alrededor de 3500 mg, alrededor de 250 mg a alrededor de 3000 mg, alrededor de 300 mg a alrededor de 2000 mg, alrededor de 350 mg a alrededor de 1500 mg, alrededor de 500 mg a alrededor de 1000 mg, alrededor de 700 mg a alrededor de 900 mg, alrededor de 200 mg a alrededor de 350 mg, o alrededor de 7000 mg, alrededor de 5000 mg, alrededor de 2000 mg, alrededor de 700 mg, alrededor de 500 mg, alrededor de 350 mg, o alrededor de 200 mg. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra en una dosis fija de alrededor de

700 mg a alrededor de 850 mg cada cuatro semanas, por ejemplo, alrededor de 750 mg a alrededor de 800 mg cada 4 semanas. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra en una dosis fija de alrededor de 700 mg cada cuatro semanas, alrededor de 725 mg cada cuatro semanas, alrededor de 750 mg cada cuatro semanas, alrededor de 775 mg cada cuatro semanas, alrededor de 800 mg cada cuatro semanas, alrededor de 825 mg cada cuatro semanas o alrededor de 850 mg cada cuatro semanas. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra una vez por mes, o cada 4 semanas, por ejemplo, de forma intravenosa. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra en una dosis fija de alrededor de 750 mg cada cuatro semanas de forma intravenosa.

En determinadas modalidades, el agente reparador (por ejemplo, un antagonista de LINGO-1, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1) se administra en uno o más de los siguientes regímenes de dosificación:

(i) una dosis única de 100 mg/kg, o 7000 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa;

(ii) una dosis de 30 mg/kg, o 2000 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 3 dosis;

(iii) una dosis de 10 mg/kg, 700 mg o 750 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 8 dosis;

(iv) una dosis de 3 mg/kg, o 200 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 18 dosis;

(v) una dosis de 3-5 mg/kg, o 200-350 mg, por ejemplo, administrada de forma subcutánea, cada cuatro semanas, hasta un total de 18 dosis;

(vi) una dosis de 10 mg/kg, o 750 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada 12 semanas, hasta un total de 8 dosis; o

(vii) una dosis de 30 mg/kg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada 24 semanas, hasta un total de 4 dosis.

En una modalidad, se le administra al sujeto el agente reparador de cualquiera de (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi) o (vii) hasta lograr la exposición acumulativa seleccionada. En otras modalidades, se le administra al sujeto el agente reparador como una combinación de uno o más de (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi) o (vii) hasta lograr una exposición acumulativa seleccionada. Puede administrarse cualquier combinación de uno, dos, tres o más de (i), (ii), (iii), (iv), (v), (vi) o (vii) por ejemplo, hasta que se logre una exposición acumulativa seleccionada.

En algunas modalidades, la administración del agente reparador se continúa hasta que se logra una exposición acumulativa seleccionada del agente reparador, por ejemplo, una exposición acumulativa seleccionada como se describe en la presente.

En algunas modalidades, la administración del agente reparador al sujeto es intermitente. En una modalidad, la administración del agente reparador se descontinúa una vez que el sujeto logra una exposición acumulativa seleccionada, por ejemplo, un sujeto dosificado en uno o más regímenes de dosificación descritos en la presente. Una vez que se descontinúa el agente reparador, el sujeto puede ser monitoreado para determinar la reaparición de un síntoma de EM, por ejemplo, mediante el uso de una o más de las evaluaciones neurológicas, de discapacidad, físicas y cognitivas como se describe en la presente. Si uno o más síntomas de EM reaparecen (por ejemplo, la discapacidad del sujeto reaparece o empeora), la administración del agente reparador se reinicia, por ejemplo, siguiendo un ciclo de tratamiento descrito en la presente. En una modalidad, se utiliza el mismo ciclo de tratamiento antes y después del reinicio. En otras modalidades, se utiliza un ciclo de tratamiento diferente antes y después del reinicio. De esta manera, en algunas modalidades, la administración del agente reparador es intermitente entre los ciclos de tratamiento, pero cada ciclo de tratamiento se administra para lograr una exposición acumulativa seleccionada como se describe en la presente.

En modalidades, un régimen de dosificación incluye una o más dosis de un agente reparador administrado en combinación con (antes, simultáneamente o después) la administración de un segundo agente terapéutico, por ejemplo, una o más dosis del agente inmunomodulador como se describe en la presente. En modalidades, un régimen de dosificación incluye la administración intermitente de una o más dosis de un agente reparador en combinación con un segundo agente terapéutico, por ejemplo, una o más dosis del agente inmunomodulador como se describe en la presente. En modalidades, un régimen de dosificación puede tener uno o más períodos sin administración del agente terapéutico, por ejemplo, descansos del fármaco, entre los ciclos de tratamiento.

En otra modalidad, un ciclo de tratamiento comprende la administración de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 en 10 mg/kg una vez cada 3 meses durante 2 años para un total de 8 dosis.

En una modalidad, el sujeto que recibe una administración intermitente del agente reparador tiene una discapacidad acelerada.

En algunas modalidades, el régimen de dosificación, por ejemplo, la administración intermitente, comprende la administración del agente reparador al sujeto durante un período de tiempo fijo, por ejemplo, en un ciclo de tratamiento, seguido de un ciclo sin tratamiento (también designado en la presente como un "descanso del fármaco"). En algunas modalidades, un ciclo de tratamiento con la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 comprende la administración de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 a 10 mg/kg cada 4 semanas durante entre alrededor de 6 meses y alrededor de 12 meses, por ejemplo, alrededor de 6 meses, alrededor de 7 meses, alrededor de 8 meses, alrededor de 9 meses, alrededor de 10 meses, alrededor de 11 meses o alrededor de 12 meses. En algunas

modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra en una dosis fija de alrededor de 700 mg a alrededor de 850 mg cada cuatro semanas, por ejemplo, alrededor de 750 mg a alrededor de 800 mg cada 4 semanas. En algunas modalidades, el descanso del fármaco entre los ciclos de tratamiento con la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 puede ser durante entre alrededor de 6 meses y alrededor de 18 meses o más, por ejemplo, alrededor de 6 meses, alrededor de 7 meses, alrededor de 8 meses, alrededor de 9 meses, alrededor de 10 meses, alrededor de 11 meses, alrededor de 12 meses, alrededor de 13 meses, alrededor de 14 meses, alrededor de 15 meses, alrededor de 16 meses, alrededor de 17 meses o alrededor de 18 meses o más. Un sujeto puede recibir más de un descanso del fármaco por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6 o más descansos del fármaco durante el curso del tratamiento con la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1. En algunas modalidades, los ciclos de tratamiento separados por los descansos del fármaco pueden continuarse durante 3, 4, 5, 6, 7, 8 o más ciclos de tratamiento, o de forma indefinida. En algunas modalidades, el segundo ciclo de tratamiento es más corto que el primer ciclo de tratamiento. En algunas modalidades, el segundo ciclo de tratamiento es más largo que el primer ciclo de tratamiento. En una modalidad, el segundo ciclo de tratamiento tiene la misma longitud que el primer ciclo de tratamiento. En una modalidad, el segundo descanso del fármaco tiene la misma longitud que el primer descanso del fármaco. En algunas modalidades, el segundo descanso del fármaco es más largo que el primer descanso del fármaco. En algunas modalidades, el segundo descanso del fármaco es más corto que el primer descanso del fármaco.

En algunas modalidades, el método incluye el monitoreo del sujeto para el desarrollo de un síntoma de EM una vez que la administración del agente reparador se descontinúa. En una modalidad, el sujeto se evalúa mediante el uso de uno, dos, tres o todos de: (i) una evaluación neurológica por ejemplo, imagenología del tensor de difusión-difusividad radial (DTI-RD, por sus siglas en inglés, por ejemplo, DTI de la totalidad del cerebro); (ii) una medición de discapacidad (por ejemplo, EDSS); (iii) una medición de la función física; o (iii) una medición de la función cognitiva, por ejemplo, como se describe en la presente. Si se identifica que uno o más parámetros de la enfermedad empeoraron, se reinicia la administración del agente reparador. La administración del agente reparador puede continuarse hasta que ocurra una mejora de los síntomas. En una modalidad, el uno o más síntomas de EM incluyen que uno o más síntomas y/o discapacidades empeoren en el sujeto, por ejemplo, la evolución de la enfermedad como se describe en la presente. En una modalidad, el sujeto experimenta una recaída.

En algunas modalidades, el método incluye la selección de un sujeto adecuado para el tratamiento con la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1. En algunas modalidades, el sujeto adecuado para el tratamiento tiene, o se identifica que tiene, 1, 2, 3, 4 o 5 de los siguientes:

(i) Una relación de transferencia de magnetización (MTR, por sus siglas en inglés) de referencia en la lesión T2 de menos de o igual a alrededor de -.25 a alrededor de -.35, por ejemplo, menos de o igual a alrededor de -0,31 unidades de MTR normalizadas (nMTRu);

(ii) Una MTR normalizada en la lesión T2 de menos de o igual a 0 nMTRu;

(iii) Una imagenología del tensor de difusión-difusividad radial (DTI-RD) de referencia en la lesión T2 menor o igual a $0,9x10^{-3}$ mm^2/s para $1,0x10^{-3}$ mm^2/s, por ejemplo, menor o igual a alrededor de $0,95x10^{-3}$ mm^2/s;

(iv) Una DTI-RD en un valor menor o igual a $1,2\ x10^{-3}$ mm^2/s; o

(v) Una duración de la enfermedad de menos de o igual a alrededor de 15 años a alrededor de 35 años; por ejemplo, menor o igual a alrededor de 20 años.

En algunas modalidades, el sujeto adecuado para el tratamiento tiene, o se identifica que tiene, (i) de lo anterior. En otras modalidades, el sujeto adecuado para el tratamiento tiene, o se identifica que tiene, (ii) de lo anterior. En otras modalidades, el sujeto adecuado para el tratamiento tiene, o se identifica que tiene, (iii) de lo anterior. En aun otras modalidades, el sujeto adecuado para el tratamiento tiene, o se identifica que tiene, (iv) de lo anterior. En otras modalidades, el sujeto adecuado para el tratamiento tiene, o se identifica que tiene, (v) de lo anterior. En modalidades, el sujeto adecuado para el tratamiento tiene, o se identifica que tiene, (i) y (iii) de lo anterior. En otras modalidades, el sujeto adecuado para el tratamiento tiene, o se identifica que tiene, (i) y (iv) de lo anterior. En otras modalidades, el sujeto adecuado para el tratamiento tiene, o se identifica que tiene, (i) y (v) de lo anterior. En aun otras modalidades, el sujeto adecuado para el tratamiento tiene, o se identifica que tiene, (ii) y (iii) de lo anterior. En otras modalidades, el sujeto adecuado para el tratamiento tiene, o se identifica que tiene, (ii) y (iv) de lo anterior. En otras modalidades, el sujeto adecuado para el tratamiento tiene, o se identifica que tiene, (ii) y (v) de lo anterior. En otras modalidades, el sujeto adecuado para el tratamiento tiene, o se identifica que tiene, (iii) y (v) de lo anterior. En otras modalidades, el sujeto adecuado para el tratamiento tiene, o se identifica que tiene, (iv) y (v) de lo anterior. En otras modalidades, el sujeto adecuado para el tratamiento tiene, o se identifica que tiene, (i), (iii) y (v) de lo anterior. En otras modalidades, el sujeto adecuado para el tratamiento tiene, o se identifica que tiene, (i), (iv) y (v) de lo anterior. En otras modalidades, el sujeto adecuado para el tratamiento tiene, o se identifica que tiene, (ii), (iii) y (v) de lo anterior. En otras modalidades, el sujeto adecuado para el tratamiento tiene, o se identifica que tiene, (ii), (iv) y (v) de lo anterior. En aun otras modalidades, el sujeto adecuado para el tratamiento tiene, o se identifica que tiene, (i)-(v) de lo anterior.

En algunas modalidades, el método incluye la administración de un régimen de dosificación como se describe en la presente si se identifica que el sujeto tiene 1, 2, 3, 4 o 5 de lo anterior.

En algunas modalidades, el método incluye la administración de un régimen de dosificación como se describe en la presente si se identifica que el sujeto tiene (i) o (ii) de lo anterior. En modalidades, el método comprende adicionalmente la administración del régimen de dosificación si se identifica que el sujeto tiene (iii) o (iv) de lo anterior, de esta manera, se identifica que el sujeto tiene uno de: (i) y (iii), (i) y (iv), (ii) y (iii) o (ii) y (iv) de lo anterior. En modalidades, el método comprende adicionalmente la administración del régimen de dosificación si se identifica que el sujeto tiene (v) de lo anterior, de esta manera, se identifica que el sujeto tiene (i) y (v) o (ii) y (v) de lo anterior. En modalidades, el método comprende adicionalmente la administración del régimen de dosificación si se identifica que el sujeto tiene (iii)-(v) o (iv)-(v) de lo anterior, de esta manera se identifica que el sujeto tiene (i) - (v) de lo anterior.

En aun otras modalidades, el método incluye la administración de un régimen de dosificación como se describe en la presente si se identifica que el sujeto tiene (iii) o (iv) de lo anterior. En modalidades, el método comprende adicionalmente la administración del régimen de dosificación si se identifica que el sujeto tiene (v) de lo anterior, de esta manera, se identifica que el sujeto tiene (iii) y (v) o (iv) y (v) de lo anterior.

En algunas modalidades, el método incluye la selección de un sujeto adecuado para el tratamiento con la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1. En algunas modalidades, el sujeto adecuado para el tratamiento tiene, o se identifica que tiene todas las siguientes:

(i) Una relación de transferencia de magnetización (MTR) de referencia en la lesión T2 menor o igual a alrededor de -0,31 unidades de MTR normalizadas (nMTRu) o una MTR normalizada en la lesión T2 menor o igual a 0 nMTRu;

(ii) Una imagenología del tensor de difusión-difusividad radial de referencia (DTI-RD) en la lesión T2 menor o igual a $0,95x10^{-3}$ mm^2/s o una DTI-RD en un valor menor o igual a $1,2x10^{-3}$ mm^2/s; y

(iii) Una duración de enfermedad de menos de o igual a alrededor 20 años.

En algunas modalidades, el método incluye la administración de una molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 en una dosis de alrededor de 10 mg/kg si se identifica que el sujeto tiene (i)-(iii) de lo anterior. En otras modalidades, el método incluye la administración de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 en una dosis fija de alrededor de 750 mg si se identifica que el sujeto tiene (i)-(iii) de lo anterior.

En otras modalidades, el método incluye la selección de un sujeto adecuado para el tratamiento con la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1. En algunas modalidades, el sujeto adecuado para el tratamiento tiene, o se identifica que tiene, uno o ambos de los siguientes:

(i) Una MTR, de referencia en la lesión T2 de menos de o igual a alrededor de -.25 a -.35 por ejemplo, menos de o igual a alrededor de -0,31 nMTRu; o

(ii) Una duración de la enfermedad de menos de o igual a alrededor de 10 años a alrededor de 15

años; por ejemplo, menor o igual a alrededor de 12 años.

En algunas modalidades, el sujeto adecuado para el tratamiento tiene, o se identifica que tiene, (i) de lo anterior. En otras modalidades, el sujeto adecuado para el tratamiento tiene, o se identifica que tiene, (ii) de lo anterior. En modalidades, el sujeto adecuado para el tratamiento tiene, o se identifica que tiene, (i) y (ii) de lo anterior.

En algunas modalidades, el método incluye la administración de un régimen de dosificación como se describe en la presente si se identifica que el sujeto tiene 1 o 2 de lo anterior.

En algunas modalidades, el método incluye la administración de un régimen de dosificación como se describe en la presente si se identifica que el sujeto tiene (i) de lo anterior. En modalidades, el método comprende adicionalmente la administración del régimen de dosificación si se identifica que el sujeto tiene (ii) de lo anterior, de esta manera, se identifica que el sujeto tiene (i) y (ii) de lo anterior.

En otras modalidades, el método incluye la administración de un régimen de dosificación como se describe en la presente si se identifica que el sujeto tiene (ii) de lo anterior.

En otras modalidades, el método incluye la selección de un sujeto adecuado para el tratamiento con la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1. En algunas modalidades, el sujeto adecuado para el tratamiento tiene, o se identifica que tiene, uno o ambos de los siguientes:

(i) Una MTR de referencia en la lesión T2 de menos de o igual a alrededor de -.15 a alrededor de -.20 por ejemplo, menos de o igual a alrededor de -0,17 unidades de MTR normalizadas (nMTRu); o

(ii) Una DTI-RD de referencia en la lesión T2 menor o igual a $0,9x10^{-3}$ mm^2/s para $1,0x10^{-3}$ mm^2/s, por ejemplo, menor o igual a alrededor de $0,98x10^{-3}$ mm^2/s;

En algunas modalidades, el sujeto adecuado para el tratamiento tiene, o se identifica que tiene, (i) de lo anterior. En otras modalidades, el sujeto adecuado para el tratamiento tiene, o se identifica que tiene, (ii) de lo anterior. En modalidades, el sujeto adecuado para el tratamiento tiene, o se identifica que tiene, (i) y (ii) de lo anterior.

En algunas modalidades, el método incluye la administración de un régimen de dosificación como se describe en la presente si se identifica que el sujeto tiene 1 o 2 de lo anterior.

En otras modalidades, el método incluye la administración de un régimen de dosificación como se describe en la presente si se identifica que el sujeto tiene (i) de lo anterior. En modalidades, el método comprende adicionalmente la administración del régimen de dosificación si se identifica que el sujeto tiene (ii) de lo anterior, de esta manera, se identifica que el sujeto tiene (i) y (ii) de lo anterior.

En otras modalidades, el método incluye la administración de un régimen de dosificación como se describe en la presente si se identifica que el sujeto tiene (ii) de lo anterior.

En otras modalidades, el método incluye la selección de un sujeto adecuado para el tratamiento con la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1. En algunas modalidades, el sujeto adecuado para el tratamiento

tiene, o se identifica que tiene ambas de las siguientes:

(i) Una MTR de referencia en la lesión T2 de menos de o igual a alrededor de -0,17 unidades de MTR normalizadas (nMTRu); y

(ii) Una DTI-RD de referencia en la lesión T2 de menos de o igual a alrededor de $0,98x10^{-3}$ mm^2/s.

En algunas modalidades, el método incluye la administración de una molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 en una dosis de alrededor de 10 mg/kg si se identifica que el sujeto tiene (i) y (ii) de lo anterior. En otras modalidades, el método incluye la administración de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 en una dosis fija de alrededor de 750 mg si se identifica que el sujeto tiene (i) y (ii) de lo anterior.

nMTRu son unidades de MTR normalizadas. Con el fin de comparar directamente los datos adquiridos en diferentes centros, los valores de MTR se mapean en una escala normalizada donde 0 es la MTR media de materia gris normal y 1 es la MTR meda de la materia blanca normal. Estos valores de referencia se miden para un escáner particular mediante una ejecución de prueba para el sitio, que se lleva a cabo en un sujeto saludable. Mediante los valores de referencia de la ejecución de prueba, se construye una función de mapeo lineal que traduce los valores de MTR de ese escáner en valor de MTR calibrados en la escala normalizada. En la escala normalizada, los valores de MTR en el tejido cerebral, que incluye lesiones no agudas, típicamente varían de alrededor de -0,5 a 1,5. La MTR en lesiones agudas puede ser mucho más baja. (Ver Brown RA, et ál. Proc Inti Soc Mag Reson Med. 2011; 19:4082).

En otras modalidades, el método incluye la selección de un sujeto adecuado para el tratamiento con la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1. En algunas modalidades, el sujeto adecuado para el tratamiento tiene, o se identifica que tiene, una DTI-RD en la lesión T2 de menos de alrededor de $0,7x10^{-3}$ mm^2/s a alrededor de $0,8x10^{-3}$ mm^2/s, por ejemplo, menos de alrededor de $0,732x10^{-3}$ mm^2/s en la referencia, por ejemplo, antes del tratamiento. En algunas modalidades, el método incluye adicionalmente administrar un régimen de dosificación como se describe en la presente si se identifica que el sujeto tiene una DTI-RD en la lesión T2 de menos de $0,7x10^{-3}$ mm^2/s a $0,8x10^{-3}$ mm^2/s, por ejemplo, menos de alrededor de $0,732x10^{-3}$ mm^2/s en la referencia, por ejemplo, antes del tratamiento.

En determinadas modalidades, el agente reparador administrado es un antagonista de LINGO-1 (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LINGO, tal como se describe en la presente). En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO es opicinumab (también designado en la presente como "BIIB033"). En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 comprende (i) una cadena pesada que comprende, consiste esencialmente en o consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 275 y (ii) una cadena ligera que comprende, consiste esencialmente en o consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 276.

En otras modalidades, el agente reparador administrado es un antagonista de LINGO-1 (por ejemplo, un anticuerpo anti-LINGO, tal como se describe en la presente) en combinación con un segundo agente (por ejemplo, un agente inmunomodulador, tal como se describe en la presente). En una modalidad, el agente reparador es un anticuerpo anti-LINGO (por ejemplo, opicinumab), que se administra como una terapia de combinación en una cantidad que varía de alrededor de 1 mg/kg a alrededor de 3 mg/kg, alrededor de 5 mg/kg, alrededor de 10 mg/kg, alrededor de 30 mg/kg, alrededor de 60 mg/kg, o alrededor de 100 mg/kg; por ejemplo, entre alrededor de 1 a alrededor de 150 mg/kg, alrededor de 3 a alrededor de 100 mg/kg, alrededor de 5 a 50 mg/kg, alrededor de 10 a alrededor de 30 mg/kg, alrededor de 5 a alrededor de 15 mg/kg, alrededor de 7 a alrededor de 12 mg/kg, alrededor de 10 a 20 mg/kg, alrededor de 20 a 30 mg/kg, o 3 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg o 100 mg/kg. En una modalidad, el agente reparador se administra como una terapia de combinación en una cantidad de alrededor de 10 mg/kg. En otras modalidades, el agente reparador se administra como una terapia de combinación en una cantidad que varía de alrededor de 150 mg a alrededor de 7500 mg, alrededor de 100 mg a alrededor de 7000 mg, alrededor de 200 mg a alrededor de 3500 mg, alrededor de 250 mg a alrededor de 3000 mg, alrededor de 300 mg a alrededor de 2000 mg, alrededor de 350 mg a alrededor de 1500 mg, alrededor de 500 mg a alrededor de 1000 mg, alrededor de 700 mg a alrededor de 900 mg, alrededor de 200 mg a alrededor de 350 mg; o alrededor de 7000 mg, alrededor de 5000 mg, alrededor de 2000 mg, alrededor de 750 mg, alrededor de 700 mg, alrededor de 500 mg, alrededor de 350 mg o alrededor de 200 mg. En una modalidad, el agente reparador se administra como una terapia de combinación en una cantidad de alrededor de 750 mg. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra en una dosis fija de alrededor de 700 mg a alrededor de 850 mg cada cuatro semanas, por ejemplo, alrededor de 750 mg a alrededor de 800 mg cada 4 semanas. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra en una dosis fija de alrededor de 700 mg cada cuatro semanas, alrededor de 725 mg cada cuatro semanas, alrededor de 750 mg cada cuatro semanas, alrededor de 775 mg cada cuatro semanas, alrededor de 800 mg cada cuatro semanas, alrededor de 825 mg cada cuatro semanas o alrededor de 850 mg cada cuatro semanas. En una modalidad, el agente reparador se administra como una terapia de combinación en una cantidad de alrededor de 750 mg cada cuatro semanas. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra una vez al mes, o cada 4 semanas, por ejemplo, de forma intravenosa. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra en combinación con un segundo agente en una dosis fija de alrededor de 750 mg cada cuatro semanas de forma intravenosa. En una modalidad, el agente inmunomodulador se administra de acuerdo con el estándar de cuidados para ese agente, por ejemplo, como se describe en la presente. En otra modalidad, la administración del antagonista de LINGO permite la

administración de una cantidad reducida del agente inmunomodulador.

En una modalidad, el sujeto (por ejemplo, el ser humano) tiene, o se encuentra en riesgo de tener, EM. En una modalidad, el sujeto es un ser humano que tiene, o se encuentra en riesgo de tener, EM de alrededor de 40 años de edad o mayor. En otra modalidad, el sujeto es un ser humano que tiene, o se encuentra en riesgo de tener, EM de alrededor de 40 años de edad o menor.

En una modalidad, el sujeto humano tiene uno o más síntomas asociados con EM. En determinadas modalidades, el sujeto con EM se elige de un ser humano que tiene uno o más de: EMRR (por ejemplo, EMRR inactiva, EMRR activa), EM progresiva primaria (EMPP), o EM progresiva secundaria (EMSP), o EMSP activa. En una modalidad, el sujeto tiene una forma recurrente de EM. En una modalidad, el sujeto tiene EMRR o EMSP. En una modalidad, el sujeto con EM tiene EMSP. En una modalidad, el sujeto con EM tiene EMRR.

En algunas modalidades, el sujeto tiene una forma recurrente de EM. Por ejemplo, el sujeto muestra una actividad recurrente dentro de 2 años, dentro de 1,5 años, dentro de 1 año, dentro de 8 meses, dentro de 6 meses o dentro de 3 meses o menos, antes de comenzar el tratamiento con el agente reparador, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1.

En un aspecto, la invención proporciona un método de tratamiento de EMSP en un sujeto. El método incluye la administración de un agente reparador como se describe en la presente, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LINGO-1, en una cantidad y/o en una frecuencia (por ejemplo, al menos un régimen de dosificación) suficiente para tener como resultado una exposición acumulativa seleccionada, mediante lo cual se trata el trastorno de EMSP. En algunas modalidades, la exposición acumulativa seleccionada se encuentra entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 35.000 µg*día/mL en el sujeto. En algunas modalidades, la administración del agente reparador, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1, se continúa hasta que se logra la exposición acumulativa seleccionada de la molécula del agente reparador. En otras modalidades, la administración del agente reparador se descontinúa una vez que se logra la exposición acumulativa seleccionada del agente reparador.

En otro aspecto, la invención presenta una molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso en el tratamiento de un sujeto que tiene esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP), donde dicha molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra en una cantidad y/o en una frecuencia (por ejemplo, al menos un régimen de dosificación) suficiente para tener como resultado una exposición acumulativa seleccionada de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1. En algunas modalidades, la exposición acumulativa seleccionada de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se encuentra entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 35.000 µg*día/mL en el sujeto. En algunas modalidades, la administración del agente reparador, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-

LINGO-1, se continúa hasta que se logra la exposición acumulativa seleccionada de la molécula del agente reparador. En otras modalidades, la administración del agente reparador se descontinúa una vez que se logra la exposición acumulativa seleccionada del agente reparador.

En algunas modalidades, el agente reparador (por ejemplo, un antagonista de LINGO-1, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1) se administra al sujeto en uno o más de los siguientes regímenes de dosificación:

(i) una dosis única de 100 mg/kg, o 7000 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa;

(ii) una dosis de 30 mg/kg, o 2000 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 3 dosis;

(iii) una dosis de 10 mg/kg, 700 mg o 750 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 8 dosis;

(iv) una dosis de 3 mg/kg, o 200 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 18 dosis;

(v) una dosis de 3-5 mg/kg, o 200-350 mg, por ejemplo, administrada de forma subcutánea, cada cuatro semanas, hasta un total de 18 dosis;

(vi) una dosis de 10 mg/kg, o 750 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada 12 semanas, hasta un total de 8 dosis; o

(vii) una dosis de 30 mg/kg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada 24 semanas, hasta un total de 4 dosis.

En aun otro aspecto, la invención proporciona un método para mejorar una discapacidad, por ejemplo, una discapacidad para caminar, en un sujeto, por ejemplo, un paciente con EM. El método incluye la administración de un agente reparador como se describe en la presente, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LINGO-1, en una cantidad y/o en una frecuencia (por ejemplo, al menos un régimen de dosificación) suficiente para tener como resultado una exposición acumulativa seleccionada en el sujeto, mediante lo cual se mejora la discapacidad. En algunas modalidades, la exposición acumulativa seleccionada se encuentra entre alrededor de 20 000 µg*día/mL a alrededor de 35 000 µg*día/mL en el sujeto. En algunas modalidades, la administración del agente reparador, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1, se continúa hasta que se logra la exposición acumulativa seleccionada de la molécula del agente reparador. En otras modalidades, la administración del agente reparador se descontinúa una vez que se logra la exposición acumulativa seleccionada del agente reparador.

En otro aspecto, la invención presenta un agente reparador, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LINGO-1, para el uso en la mejora de una discapacidad, por ejemplo, una discapacidad para caminar, en un sujeto con EM, donde dicha molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra en una

cantidad y/o a una frecuencia (por ejemplo, al menos un régimen de dosificación) suficiente para tener como resultado una exposición acumulativa seleccionada del agente reparador, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1, en el sujeto. En algunas modalidades, la exposición acumulativa seleccionada se encuentra entre alrededor de 20 000 µg*día/mL a alrededor de 35 000 µg*día/mL en el sujeto. En algunas modalidades, la administración del agente reparador, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1, se continúa hasta que se logra la exposición acumulativa seleccionada de la molécula del agente reparador. En otras modalidades, la administración del agente reparador se descontinúa una vez que se logra la exposición acumulativa seleccionada del agente reparador.

En algunas modalidades, el agente reparador (por ejemplo, un antagonista de LINGO-1, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1) se administra al sujeto en uno o más de los siguientes regímenes de dosificación:

(i) una dosis única de 100 mg/kg, o 7000 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa;

(ii) una dosis de 30 mg/kg, o 2000 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 3 dosis;

(iii) una dosis de 10 mg/kg, 700 mg o 750 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 8 dosis;

(iv) una dosis de 3 mg/kg, o 200 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 18 dosis;

(v) una dosis de 3-5 mg/kg, o 200-350 mg, por ejemplo, administrada de forma subcutánea, cada cuatro semanas, hasta un total de 18 dosis;

(vi) una dosis de 10 mg/kg, o 750 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada 12 semanas, hasta un total de 8 dosis; o

(vii) una dosis de 30 mg/kg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada 24 semanas, hasta un total de 4 dosis.

En algunas modalidades, el sujeto no fue tratado o fue tratado previamente con una terapia de modificación de la enfermedad. Los ejemplos de las terapias de modificación de la enfermedad (TMD) para el EM, incluyen terapias orales, tales como Tecfidera ®, Aubagio® o Gilenya ®; terapias inyectables, tales como Avonex ®, Betaseron ®, Copaxone ®, Extavia ®, Glatopa ®, Plegridy ® o Rebif ®; terapias de infusión, tales como Tysabri ®, Lemtrada ® o Novantrone ®. En una modalidad, el sujeto se trató anteriormente con un agente de IFNβ, por ejemplo, Avonex ®.

En algunas modalidades, el sujeto tiene un puntaje de EDSS de referencia de 2-6 antes de comenzar el tratamiento con un agente reparador, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1. En algunas modalidades, el sujeto tiene un puntaje de EDSS de alrededor de 2. En algunas modalidades, el sujeto tiene un puntaje de EDSS de alrededor de 3. En algunas modalidades, el sujeto tiene un

puntaje de EDSS de alrededor de 4. En algunas modalidades, el sujeto tiene un puntaje de EDSS de alrededor de 5. En algunas modalidades, el sujeto tiene un puntaje de EDSS de alrededor de 6.

En algunas modalidades, el sujeto tiene una discapacidad para caminar, antes de comenzar el tratamiento con un agente reparador, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1.

En algunas modalidades, el sujeto se evaluó mediante uno o más (por ejemplo, uno, dos, tres o todos) de:

(i) evaluación neurológica por ejemplo, imagenología del tensor de difusión-difusividad radial (DTI-RD, por ejemplo, DTI de la totalidad del cerebro);

(ii) una medición de la discapacidad (por ejemplo, EDSS donde una reducción del puntaje indica una mejora y un aumento del puntaje indica un empeoramiento).

(iii) una medición de la función física, por ejemplo función de las extremidades superiores, por ejemplo, mediante el uso de la prueba de varillas en 9 orificios (9HPT con mano dominante y no dominante, donde una reducción en el tiempo indica mejora y un aumento en el tiempo indica empeoramiento), una medición de la función ambulatoria de corta distancia, por ejemplo, mediante el uso de una caminata cronometrada de 25 pies (T25FW, donde una reducción en el tiempo indica mejora y un aumento en el tiempo indica empeoramiento) o una medición de la función ambulatoria de larga distancia, por ejemplo, mediante el uso de una prueba de caminata de 6 minutos (6MW, por sus siglas en inglés, donde una reducción en el tiempo indica la mejora y el aumento en el tiempo indica el empeoramiento);

(iv) una medición de la función cognitiva, por ejemplo, PASAT-3, donde un aumento del puntaje indica una mejora y una disminución del puntaje indica empeoramiento; o

(v) una medición de la función cognitiva, por ejemplo, SDMT, donde un aumento del puntaje indica una mejora y una disminución del puntaje indica empeoramiento.

Las metodologías adicionales para la evaluación del sujeto se describen en la presente más adelante.

En una modalidad, el sujeto es un paciente con EM que responde a la mejora.

Tal como se utiliza en la presente, "que responde a la mejora" hace referencia a un sujeto que tiene una mejora confirmada en cualquiera de uno o más componentes de, por ejemplo, 9HPT (cualquier mano), T25FW o PAS AT. En una modalidad, un sujeto que responde a la mejora muestra ≥15 % de cambio a partir de la referencia en cualquiera de 9HPT (cualquier mano), T25FW o PASAT, confirmado 3 meses o posteriormente, o un cambio en EDSS, confirmado 3 meses o posteriormente, o una combinación de ambos.

En otro aspecto, la invención presenta una formulación de dosificación o régimen de dosificación, por ejemplo, una combinación de regímenes de dosificación, que tiene como resultado una exposición acumulativa seleccionada del agente reparador, por ejemplo, el antagonista de LINGO-1 (por ejemplo,

la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1), en el sujeto, es de entre alrededor de 12.000 (µg*día/mL a alrededor de 106.000 µg*día/mL, entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 72.000 µg*día/mL; típicamente entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL, y más típicamente, entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 35 000 µg*día/mL, entre alrededor de 35.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL (por ejemplo, como se determina mediante la exposición al fármaco total en el tiempo por ejemplo, área acumulativa bajo la curva (AUC) mostrada en la **Figura 26**). En otras modalidades, la exposición acumulativa seleccionada del agente reparador, en el sujeto, es entre alrededor de 16.000 µg*día/mL a alrededor de 87.000 µg*día/mL, alrededor de 16.000 µg*día/mL a alrededor de 63.000 µg*día/mL; típicamente entre alrededor de 16.000 µg*día/mL a alrededor de 44.000 µg*día/mL, y más típicamente entre alrededor de 16.000 µg*día/mL a alrededor de 28.000 µg*día/mL. En otras modalidades, la exposición acumulativa seleccionada del agente reparador, en el sujeto, es entre alrededor de 28.000 µg*día/mL a alrededor de 87.000 µg*día/mL, alrededor de 28.000 µg*día/mL a alrededor de 63.000 µg*día/mL; típicamente entre alrededor de 28.000 µg*día/mL a alrededor de 44.000 µg*día/mL. En una modalidad, la exposición acumulativa seleccionada es entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL. En otra modalidad, la exposición acumulativa seleccionada es entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 35.000 µg*día/mL. En otra modalidad, la exposición acumulativa seleccionada es entre alrededor de 35.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL. En modalidades, se dicta que la molécula de anticuerpo sea administrada en uno o más de los siguientes regímenes de dosificación que siguen:

(i) una dosis única de 100 mg/kg, o 7000 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa;

(ii) una dosis de 30 mg/kg, o 2000 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 3 dosis;

(iii) una dosis de 10 mg/kg, 700 mg o 750 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 8 dosis;

(iv) una dosis de 3 mg/kg, o 200 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 18 dosis;

(v) una dosis de 3-5 mg/kg, o 200-350 mg, por ejemplo, administrada de forma subcutánea, cada cuatro semanas, hasta un total de 18 dosis;

(vi) una dosis de 10 mg/kg, o 750 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada 12 semanas, hasta un total de 8 dosis; o

(vii) una dosis de 30 mg/kg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada 24 semanas, hasta un total de 4 dosis.

Se proporcionan también kits que incluyen el agente reparador, por ejemplo, el antagonista de

LINGO-1 (por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1) para el uso en el o los regímenes de dosificación que tienen como resultado una exposición acumulativa seleccionada del agente reparador por ejemplo, el antagonista de LINGO-1 (por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1) en el sujeto. Los kits pueden, opcionalmente, incluir instrucciones para la administración del agente reparador, por ejemplo, administración diferencial del agente reparador, por ejemplo, uso discontinuado o uso intermitente. En algunas modalidades, la exposición acumulativa seleccionada del agente reparador es menor que 65.000 µg*día/mL, menos de 32.000 µg*día/mL, menos de 18.000 µg*día/mL, menos de 12.000 µg*día/mL o menos de 8000 µg*día/mL. En modalidades, la exposición acumulativa seleccionada del agente reparador no es menor a 8000 µg*día/mL o 4000 µg*día/mL. En modalidades, se dicta que la molécula de anticuerpo sea administrada en uno o más de los siguientes regímenes de dosificación que siguen:

(i) una dosis única de 100 mg/kg, o 7000 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa;

(ii) una dosis de 30 mg/kg, o 2000 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 3 dosis;

(iii) una dosis de 10 mg/kg, 700 mg o 750 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 8 dosis;

(iv) una dosis de 3 mg/kg, o 200 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 18 dosis;

(v) una dosis de 3-5 mg/kg, o 200-350 mg, por ejemplo, administrada de forma subcutánea, cada cuatro semanas, hasta un total de 18 dosis;

(vi) una dosis de 10 mg/kg, o 750 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada 12 semanas, hasta un total de 8 dosis; o

(vii) una dosis de 30 mg/kg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada 24 semanas, hasta un total de 4 dosis.

Se proporcionan composiciones que comprenden un agente reparador, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LINGO descrita en la presente, para el uso en el tratamiento en un sujeto con una enfermedad desmielinizante del SNC, por ejemplo, EM. En modalidades, dicho agente reparador se administra en al menos un régimen de dosificación que tiene como resultado una exposición acumulativa seleccionada del agente reparador en el sujeto. En algunas modalidades, la exposición acumulativa seleccionada del agente reparador es menor que 65.000 µg*día/mL, menos de 32.000 µg*día/mL, menos de 18.000 µg*día/mL, menos de 12.000 µg*día/mL o menos de 8000 µg*día/mL. En modalidades, la exposición acumulativa seleccionada del agente reparador no es menor a 8000 µg*día/mL o 4000 µg*día/mL. En modalidades, se dicta que la molécula de anticuerpo sea administrada en uno o más de los siguientes regímenes de dosificación que siguen:

(i) una dosis única de 100 mg/kg, o 7000 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa;

(ii) una dosis de 30 mg/kg, o 2000 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 3 dosis;

(iii) una dosis de 10 mg/kg, 700 mg o 750 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 8 dosis;

(iv) una dosis de 3 mg/kg, o 200 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 18 dosis;

(v) una dosis de 3-5 mg/kg, o 200-350 mg, por ejemplo, administrada de forma subcutánea, cada cuatro semanas, hasta un total de 18 dosis;

(vi) una dosis de 10 mg/kg, o 750 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada 12 semanas, hasta un total de 8 dosis; o

(vii) una dosis de 30 mg/kg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada 24 semanas, hasta un total de 4 dosis.

En una modalidad, los kits, regímenes de dosificación y composiciones comprenden adicionalmente un segundo agente, por ejemplo, un segundo agente tal como se describe en la presente (por ejemplo, una molécula de IFN-β1) para administrarse en combinación con el antagonista de LINGO-1.

Las modalidades, características y mejoras adicionales de cualquiera de los métodos, composiciones, regímenes de dosificación y kits descritos en la presente incluyen uno o más de los siguientes:

Trastornos del SNC y enfermedades desmielinizantes del SNC

El trastorno del SNC (por ejemplo, la enfermedad desmielinizante del SNC) puede ser cualquier afección, enfermedad, trastorno o lesión relacionado con uno o más de: desmilinización, dismielinización, lesión axonal, pérdida del área axonal o difusividad axial, o pérdida de la sinapsis/conectividad neuronal y/o disfunción o muerte de un oligodendrocito o una neurona. En determinadas modalidades, el trastorno del SNC afecta el sistema nervioso al causar daño a la vaina de mielina de los axones. En otras modalidades, el trastorno del SNC incluye inhibición de la extensión axonal o de la extensión de neuritas mediada por el receptor de Nogo 1 (NgR1-), por ejemplo, en el cerebro o la médula espinal. En otras modalidades, el trastorno del SNC tiene uno o más componentes inflamatorios. Los ejemplos de trastornos del SNC incluyen, de modo no taxativo, enfermedades desmielinizantes del SNC, lesiones al SNC, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), enfermedad de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, neuropatía diabética, enfermedad desmielinizante inflamatoria idiopática, esclerosis múltiple (EM), neuritis óptica (por ejemplo, neuritis óptica aguda), mielitis transversa, neuromielitis óptica (NMO), deficiencia de vitamina B12, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), encefalomielitis (EPL), encefalomielitis diseminada aguda (EMDA), mielinólisis pontina central (MPC), degeneración walleriana, adrenoleucodistrofia,

enfermedad de Alexander, enfermedad de Pelizaeus Merzbacher (PMZ), leucodistrofias, glaucoma traumático, leucomalacia periventricular (LPV), temblor esencial, apoplejía de la materia blanca, apoplejía o lesión a la materia blanca inducida por toxicidad o radiación. Se puede seleccionar una enfermedad desmielinizante de SNC de una o más de los trastornos mencionados anteriormente. En una modalidad, la enfermedad desmielinizante del SNC es esclerosis múltiple. En otras modalidades, la enfermedad desmielinizante del SNC es neuritis óptica, por ejemplo, neuritis óptica aguda.

Sujetos

Para cualquiera de los métodos, composiciones, regímenes de dosificación y kits descritos en la presente, el sujeto tratado es un sujeto (por ejemplo, un ser humano que tiene o está en riesgo de tener un trastorno del SNC o una enfermedad desmielinizante del SNC, por ejemplo, tal como se describe en la presente.

En determinadas modalidades, el sujeto es un ser humano, por ejemplo, un ser humano adulto. En una modalidad, el sujeto es un ser humano de alrededor de 40 años de edad o más, por ejemplo, al menos 40, 45, 50, 55, 60 años o mayor. En otra modalidad, el sujeto es un ser humano de alrededor de 40 años de edad o menos, por ejemplo, menos de 40, 35, 30, 25, 21 años o menor.

En una modalidad, el sujeto (por ejemplo, el ser humano) tiene, o se encuentra en riesgo de tener, EM. En una modalidad, el sujeto humano tiene uno o más síntomas asociados con EM ("un síntoma de EM"). El sujeto con EM puede estar en cualquier etapa de tratamiento. En determinadas modalidades, el sujeto con EM se elige de un ser humano que tenga uno o más de: EM benigna, EMRR (por ejemplo, EMRR quiescente, EMRR activa), EM primaria progresiva (EMPP) o EM secundaria progresiva (EMSP), EMSP activa, síndrome clínicamente aislado (SCA) o EM clínicamente definida (EMCD). En una modalidad, el sujeto tiene una forma recurrente de EM. En una modalidad, el sujeto tiene EMRR o EMSP. En una modalidad, el sujeto con EM tiene EMSP. En una modalidad, el sujeto con EM tiene EMRR. En otras modalidades, el sujeto tiene uno o más síntomas similares a EM, tales como los del síndrome clínicamente aislado (SCA) o EM clínicamente definida (EMCD). En otras modalidades, el sujeto tiene una o más recurrencias de EM (por ejemplo, neuritis óptica aguda, mielitis transversa, síndrome del tronco encefálico, oftalmoplejía internuclear). En algunas modalidades, el sujeto tiene oftalmoplejía internuclear.

En otras modalidades, el sujeto todavía no tiene un síntoma asociado con EM, pero tiene riesgo de desarrollar la enfermedad. En una modalidad, el sujeto es asintomático al momento del tratamiento, por ejemplo, tratamiento inicial. En algunas modalidades, al sujeto no se le diagnosticó EM, o se le diagnosticó EM, pero no sufre una recaída.

En una modalidad, el sujeto tiene una forma recurrente de EM (por ejemplo, EMRR o EMSP recurrente). En una modalidad, el sujeto tiene EMRR y tiene una o más exacerbaciones clínicas

continuas y/o actividad subclínica, por ejemplo, tal como se observa mediante potenciación de gadolinio (Gd) o desarrollo de lesiones nuevas y/o aumentadas por T2/FLAIR en imagenología de resonancia magnética (por ejemplo, RMI cerebral o de médula espinal). En otra modalidad, el sujeto tiene EMSP y tiene una o más exacerbaciones clínicas continuas y/o actividad subclínica, por ejemplo, tal como se observa mediante potenciación de gadolinio (Gd) o desarrollo de lesiones nuevas y/o aumentadas por T2/FLAIR en imagenología de resonancia magnética (por ejemplo, RMI cerebral o de médula espinal). En una modalidad, el sujeto tiene una forma activa de EM, por ejemplo, una EMRR activa. En otras modalidades, el sujeto con EM tiene al menos una lesión recién desarrollada. En otra modalidad, el sujeto con EM tiene al menos una lesión preexistente. En una modalidad, el sujeto tiene EMRR y tiene una o más lesiones recién desarrolladas o preexistentes, o una combinación de estas. En otras modalidades, el sujeto tiene un puntaje de EDSS inicial de 1,5 a 7.

En una modalidad, el sujeto es un paciente con EM (por ejemplo, un paciente con EMRR y EMSP) antes de la administración de una terapia para EM (una monoterapia o una terapia de combinación de los agentes descritos en la presente). En una modalidad, el sujeto es un paciente al que se le diagnosticó recientemente o no se le diagnosticó EMRR o EMSP. En otra modalidad, un sujeto tiene un síndrome radiológicamente aislado o síndrome clínicamente aislado. En aun otra modalidad, un sujeto tiene un hallazgo asintomático (por ejemplo, no presenta síntomas de EM, pero tiene un hallazgo asociado con EM descubierto en una prueba). En otra modalidad, el sujeto es un paciente con EM (por ejemplo, un paciente con EMRR) después de la administración de una terapia para EM (una monoterapia o una terapia de combinación de los agentes descritos en la presente). En otras modalidades, el sujeto es un paciente con EM después de la administración de terapia para EM durante una, dos semanas, un mes, dos meses, tres meses, cuatro meses, seis meses, un año o más.

En algunas modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, 1, 2, 3, 4 o 5 de los siguientes:

(i) Una relación de transferencia de magnetización (MTR, por sus siglas en inglés) de referencia en la lesión T2 de menos de o igual a alrededor de -.25 a alrededor de -.35, por ejemplo, menos de o igual a alrededor de -0,31 nMTRu;

(ii) Una MTR normalizada en la lesión T2 de menos de o igual a 0 nMTRu;

(iii) Una imagenología del tensor de difusión-difusividad radial (DTI-RD) de referencia en la lesión T2 menor o igual a $0,9x10^{-3}$ mm^2/s para $1,0x10^{-3}$ mm^2/s, por ejemplo, menor o igual a alrededor de $0,95x10^{-3}$ mm^2/s;

(iv) Una DTI-RD en un valor menor o igual a $1,2x10^{-3}$ mm^2/s;

(v) Una duración de la enfermedad de menos de o igual a alrededor de 15 años a alrededor de 35 años; por ejemplo, menor o igual a alrededor de 20 años.

En algunas modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (i) de lo anterior. En otras

modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (ii) de lo anterior. En algunas modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (iii) de lo anterior. En algunas modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (iv) de lo anterior. En algunas modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (v) de lo anterior. En modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (i) y (iii) de lo anterior. En otras modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (i) y (iv) de lo anterior. En otras modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (i) y (v) de lo anterior. En aun otras modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (ii) y (iii) de lo anterior. En aun otras modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (ii) y (iv) de lo anterior. En otras modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (ii) y (v) de lo anterior. En otras modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (iii) y (v) de lo anterior. En otras modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (iv) y (v) de lo anterior. En modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (i), (iii) y (v) de lo anterior. En otras modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene (ii, (iii) y (v) de lo anterior. En otras modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene (i), (iv) y (v) de lo anterior. En aun otras modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (ii), (iv) y (v) de lo anterior. En aun otras modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (i)-(v) de lo anterior.

En algunas modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, todos los siguientes:

(i) Una relación de transferencia de magnetización (MTR) de referencia en la lesión T2 menor o igual a alrededor de -0,31 unidades de MTR normalizadas (nMTRu) o una MTR normalizada en la lesión T2 menor o igual a 0 nMTRu;

(ii) Una imagenología del tensor de difusión-difusividad radial de referencia (DTI-RD) en la lesión T2 menor o igual a $0,95x10^{-3}$ mm^2/s o una DTI-RD en un valor menor o igual a $1,2x10^{-3}$ mm^2/s; y

(iii) Una duración de enfermedad de menos de o igual a alrededor 20 años.

En algunas modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, uno o ambos de los siguientes:

(i) Una MTR, de referencia en la lesión T2 de menos de o igual a alrededor de -.25 a -.35 por ejemplo, menos de o igual a alrededor de -0,31 nMTRu; o

(ii) Una duración de la enfermedad de menos de o igual a alrededor de 10 años a alrededor de 15 años; por ejemplo, menor o igual a alrededor de 12 años.

En algunas modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (i) de lo anterior. En otras modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (ii) de lo anterior. En modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (i) y (ii) de lo anterior.

En algunas modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, uno o ambos de los siguientes:

(i) Una MTR de referencia en la lesión T2 de menos de o igual a alrededor de -.15 a alrededor de -.20 por ejemplo, menos de o igual a alrededor de -0,17 unidades de MTR normalizadas (nMTRu); o

(ii) Una DTI-RD de referencia en la lesión T2 menor o igual a $0,9x10^{-3}$ mm^2/s para $1,0x10^{-3}$ mm^2/s, por

ejemplo, menor o igual a alrededor de $0,98x10^{-3}$ mm^2/s;

En algunas modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (i) de lo anterior. En otras modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (ii) de lo anterior. En modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (i) y (ii) de lo anterior.

En algunas modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, ambos de los siguientes:

(i) Una MTR de referencia en la lesión T2 de menos de o igual a alrededor de -0,17 unidades de MTR normalizadas (nMTRu); y

(ii) Una DTI-RD de referencia en la lesión T2 de menos de o igual a alrededor de $0,98x10^{-3}$ mm^2/s.

En algunas modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, una DTI-RD en la lesión T2 de menos de alrededor de $0,7x10^{-3}$ mm^2/s a alrededor de $0,8x10^{-3}$ mm^2/s, por ejemplo, menos de alrededor de $0,732x10^{-3}$ mm^2/s en la referencia, por ejemplo, antes del tratamiento.

En algunas modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene: EMR, 18-58 años de edad; EDSS 2-6, mayor que o igual a 1 recurrencia, 1 lesión Gd+ o 1 lesión T2 nueva dentro de los 24 meses anteriores; fue tratado con una terapia de modificación de la enfermedad (DMT) de forma continua durante más de o igual a 6 meses (por ejemplo, sin recurrencia durante 6 meses); duración de la enfermedad menor o igual a 20 años; MTR en lesiones T2 menor o igual a -0,17; y DTI RD en lesiones T2 menos o igual a 0,98.

Agentes reparadores

En determinadas modalidades, el agente reparador provoca uno o más de: mejora la mielinización o remielinización, mejora la protección axonal, aumenta la extensión axonal, aumenta la proliferación neuronal y/o aumenta las cantidades de oligodendrocitos diferenciados (por ejemplo, al aumentar uno o más de: supervivencia o diferenciación de oligodendrocitos), por ejemplo, en un sujeto (por ejemplo, en un sujeto que lo necesite). El método incluye administrarle al sujeto un agente reparador (por ejemplo, un antagonista de LINGO-1) como monoterapia o en combinación con un agente inmunomodulador en una cantidad suficiente para mejorar uno de los siguientes: mielinización, remielinización, cantidades de oligodendrocitos o protección neuroaxonal.

En una modalidad, el agente reparador es un antagonista de la proteína de interacción con el receptor de Nogo que contiene el dominio de Ig y LRR ("LINGO", por ejemplo, LINGO-1). LINGO-1, anteriormente llamada Sp35, es una glicoproteína de superficie que se expresa de forma selectiva en el SNC adulto en las neuronas y oligodendrocitos, donde se cree que funciona como un regulador negativo de diferenciación de oligodendrocitos, mielinización o remielinización. Por lo tanto, el antagonismo de LINGO-1 puede mejorar la mielinización o remielinización de axones, por ejemplo, mediante oligodendrocitos, y mejorar la protección neuroaxonal en el SNC. LINGO-1 se ha descrito en las solicitudes internacionales PCT/US2006/026271, presentada el 7 de julio de 2006,

PCT/US2004/008323, presentada el 17 de marzo de 2004, PCT/US2005/022881, presentada el 24 de junio de 2005 y PCT/US2008/000316, presentada el 9 de junio de 2008, cada una de las cuales se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

En una modalidad, el agente reparador, por ejemplo, el antagonista de LINGO-1, inhibe o reduce la expresión o actividad de LINGO-1, por ejemplo, LINGO-1 humana.

En una modalidad, el agente reparador, por ejemplo, el antagonista de LINGO-1, inhibe o reduce la formación y/o actividad de un complejo (por ejemplo, un complejo de señalización funcional) de NgR1, p75 y LINGO-1; y/o NgR1, TAJ (TROY) y LINGO-1. En otra modalidad, el agente reparador, por ejemplo, el antagonista de LINGO-1, inhibe o reduce la unión de LINGO-1 a NgR1.

En una modalidad, el agente reparador, por ejemplo, el antagonista de LINGO-1, es una molécula de anticuerpo. En una modalidad, la molécula de anticuerpo reduce la formación y/o actividad de un complejo (por ejemplo, un complejo de señalización funcional) de NgR1, p75 y LINGO-1; y/o NgR1, TAJ (TROY) y LINGO-1. En una modalidad, la molécula de anticuerpo se une a al menos uno de los componentes del complejo (por ejemplo, al menos uno de NgR1, p75 y LINGO-1; y/o NgR1, TAJ (TROY) y LINGO-1) e inhibe o reduce la señalización funcional.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo se une a LINGO, por ejemplo, LINGO humana. En otra modalidad, la molécula de anticuerpo se une a LINGO-1, por ejemplo, LINGO-1 humana. La molécula de anticuerpo puede ser un anticuerpo monoclonal o de especificidad simple, o un fragmento de unión al antígeno de este (por ejemplo, unFab, $F(ab')_2$, un fragmento Fv de cadena simple, un anticuerpo de dominio simple, un diacuerpo (dAb), un anticuerpo bivalente o biespecífico o un fragmento de este, una variante de dominio simple de este) que se une a LINGO-1, por ejemplo, un mamífero (por ejemplo, LINGO-1 humana (o una variante funcional de esta)). En una modalidad, la molécula de anticuerpo es un anticuerpo monoclonal contra LINGO-1, por ejemplo, LINGO-1 humana. Típicamente, la molécula de anticuerpo es un anticuerpo humano, humanizado, con injerto de CDR, quimérico, camélido o generado in vitro contra LINGO-1 humana (o un fragmento funcional de este, por ejemplo, un fragmento de anticuerpo, tal como se describe en la presente). Típicamente, el anticuerpo inhibe, reduce o neutraliza una o más actividades de LINGO-1 (por ejemplo, una o más actividades biológicas de LINGO-1, tal como se describe en la presente).

La molécula de anticuerpo puede ser de longitud completa (por ejemplo, puede incluir al menos uno y típicamente dos cadenas pesadas completas, y al menos una y típicamente dos cadenas ligeras completas) o puede incluir un fragmento de unión al antígeno (por ejemplo, un Fab, un F(ab')2, un Fv, un fragmento Fv de cadena simple o un anticuerpo de dominio simple o fragmento de este). En aun otra modalidad, la molécula de anticuerpo tiene una región constante de cadena pesada que se selecciona, por ejemplo, de las regiones constantes de cadena pesada de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4,

IgM, IgA1, IgA2, IgD e IgE; en particular, se selecciona, por ejemplo, de las regiones constantes de cadena pesada (por ejemplo, humana) de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. En otra modalidad, la molécula de anticuerpo tiene una región constante de cadena ligera que se selecciona, por ejemplo, de regiones constantes de cadena ligera (por ejemplo, de kappa o lambda). La región marco o región constante de la molécula de anticuerpo puede alterarse, por ejemplo, mutarse, para modificar las propiedades del anticuerpo (por ejemplo, para aumentar o disminuir uno más de los siguientes: la unión con el receptor de Fc, glicosilación del anticuerpo, la cantidad de residuos de cisteína, función de células efectoras y/o función de complemento). En una modalidad, la región marco o constante de la molécula de anticuerpo se altera, por ejemplo, se muta, para disminuir uno o más de los siguientes: la unión con el receptor de FC, glicosilación del anticuerpo, la cantidad de residuos de cisteína, función de células efectoras y/o función de complemento). En una modalidad, la región marco de la molécula de anticuerpo se modifica para reducir la glicosilación del anticuerpo, función de complemento y/o célula efectora. En una modalidad, la molécula de anticuerpo incluye un marco de aglicosilo.

En otra modalidad, la molécula de anticuerpo se une a LINGO-1, por ejemplo, LINGO-1 humana, y es una inmunoglobulina G de subclase 1 (IgG1). En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo se modifica para reducir la función de complemento y célula efectora en comparación con IgG1 de tipo salvaje. En una modalidad, la molécula de anticuerpo incluye un marco de aglicosilo (IgG1).

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo se une específicamente al mismo, o sustancialmente el mismo, epítopo de LINGO-1 que el anticuerpo monoclonal de referencia Li62 o Li81, descrito en la patente estadounidense n.º 8,058,406 y la patente estadounidense n.º 8,128,926, las cuales se incorporan a la presente en su totalidad mediante esta referencia. En una modalidad, la molécula de anticuerpo comprende, consiste esencialmente en o consiste en una región variable de cadena pesada (VH) de inmunoglobulina donde las regiones CDR1, CDR2 y CDR3 se seleccionan de las secuencias de aminoácidos que se muestran en la **Tabla 3**, o una secuencias de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo, una secuencias de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a las secuencias de aminoácidos que se muestran en la **Tabla 3**; o al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % idéntica a las regiones CDR1, CDR2 y CDR3 de VH de la cadena pesada de inmunoglobulina de Li62 o Li81).

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo incluye una VH que comprende, consiste esencialmente en o consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 4 o la SEQ ID NO; 8 o cualquiera de las SEQ ID NO: 17 a 49, o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a estas).

En una modalidad, la molécula de anticuerpo incluye una VH donde la CDR1, CDR2 y CDR3 de VH comprende, consiste esencialmente en o consiste en la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 6, 7 y 8, respectivamente; o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a estas).

En una modalidad, la molécula de anticuerpo incluye una VH donde la CDR1, CDR2 y CDR3 de VH comprende, consiste esencialmente en o consiste en la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 2, 3 y 30, respectivamente; o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a estas).

En otras modalidades, la molécula de anticuerpo incluye una región variable de cadena ligera (VL) de inmunoglobulina donde las regiones CDR1, CDR2 y CDR3 se seleccionan de las secuencias de polipéptidos que se muestran en la **Tabla 4**, o una secuencias de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo, una secuencias de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a las secuencias de aminoácidos que se muestran en la **Tabla 4**; o al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100 % idéntica a las regiones CDR1, CDR2 y CDR3 de VL de la cadena ligera de inmunoglobulina de Li62 o Li81).

En una modalidad, la molécula de anticuerpo incluye una VL donde la CDR1, CDR2 y CDR3 de VL comprende, consiste esencialmente en o consiste en la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 14, 15 y 16, respectivamente; o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a estas).

En una modalidad, la molécula de anticuerpo incluye una VL donde la CDR1, CDR2 y CDR3 de VL comprende, consiste esencialmente en o consiste en la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 10, 11 y 12, respectivamente; o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a estas).

En una modalidad, la molécula de anticuerpo incluye una VH donde la CDR1, CDR2 y CDR3 de VH comprende, consiste esencialmente en o consiste en la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 6, 7 y 8, respectivamente; y una VL donde la CDR1, CDR2 y CDR3 de VL comprende, consiste esencialmente en o consiste en la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 14, 15 y 16, respectivamente; o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a estas).

En una modalidad, la molécula de anticuerpo incluye una VH donde la CDR1, CDR2 y CDR3 de VH comprende, consiste esencialmente en o consiste en la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 2, 3 y 30, respectivamente; y una VL donde la CDR1, CDR2 y CDR3 de VL comprende, consiste esencialmente en o consiste en la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 10, 11 y 12, respectivamente; o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo,

una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a estas).

En otras modalidades, la molécula de anticuerpo incluye una VH que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1, 5 y 53-85, o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a dichas SEQ ID NO: 1, 5 y 53-85).

En una modalidad, la molécula de anticuerpo incluye una VH que comprende, consiste esencialmente en o consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a dicha SEQ ID NO: 5).

En una modalidad, la molécula de anticuerpo incluye una VH que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en la secuencia de aminoácidos de aminoácidos de la SEQ ID NO:66, o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a dicha SEQ ID NO: 66).

En otras modalidades, la molécula de anticuerpo incluye una VL que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 9 y 13, tal como se muestra en la **Tabla 4**, o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a dichas SEQ ID NO: 9 y 13, tal como se muestra en la **Tabla 4**).

En una modalidad, la molécula de anticuerpo incluye una VL que comprende, consiste esencialmente en o consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a dicha SEQ ID NO: 13).

En una modalidad, la molécula de anticuerpo incluye una VL que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en la secuencia de aminoácidos de aminoácidos de la SEQ ID NO:9, o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a dicha SEQ ID NO: 9).

En una modalidad, la molécula de anticuerpo incluye una VH que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en la secuencia de aminoácidos de aminoácidos de la SEQ ID NO:5, o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a dicha SEQ ID NO: 5), y una VL que comprende, consiste esencialmente en o consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a dicha SEQ ID NO: 13).

En una modalidad, la molécula de anticuerpo incluye una VH que comprende, consiste esencialmente en, o consiste en la secuencia de aminoácidos de aminoácidos de la SEQ ID NO:66, o una secuencia

de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a dicha SEQ ID NO: 66), y una VL que comprende, consiste esencialmente en o consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9 o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a dicha SEQ ID NO: 9).

En otra modalidad, la molécula de anticuerpo incluye una cadena pesada, tal como se muestra a continuación, que comprende, consiste esencialmente en o consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 275 o una secuencia sustancialmente idéntica a esta (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a esta), de la siguiente manera:

EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYEMKWVRQA PGKGLEWVSV IGPSGGFTFY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCATEG DNDAFDIWGQ GTTVTVSSAS TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNSA YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPG (SEQ ID NO: 275).

En otras modalidades, el anticuerpo comprende una región constante de cadena ligera que comprende, consiste esencialmente en o consiste en una cadena ligera tal como se muestra a continuación que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 276 o una secuencia sustancialmente idéntica a esta (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a esta), de la siguiente manera:

DIQMTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ RSNWPMYTFG QGTKLEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO: 276).

En una modalidad, la molécula de anticuerpos es el anticuerpo anti-LINGO-1, opicinumab (también mencionado en la presente como “BIIB033”). En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 comprende (i) una cadena pesada que comprende, consiste esencialmente en o consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 275 y (ii) una cadena ligera que comprende, consiste esencialmente en o consiste en la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 276.

En otra modalidad, el agente reparador, por ejemplo, el antagonista de LINGO-1, es una molécula de LINGO soluble, por ejemplo, una molécula de LINGO-1 (por ejemplo, un fragmento de LINGO-1) o una forma soluble de un componente del complejo de LINGO-1 (por ejemplo, una forma soluble de

NgR1, p75 o TAJ (TROY)).

Una forma soluble de LINGO o un componente complejo puede utilizarse solo o unido de forma funcional (por ejemplo, mediante acoplamiento químico, fusión genética o de polipéptidos, asociación no covalente, o similares) con un segundo resto, por ejemplo, un dominio Fc de inmunoglobulina, albúmina en suero, pegilación, GST, Lex-A, una secuencia de polipéptidos de MBP o un anticuerpo (por ejemplo, un anticuerpo biespecífico o multiespecífico). Las proteínas de fusión pueden incluir de manera adicional una secuencia de enlazador que une el primer resto, por ejemplo, la forma soluble de LINGO-1 o el componente complejo, con el segundo resto. En otras modalidades, pueden agregarse secuencias de aminoácidos adicionales al extremo N o el extremo C de la proteína de fusión para facilitar la expresión, flexibilidad estérica, detección y/o aislamiento o purificación. Por ejemplo, una forma soluble de LINGO-1 o un componente complejo puede fusionarse con una región constante de cadena pesada de los diversos isotipos, inclusive:

IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD e IgE. Típicamente, la proteína de fusión puede incluir el dominio extracelular de LINGO o el componente complejo (o una secuencia homóloga de este) y, por ejemplo, fusionarse con una cadena de Fc de inmunoglobulina humana, por ejemplo, una IgG humana (por ejemplo, una IgG1 humana o una IgG2 humana, o una forma mutada de estas). La secuencia de Fc puede mutarse en uno o más aminoácidos para reducir la función de célula efectora, unión al receptor de Fc y/o actividad de complemento.

En otra modalidad, se agregan uno o más agentes reparadores en combinación. Por ejemplo, un antagonista de LINGO-1 puede agregarse en combinación con otro agente de remielinización.

Agentes inmunomoduladores

Los métodos, kits y composiciones descritos en la presente pueden incluir uno o más agentes inmunomoduladores. En determinadas modalidades, el agente inmunomodulador se selecciona de uno o más de los siguientes:

una molécula de IFN-β1;

un polímero de ácido glutámico, lisina, alanina y tirosina, por ejemplo,, glatiramer (por ejemplo, Copaxone®);

un anticuerpo o fragmento de este contra integrina alfa-4, por ejemplo, natalizumab (por ejemplo, Tysabri®);

una molécula de antracenodiona, por ejemplo., mitoxantrona (por ejemplo, Novantrone®); un fingolimod, por ejemplo, FTY720 (por ejemplo, Gilenya®);

un fumarato de dimetilo, por ejemplo, un fumarato de dimetilo oral (por ejemplo, Tecfidera®); un anticuerpo para la subunidad alfa del receptor IL-2 de linfocitos T (CD25), por ejemplo, daclizumab;

un anticuerpo contra CD52, por ejemplo, alemtuzumab (por ejemplo, CAMPATH);

un inhibidor de dihidrooraato deshidrogenasa por ejemplo, leflunomida o un metabolito activo de este, por ejemplo, teriflunomida (por ejemplo, AUBAGIO);

un anticuerpo contra CD20, por ejemplo, rituximab u ocrelizumab;

un agente modulador de fosfato de esfigosina 1 (S1P), por ejemplo, tal como se describe en WO 2012/109108; o

un corticosteroide.

En una modalidad, el agente inmunomodulador es una molécula de IFN-β1. La molécula de IFN-β1 puede seleccionarse de un polipéptido de IFN-β1a y/o IFN-β1b, una variante, un homólogo, un fragmento o una variante pegilada de este.

En una modalidad, la molécula de IFN-β1 incluye un agente de IFNβ seleccionado de una molécula de IFN-β1a, una molécula de IFN-β1b o una variante pegilada de una molécula de IFN-β1a o una molécula de IFN-β1b.

En una modalidad, la molécula de IFNβ1 es un agente de IFN-β1a (por ejemplo, Avonex®, Rebif®). En otra modalidad, la molécula de IFNβ1 es un agente de INF-β1b (por ejemplo, Betaseron®, Betaferon® o Extavia®).

En una modalidad, el agente inmunomodulador es un polímero de ácido glutámico, lisina, alanina y tirosina, por ejemplo, glatiramer (por ejemplo, Copaxone®).

En una modalidad, el agente inmunomodulador es un anticuerpo o fragmento de este contra integrina alfa-4 (por ejemplo, natalizumab (por ejemplo, Tysabri®)).

En otras modalidades adicionales, el agente inmunomodulador es una molécula de antracenediona (por ejemplo, mitoxantrone (por ejemplo, Novantrone®)).

En aun una modalidad, el agente inmunomodulador es un fingolimod (por ejemplo, FTY720; por ejemplo, Gilenya®).

En una modalidad, el agente inmunomodulador es un fumarato (por ejemplo, un dimetil fumarato oral (por ejemplo, BG-12)).

En otras modalidades, el agente inmunomodulador es un anticuerpo de la subunidad alfa del receptor de IL-2 de linfocitos T (CD25) (por ejemplo, Daclizumab).

En otras modalidades, el agente inmunomodulador es un anticuerpo contra CD20, por ejemplo, ocrelizumab.

En otras modalidades, el agente inmunomodulador es un corticosteroide, por ejemplo, metilprednisolona (por ejemplo, corticosteroide de dosis elevada, por ejemplo, metilprednisolona).

En determinadas modalidades, el método incluye además el uso de una o más terapias de gestión de síntomas, tales como antidepresivos, analgésicos, agentes contra temblores, entre otros.

Cualquier combinación del agente reparador (por ejemplo, uno o más agentes reparadores descritos

en la presente, por ejemplo, un antagonista de LINGO-1) y un agente inmunomodulador (por ejemplo, uno o más agentes inmunomoduladores descritos en la presente) pueden utilizarse en los métodos, kits y composiciones descritos en la presente. Por ejemplo, el agente reparador puede combinarse con un polímero de ácido glutámico, lisina, alanina y tirosina, por ejemplo, glatiramer. En otras modalidades, el agente reparador puede combinarse con un anticuerpo o fragmento de este contra integrina alfa-4, por ejemplo, natalizumab. En aun otra modalidad, el agente reparador puede combinarse con una molécula de antracenodiona, por ejemplo, mitoxantrona. En aun otra modalidad, el agente reparador puede combinarse con un fingolimod, por ejemplo, FTY720. En aun otra modalidad, el agente reparador puede combinarse con dimetilfumarato, por ejemplo, un dimetilfumarato oral. En otras modalidades, el agente reparador puede combinarse con un anticuerpo de la subunidad alfa del receptor de IL-2 de linfocitos T (CD25), por ejemplo, daclizumab. En aun otra modalidad, el agente reparador puede combinarse con un anticuerpo contra CD52, por ejemplo, alemtuzumab. En aun otra modalidad, el agente reparador puede combinarse con un inhibidor de una dihidroorotato deshidrogenasa, por ejemplo, teriflunomida. En otra modalidad, el agente reparador puede combinarse con un anticuerpo contra CD20, por ejemplo, ocrelizumab. En otra modalidad, el agente reparador puede combinarse con un corticosteroide, por ejemplo, metilprednisolona. En una modalidad, el agente reparador puede combinarse con un agente modulador de S1P.

En otra modalidad, el agente reparador se combina con dos, tres, cuatro o más agentes inmunomoduladores, por ejemplo, dos, tres, cuatro o más agentes inmunomoduladores descritos en la presente. En un ejemplo de molécula, se utiliza la combinación de un antagonista de LINGO, una molécula de IFN-β1 y un corticosteroide. En otras modalidades, se utiliza una combinación de un antagonista de LINGO, una molécula de IFN-β1 y un polímero de ácido glutámico, lisina, alanina y tirosina, por ejemplo, glatiramer. En aun otras modalidades, se utiliza una combinación de un antagonista de LINGO, una molécula de IFN-β1 y un anticuerpo o fragmento de este contra integrina alfa-4, por ejemplo, natalizumab.

En determinadas modalidades de los métodos, kits y composiciones descritos en la presente, el agente reparador es una molécula de anticuerpo contra LINGO-1, por ejemplo, un anticuerpo anti-LINGO, tal como se describe en la presente, y el agente inmunomodulador es una molécula de IFN-β1, por ejemplo, una molécula de IFN-β1 tal como se describe en la presente.

Monoterapia y terapia de combinación; cronograma de administración

El agente reparador puede administrarse como monoterapia o como terapia de combinación. Las combinaciones de agente reparador (por ejemplo, antagonista de LINGO-1) y el agente inmunomodulador descrito en la presente puede administrarse en cualquier orden, por ejemplo, de forma simultánea o secuencial tal como se describe en la presente. En una modalidad, el agente

reparador y el agente inmunomodulador se administran de forma simultánea. En otra modalidad, el agente reparador y el agente inmunomodulador se administran de forma secuencial. Por ejemplo, la administración del agente reparador y el agente inmunomodulador se pueden superponer, al menos en parte o completamente, entre sí.

En determinadas modalidades, el inicio de la administración del agente inmunomodulador y el agente reparador se produce al mismo tiempo. En otras modalidades, el agente inmunomodulador se administra antes de iniciar el tratamiento con el agente reparador. En otras modalidades, el agente reparador se administra antes de iniciar el tratamiento con el agente inmunomodulador. En otra modalidad, la administración del agente inmunomodulador continúa después de cesar la administración del agente reparador. En otras modalidades, la administración del agente reparador continua después de cesar la administración del agente inmunomodulador. En otras modalidades, la administración del agente reparador continúa de forma intermitente, por ejemplo, se descontinúa una vez que un sujeto logra una exposición acumulativa seleccionada y se reinicia si los síntomas reaparecen o luego de un período de tiempo fijo, por ejemplo, es intermitente entre regímenes de dosificación. En una modalidad, el agente inmunomodulador se proporciona de forma continua. En otras modalidades, la administración del agente inmunomodulador continúa de forma intermitente (por ejemplo, durante 2 o 3 meses o cada 3, 6 o 12 meses, o durante 3-6 meses cada 1-2 años) mientras se administra el agente reparador de forma continua, por ejemplo, como terapia de fondo.

En determinadas modalidades, el agente reparador es una molécula de anticuerpo contra LINGO-1 y se administra por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular como monoterapia o como terapia de combinación. En una modalidad, la molécula de anticuerpo se administra por vía intravenosa. En dichas modalidades, la molécula de anticuerpo se administra a alrededor de 0,3 mg/kg, alrededor de 1 mg/kg, alrededor de 3 mg/kg, alrededor de 10 mg/kg, alrededor de 30 mg/kg, alrededor de 60 mg/kg o alrededor de 100 mg/kg. Por ejemplo, entre alrededor de 1 y 150 mg/kg, por ejemplo, 3 y 100 mg/kg (típicamente 3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg, 50 mg/kg o 100 mg/kg). En otras modalidades, el anticuerpo anti-LINGO-1 se administra como una dosis fija, por ejemplo alrededor de 150 mg a alrededor de 7500 mg, alrededor de 100 mg a alrededor de 7000 mg, alrededor de 200 mg a alrededor de 3500 mg, alrededor de 250 mg a alrededor de 3000 mg, alrededor de 300 mg a alrededor de 2000 mg, alrededor de 350 mg a alrededor de 1500 mg, alrededor de 500 mg a alrededor de 1000 mg, alrededor de 700 mg a alrededor de 900 mg, alrededor de 200 mg a alrededor de 350 mg, o alrededor de 7000 mg, alrededor de 5000 mg, alrededor de 2000 mg, alrededor de 700 mg, alrededor de 500 mg, alrededor de 350 mg, o alrededor de 200 mg. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra en una dosis fija de alrededor de 700 mg a alrededor de 850 mg, por ejemplo, alrededor de 750 mg a alrededor de 800 mg cada cuatro semanas. En algunas modalidades, la

molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra en una dosis fija de alrededor de 700 mg cada cuatro semanas, alrededor de 725 mg cada cuatro semanas, alrededor de 750 mg cada cuatro semanas, alrededor de 775 mg cada cuatro semanas, alrededor de 800 mg cada cuatro semanas, alrededor de 825 mg cada cuatro semanas o alrededor de 850 mg cada cuatro semanas. En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo se administra una vez cada una, dos, tres, cuatro o cinco semanas por medio de infusión IV.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra a alrededor de 100 mg/kg o 7000 mg mediante infusión IV o inyección SC, por ejemplo, como una dosis única.

En otra modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra como una dosis de alrededor de 30 mg/kg, o 2000 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 3 dosis.

En otra modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra como una dosis de alrededor de 10 mg/kg, 700 mg o 750 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 8 dosis.

En otra modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra como una dosis de 3 mg/kg, o 200 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 18 dosis.

En otra modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra como una dosis de 3-5 mg/kg, o 200-350 mg, por ejemplo, administrada de forma subcutánea, cada cuatro semanas, hasta un total de 18 dosis.

En otra modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra como una dosis de 10 mg/kg, o 750 mg, por ejemplo, de forma intravenosa, cada 12 semanas, hasta un total de 8 dosis.

En otra modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra como una dosis de 30 mg/kg, por ejemplo, de forma intravenosa, cada 24 semanas, hasta un total de 4 dosis.

En determinadas modalidades, el agente inmunomodulador es una molécula de IFN-β1 y se administra por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular. Por ejemplo, la molécula de IFN-β1 puede administrarse mediante una o más de las siguientes dosis:

(i) 20-45 microgramos (por ejemplo, 30 microgramos), por ejemplo, una vez a la semana por medio de inyección intramuscular;

(ii) 20-30 microgramos (por ejemplo, 22 microgramos), por ejemplo, tres veces a la semana, o 40-50 microgramos (por ejemplo, 44 microgramos), por ejemplo, una vez a la semana, por medio de inyección subcutánea; o

(iii) en una cantidad de entre 10 y 50 µg por vía intramuscular, por ejemplo, tres veces a la semana, o cada cinco a diez días, por ejemplo, una vez a la semana; o

(iv) en una cantidad de entre 200 y 600 µg (por ejemplo, entre 250 y 500 µg), por ejemplo, día por medio, por medio de inyección subcutánea. En una modalidad, la molécula de IFN-β1 es un interferón β-1b (Betaseron®/Betaferon® o Extavia®).

En una modalidad, la molécula IFN-β1 se administra en dosis de 30 microgramos, por ejemplo, una vez por semana, mediante inyección subcutánea.

De forma alternativa, la molécula de IFN-β1 es IFN-β1 pegilada y se administra en 50 µg a 200 µg, por ejemplo, 50 µg a 60 µg (por ejemplo, 63 µg), 90 µg a 100 µg (por ejemplo, 94 µg) o 120 µg a 130 µg (por ejemplo, 125 µg) una semana por medio de forma subcutánea.

En otras modalidades, el agente reparador es una molécula de anticuerpo contra LINGO-1 y se administra una vez cada cuatro semanas por medio de infusión IV o inyección SC con una dosis de alrededor de 3 mg/kg, alrededor de 10 mg/kg, alrededor de 30 mg/kg, alrededor de 50mg/kg o alrededor de 100 mg/kg o como una dosis fija, por ejemplo, como se describe en la presente; y

el agente inmunomodulador IFN-β1 se administra en uno o más de:

(i) 20-45 microgramos (por ejemplo, 30 microgramos), por ejemplo, una vez a la semana por medio de inyección intramuscular;

(ii) 20-30 microgramos (por ejemplo, 22 microgramos), por ejemplo, tres veces a la semana, o 40-50 microgramos (por ejemplo, 44 microgramos), por ejemplo, una vez a la semana, por medio de inyección subcutánea; o

(iii) en una cantidad de entre 10 y 50 µg por vía intramuscular, por ejemplo, tres veces a la semana, o cada cinco a diez días, por ejemplo, una vez a la semana.

De forma alternativa, la molécula de IFN-β1 es IFN-β1 pegilada y se administra en 50 µg a 200 µg, por ejemplo, 50 µg a 60 µg (por ejemplo, 63 µg), 90 µg a 100 µg (por ejemplo, 94 µg) o 120 µg a 130 µg (por ejemplo, 125 µg) una semana por medio de forma subcutánea.

Monitoreo del sujeto

De manera alternativa o en combinación con los métodos descritos en la presente, se describe un método para evaluar, diagnosticar y/o monitorear la evolución de un trastorno del SNC o una enfermedad desmielinizante del SNC. El método incluye evaluar un sujeto (por ejemplo, un paciente, un grupo de pacientes o una población de pacientes) que tengan el trastorno del SNC o la enfermedad desmielinizante del SNC o que tengan riesgo de desarrollar el trastorno.

En una modalidad, el sujeto se evalúa en función de la exposición acumulativa del agente reparador, por ejemplo, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 descrita en la presente (por ejemplo, una exposición acumulativa seleccionada como se describe en la presente). En algunas modalidades, dependiendo del nivel de exposición acumulativa del agente reparador, la administración del agente reparador es discontinua, por ejemplo, de forma tal que se logra una exposición acumulativa

seleccionada (por ejemplo, una exposición acumulativa seleccionada como se describe en la presente) del agente reparador.

En otras modalidades, el sujeto se evalúa mediante el uso de uno, dos, tres o más de:

(i) una evaluación neurológica, por ejemplo, una evaluación elegida de uno, dos, tres o más de: imagenología del tensor de difusión-difusividad radial (DTI-RD, por ejemplo, DTI de la totalidad del cerebro o de lesiones T2 anómalas); imagenología del tensor de difusión-anisotropía fraccional (DTI-FA, por ejemplo, DTI de la totalidad del cerebro o lesiones T2 anómalas); relación de transferencia de magnetización (nMTRu); evaluación del volumen cerebral (por ejemplo, volumen total, cerebral, cortical y/o cerebral talámico), o potenciación de lesiones de gadolinio (Gd). En modalidades, la DTI-RD y/o las nMTRu se evalúan en lesiones T2 o en la totalidad del cerebro. En modalidades, la evaluación comprende un cambio en una o más de las evaluaciones mencionadas anteriormente, por ejemplo, un cambio de un valor de referencia;

(ii) una medición de la discapacidad (por ejemplo, EDSS donde una reducción del puntaje indica una mejora y un aumento del puntaje indica un empeoramiento).

(iii) una medición de una función física. Por ejemplo, una evaluación de la función física puede incluir evaluar una función ambulatoria (por ejemplo, función ambulatoria de distancia corta y/o distancia larga), sola o en combinación con una evaluación de la función de las extremidades superiores y/o inferiores. Por ejemplo, puede usarse una medición de la función física, por ejemplo función de las extremidades superiores, por ejemplo, mediante el uso de la prueba de varillas en 9 orificios (9HPT con mano dominante y no dominante, donde una reducción en el tiempo indica mejora y un aumento en el tiempo indica empeoramiento), una medición de la función ambulatoria de corta distancia, por ejemplo, mediante el uso de una caminata cronometrada de 25 pies (T25FW, donde una reducción en el tiempo indica mejora y un aumento en el tiempo indica empeoramiento) o una medición de la función ambulatoria de larga distancia, por ejemplo, mediante el uso de una prueba de caminata de 6 minutos (6MW, por sus siglas en inglés, donde una reducción en el tiempo indica la mejora y el aumento en el tiempo indica el empeoramiento); o

(iv) una medición de la función cognitiva, por ejemplo, PASAT-3, donde un aumento del puntaje indica una mejora y una disminución del puntaje indica empeoramiento. En determinadas modalidades, el sujeto se evaluó mediante uno o más de: llevar a cabo una examinación neurológica;

adquirir el estado del sujeto en la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés);

adquirir el estado del sujeto en el compuesto funcional de esclerosis múltiple (MSFC, por sus siglas en inglés);

adquirir el estado del sujeto en el puntaje de respuesta general (ORS, por sus siglas en inglés);

detectar el estado de la lesión del sujeto, por ejemplo, como se evalúa mediante el uso de un RMI;

adquirir una medición de la función de las extremidades superiores y/o inferiores.

adquirir una medición de la función ambulatoria (por ejemplo, función ambulatoria de distancia corta) (por ejemplo, caminata cronometrada de 25 pies (T25FW, por sus siglas en inglés); o función ambulatoria de distancia larga (por ejemplo, prueba de caminata de 6 minutos (6MW, por sus siglas en inglés));

adquirir una medición de la función cognitiva (por ejemplo, MS-COG, BICAMS o SDMT); o

o

adquirir una evaluación de la función visual (por ejemplo, la evaluación del índice de desconjugación versional (VDI, por sus siglas en inglés)).

En una modalidad, la medición de la función de las extremidades superiores se adquiere mediante el uso de una prueba de varillas en 9 orificios (9HP).

En otras modalidades, la medición de función ambulatoria de distancia corta se adquiere mediante el uso de una caminata cronometrada de 25 pies (T25FW).

En otras modalidades, la medición de función ambulatoria de distancia larga se adquiere mediante el uso de una prueba de caminata de 6 minutos (6MW).

En determinadas modalidades, un aumento de al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 % o mayor en una medición de función de las extremidades y/o ambulatoria indica la evolución de la enfermedad, por ejemplo, un empeoramiento continuo de los síntomas y/o la discapacidad en el sujeto; y una disminución de al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 % o más en una medición de función de las extremidades y/o ambulatoria, tal como se describió anteriormente, indica un resultado mejorado (por ejemplo, disminución de la evolución de la enfermedad o una condición mejorada) en el sujeto.

En determinadas modalidades, se evalúa al sujeto mediante el uso de un examen neurológico, por ejemplo, EDSS. En algunas modalidades, la EDSS incluye una evaluación de la función neurológica, una evaluación de la función ambulatoria, o ambas. En una modalidad, se calcula un puntaje de EDSS basándose en una combinación de uno o más puntajes para los sistemas funcionales (SF) de EDSS (por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, o los siete puntajes individuales para los FS de EDSS elegidos del sistema visual, del tronco encefálico, cerebelar, sensorial, de la vejiga/intestino o cognitivo). En otras modalidades, la EDSS incluye un puntaje para la ambulación. En una modalidad, la EDSS incluye una determinación de la ambulación de un sujeto que incluye una evaluación de uno o más de los siguientes elementos (o todos): Ambulación sin restricciones, por ejemplo, sin ayuda o descanso durante una distancia predeterminada (por ejemplo, una distancia mayor que 500, 300, 200 o 100 metros, o menor que 200 o 100 metros); asistencia unilateral; asistencia bilateral; esencial o completamente confinado a una silla de ruedas; o esencial o completamente confinado a una cama.

En una modalidad, el sujeto se evalúa mediante el uso de un puntaje de respuesta general (ORS). En una modalidad, el ORS comprende la suma de puntajes obtenidos en cada visita clínica cada vez que cada uno de las 4 mediciones clínicas (EDSS, 9HPT con mano dominante, 9HPT con mano no dominante y T25FW) mejoró o empeoró.

En una modalidad, la evaluación de la función visual se adquiere mediante uno o más de los siguientes: por ejemplo, agudeza visual (por ejemplo, agudeza visual de letras de bajo contraste (LCLA, por sus siglas en inglés) o agudeza visual de alto contraste), cuestionario de función visual (VFQ, por sus siglas en inglés), un suplemento neuro-oftálmico de 10 elementos (NOS-10, por sus siglas en inglés), prueba de contraste de agudeza funcional (FACT, por sus siglas en inglés), VEP, tal como FF-VEP o mfVEP (descritos por ejemplo, en MacKay, AM (2008) Invest Ophthalmol Vis Sci. 49(1):438-41), tomografía de coherencia óptica (OCT, por sus siglas en inglés), algunos de los cuales se describen en, por ejemplo, Balcer et ál. (2010) Neurology 74 Sup. 3:S 16-23; Bock, M. et ál. (2012) Br J Ophthalmol. 96(1):62-7).

En aun otras modalidades, la medición de la función cognitiva comprende una evaluación de una prueba de aprendizaje, una prueba de memoria y/o una prueba de velocidad de procesamiento/atención. Por ejemplo, la medición de la función cognitiva puede incluir una evaluación de una o más de memoria auditiva, aprendizaje verbal y/o (por ejemplo, la prueba de recuerdo selectivo (SRT, por sus siglas en inglés)); pruebas para la evaluación de la memoria auditiva/verbal (por ejemplo, prueba de aprendizaje verbal de California segunda edición (CVLT2, por sus siglas en inglés)), la prueba de aprendizaje verbal auditiva de Rey (RAVLT, por sus siglas en inglés); pruebas para evaluar la memoria visual/espacial (por ejemplo, prueba de memoria visuoespacial breve revisada (BVMTR, por sus siglas en inglés)); pruebas cognitivas de velocidad de procesamiento, por ejemplo, evaluación de adición serial auditiva estimulada (PASAT, por sus siglas en inglés), prueba de modalidades de símbolos y dígitos (SDMT, por sus siglas en inglés); información de MSNQ, sujeto de MSNQ y/o SF-36. En una modalidad, la medición de función cognitiva se realiza mediante el uso de una forma compuesta de un criterio de valoración cognitivo de EM que comprende SDMT, PASAT-3 y -3, SRT de total de aprendizaje (SRT-TL, por sus siglas en inglés), SRT de retraso de la memoria (SRT-DR, por sus siglas en inglés), BVMTR de retraso de la memoria (BVMTR-DR, por sus siglas en inglés) (por ejemplo, MS-COG, tal como se describe en Cadavid et ál.,, 29th Congress European Committee for Treatment and Research in MS (ECTRIMS), 2-5 de octubre de 2013).

En determinadas modalidades, el estado de la lesión del sujeto se evalúa mediante el uso de resonancia magnética por imagen. En una modalidad, la resonancia magnética por imagen comprende una relación de transferencia por magnetización y/o imagenología de tensor de difusión.

En determinadas modalidades, una mejora en el sujeto se define mediante uno de los siguientes

elementos:

a. una disminución ≥1,0 puntos en EDSS a partir de un puntaje de referencia de ≤6.0;

b. una mejora ≥15 % a partir de un valor de referencia en T25FW;

c. una mejora ≥15 % a partir de un valor de referencia en 9HPT; o

d. una mejora ≥ 10 % (por ejemplo, 10 %, 12 %, 20 %, 30 %) a partir de un valor de referencia en PASAT o SDMT.

En algunas modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, 1, 2 o 3 de los siguientes:

(i) Una relación de transferencia de magnetización (MTR, por sus siglas en inglés) de referencia en la lesión T2 de menos de o igual a alrededor de -.25 a alrededor de -.35 por ejemplo, menos de o igual a alrededor de -0,31 unidades de MTR normalizadas (nMTRu);

(ii) Una imagenología del tensor de difusión-difusividad radial (DTI-RD) de referencia en la lesión T2 menor o igual a $0,9x10^{-3}$ mm^2/s para $1,0x10^{-3}$ mm^2/s, por ejemplo, menor o igual a alrededor de $0,95x10^{-3}$ mm^2/s; o

(iii) Una duración de la enfermedad de menos de o igual a alrededor de 15 años a alrededor de 35 años; por ejemplo, menor o igual a alrededor de 20 años.

En algunas modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (i) de lo anterior. En otras modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (ii) de lo anterior. En modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (i) y (ii) de lo anterior. En otras modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (i) y (iii) de lo anterior. En aun otras modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (ii) y (iii) de lo anterior. En aun otras modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (i)-(iii) de lo anterior.

En algunas modalidades, el método de evaluación incluye adicionalmente la administración de un régimen de dosificación como se describe en la presente si se identifica que el sujeto tiene 1, 2 o 3 de lo anterior.

En algunas modalidades, el método incluye la administración de un régimen de dosificación como se describe en la presente si se identifica que el sujeto tiene (i) de lo anterior. En modalidades, el método comprende adicionalmente la administración del régimen de dosificación si se identifica que el sujeto tiene (ii) de lo anterior, de esta manera, se identifica que el sujeto tiene (i) y (ii) de lo anterior. En modalidades, el método comprende adicionalmente la administración del régimen de dosificación si se identifica que el sujeto tiene (iii) de lo anterior, de esta manera, se identifica que el sujeto tiene (i) y (iii) de lo anterior. En modalidades, el método comprende adicionalmente la administración del régimen de dosificación si se identifica que el sujeto tiene (ii)-(iii) de lo anterior, de esta manera, se identifica que el sujeto tiene (i)-(iii) de lo anterior.

En aun otras modalidades, el método incluye la administración de un régimen de dosificación como se

describe en la presente si se identifica que el sujeto tiene (ii) de lo anterior. En modalidades, el método comprende adicionalmente la administración del régimen de dosificación si se identifica que el sujeto tiene (iii) de lo anterior, de esta manera, se identifica que el sujeto tiene (ii) y (iii) de lo anterior.

En algunas modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, todos los siguientes:

(i) Una relación de transferencia de magnetización (MTR) de referencia en la lesión T2 de menos de o igual a alrededor de -0,31 unidades de MTR normalizadas (nMTRu);

(ii) Una imagenología del tensor de difusión-difusividad radial (DTI-RD) de referencia en la lesión T2 de menos de o igual a alrededor de $0,95x10^{-3}$ mm^2/s; y

(iii) Una duración de enfermedad de menos de o igual a alrededor 20 años.

En algunas modalidades, el método de evaluación incluye la administración de una molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 en una dosis de alrededor de 10 mg/kg si se identifica que el sujeto tiene (i)-(iii) de lo anterior. En otras modalidades, el método de evaluación incluye la administración de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 en una dosis fija de alrededor de 750 mg si se identifica que el sujeto tiene (i)-(iii) de lo anterior.

En algunas modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, uno o ambos de los siguientes:

(i) Una MTR, de referencia en la lesión T2 de menos de o igual a alrededor de -.25 a -.35 por ejemplo, menos de o igual a alrededor de -0,31 nMTRu; o

(ii) Una duración de la enfermedad de menos de o igual a alrededor de 10 años a alrededor de 15 años; por ejemplo, menor o igual a alrededor de 12 años.

En algunas modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (i) de lo anterior. En otras modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (ii) de lo anterior. En modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (i) y (ii) de lo anterior.

En algunas modalidades, el método de evaluación incluye adicionalmente la administración de un régimen de dosificación como se describe en la presente si se identifica que el sujeto tiene 1 o 2 de lo anterior.

En algunas modalidades, el método incluye la administración de un régimen de dosificación como se describe en la presente si se identifica que el sujeto tiene (i) de lo anterior. En modalidades, el método comprende adicionalmente la administración del régimen de dosificación si se identifica que el sujeto tiene (ii) de lo anterior, de esta manera, se identifica que el sujeto tiene (i) y (ii) de lo anterior.

En otras modalidades, el método incluye la administración de un régimen de dosificación como se describe en la presente si se identifica que el sujeto tiene (ii) de lo anterior.

En algunas modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, uno o ambos de los siguientes:

(i) Una MTR de referencia en la lesión T2 de menos de o igual a alrededor de -.15 a alrededor de -.20 por ejemplo, menos de o igual a alrededor de -0,17 unidades de MTR normalizadas (nMTRu); o

(ii) Una DTI-RD de referencia en la lesión T2 menor o igual a $0,9x10^{-3}$ mm^2/s para $1,0x10^{-3}$ mm^2/s, por ejemplo, menor o igual a alrededor de $0,98x10^{-3}$ mm^2/s.

En algunas modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (i) de lo anterior. En otras modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (ii) de lo anterior. En modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, (i) y (ii) de lo anterior.

En algunas modalidades, el método de evaluación incluye adicionalmente la administración de un régimen de dosificación como se describe en la presente si se identifica que el sujeto tiene 1 o 2 de lo anterior.

En algunas modalidades, el método incluye la administración de un régimen de dosificación como se describe en la presente si se identifica que el sujeto tiene (i) de lo anterior. En modalidades, el método comprende adicionalmente la administración del régimen de dosificación si se identifica que el sujeto tiene (ii) de lo anterior, de esta manera, se identifica que el sujeto tiene (i) y (ii) de lo anterior.

En otras modalidades, el método incluye la administración de un régimen de dosificación como se describe en la presente si se identifica que el sujeto tiene (ii) de lo anterior.

En algunas modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, ambos de los siguientes:

(i) Una MTR de referencia en la lesión T2 de menos de o igual a alrededor de -0,17 unidades de MTR normalizadas (nMTRu); y

(ii) Una DTI-RD de referencia en la lesión T2 de menos de o igual a alrededor de $0,98x10^{-3}$ mm^2/s.

En algunas modalidades, el método para la evaluación incluye la administración de una molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 en una dosis de alrededor de 10 mg/kg si se identifica que el sujeto tiene (i) y (ii) de lo anterior. En otras modalidades, el método para la evaluación incluye la administración de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 en una dosis fija de alrededor de 750 mg si se identifica que el sujeto tiene (i) y (ii) de lo anterior.

En algunas modalidades, el sujeto tiene, o se identifica que tiene, una DTI-RD en la lesión T2 de menos de $0,7x10^{-3}$ mm^2/s a $0,8x10^{-3}$ mm^2/s, por ejemplo, menos de $0,732x10^{-3}$ mm^2/s en la referencia, por ejemplo, antes del tratamiento.

En algunas modalidades, el método de evaluación incluye adicionalmente administrar un régimen de dosificación como se describe en la presente si se identifica que el sujeto tiene una DTI-RD en la lesión T2 de menos de alrededor de $0,7x10^{-3}$ mm^2/s a alrededor de $0,8x10^{-3}$ mm^2/s, por ejemplo, menos de alrededor de $0,732x10^{-3}$ mm^2/s en la referencia, por ejemplo, antes del tratamiento.

En otras modalidades, el método de evaluación incluye además uno o más de los siguientes elementos:

(i) identificar que el sujeto necesita una terapia, por ejemplo, una terapia tal como se describe en la presente;

(ii) identificar que el sujeto tiene una respuesta aumentada o reducida a una terapia, por ejemplo, una terapia tal como se describe en la presente. En algunas modalidades, la terapia se descontinúa o modifica en función de la respuesta del sujeto y/o la exposición acumulativa del agente reparador;

(iii) identificar que el sujeto es estable, que presenta una mejora en la función o capacidades (por ejemplo, la enfermedad no evoluciona) o que presenta una disminución en una función o capacidades (por ejemplo, que la enfermedad evoluciona);

(iv) diagnóstico y/o realizar un pronóstico del sujeto.

Las etapas en los métodos descritos en la presente (por ejemplo, administración del agente reparador y el agente inmunomodulador ("etapa de administración") y el monitoreo y/o evaluación ("etapa de evaluación") pueden realizarse en cualquier orden. En una modalidad, la etapa de administración se produce antes de la etapa de evaluación. En otra modalidad, la etapa de evaluación se produce antes de la etapa de administración.

Los métodos descritos en la presente pueden incluir adicionalmente la etapa de evaluar, por ejemplo, diagnosticar, un sujeto que tiene riesgo de desarrollar un trastorno desmielinizante del SNC (por ejemplo, esclerosis múltiple o neuritis óptica, o ambas). El método incluye adquirir una medición (por ejemplo, detectar o medir) uno o ambos de daño al nervio óptico o conductancia del nervio óptico para uno o ambos ojos del sujeto, donde la presencia de daño en el nervio y/o un retraso en la conductancia del nervio óptico en uno o ambos ojos indica que el sujeto tiene riesgo de desarrollar un trastorno desmielinizante del SNC. En algunas modalidades, los métodos descritos en la presente pueden incluir la etapa de evaluación del índice de desconjugación versional (VDI) para evaluar, por ejemplo, diagnosticar o monitorear, a un sujeto en riesgo de desarrollar, o tener, un trastorno de desmielinización del SNC (por ejemplo, esclerosis múltiple, oftalmoparesia internuclear (INO, por sus siglas en inglés) y/o neuritis óptica) en un paciente.

En una modalidad, al sujeto no se le diagnosticó con esclerosis múltiple de acuerdo con uno o más de los siguientes:

realizar de un examen neurológico;

obtener del estado del sujeto en una escala expandida del estado de discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés);

obtener el estado del sujeto en el compuesto funcional de esclerosis múltiple (MSFC, por sus siglas en inglés);

obtener el estado del sujeto en el puntaje de respuesta general (ORS);

detectar el estado de lesión del sujeto;

adquirir una medición de la función de las extremidades superiores y/o inferiores;

adquirir una medición de la función ambulatoria de distancia corta;

adquirir una medición de la función ambulatoria de distancia larga; o

adquirir una medición de la función cognitiva.

En determinadas modalidades, la etapa de adquirir la medición del daño del nervio óptico comprende medir la amplitud del potencial evocado visual (VEP), por ejemplo, amplitud de VEP de campo completo (FF-VEP) y/o amplitud de VEP de múltiple campo (mfVEP). En una modalidad, una amplitud de mfVEP que es (i) al menos 40 nanovoltios menor que una amplitud de control, (ii) al menos 20 % menos que una amplitud de control o (iii) menor a o igual a 180 nanovoltios, indica la presencia de un daño al nervio óptico en el o los ojos del sujeto. La amplitud de control puede ser la amplitud de VEP promedio, por ejemplo, amplitud de FF-VEP y/o amplitud de mfVEP, de un ojo normal, por ejemplo, un ojo de un sujeto que no tiene un trastorno o afección del nervio óptico, por ejemplo, neuritis óptica aguda.

En otras modalidades, la etapa de adquirir la medición de la conductancia del nervio óptico comprende medir la latencia de VEP, por ejemplo, latencia de FF-VEP o latencia de mfVEP. En algunas modalidades, una latencia de VEP (i) que es al menos 3 milisegundos superior que una latencia de control o (ii) que es al menos 3 % superior que una latencia de control; o (iii) una latencia de FF-VEP que es 110 milisegundos o superior o (iv) una latencia de mfVEP que es 155 milisegundos o superior, indica una demora en la conductancia del nervio óptico en el ojo. En aun otras modalidades, la latencia de control es la latencia de VEP promedio, por ejemplo, latencia de FF-VEP o latencia de mfVEP, de un ojo normal, por ejemplo, un ojo de un sujeto que no tiene un trastorno o afección del nervio óptico, por ejemplo, neuritis óptica aguda.

En algunas modalidades, la etapa de evaluación del índice d desconjugación versional (VDI) comprende métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, como se describe en Frohman et ál. J Neurol Neurosurg Psychiatry. jul 2002;73(1):51-5; Frohman et ál. J Neurol Sci. 15 de jun de 2003;210(1- 2):65-71; y Jozefowicz-Korczynska et ál. J Neurol. 2008 Jul;255(7): 1006-11. doi: 10.1007/s00415-008-0819-5, se incorpora mediante referencia.

Kits y composiciones

En otro aspecto, la invención comprende un kit que incluye un agente reparador (por ejemplo, un antagonista de LINGO-1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LINGO-1, tal como se describe en la presente). De manera opcional, el kit está etiquetado y/o contiene instrucciones para utilizar en el tratamiento o prevención de un trastorno del SNC, por ejemplo, enfermedad desmielinizante del SNC, tal como se describe en la presente. En modalidades, los kits pueden incluir instrucciones para la administración del agente reparador, por ejemplo, administración diferencial del agente reparador, por ejemplo, uso discontinuado o uso intermitente. En algunas modalidades, la exposición acumulativa seleccionada del agente reparador es 12.000 µg*día/mL a alrededor de

106.000 µg*día/mL, entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 72.000 µg*día/mL; entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL, entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 35.000 µg*día/mL, o entre alrededor de 35.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL.

En aun otro aspecto, la invención comprende una composición (por ejemplo, una composición empaquetada) que incluye un agente reparador (por ejemplo, un antagonista de LINGO-1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LINGO-1, tal como se describe en la presente). De manera opcional, la composición está etiquetada y/o contiene instrucciones para utilizar el agente reparador en el tratamiento o prevención de un trastorno del SNC, por ejemplo, enfermedad desmielinizante del SNC. En modalidades, las composiciones pueden incluir instrucciones para la administración del agente reparador, por ejemplo, administración diferencial del agente reparador, por ejemplo, uso discontinuado o uso intermitente. En algunas modalidades, la exposición acumulativa seleccionada del agente reparador es 12.000 µg*día/mL a alrededor de 106.000 µg*día/mL, entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 72.000 µg*día/mL; entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL, entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 35.000 µg*día/mL, o entre alrededor de 35.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL.

En una modalidad, los kits y composiciones comprenden además un segundo agente, por ejemplo, un segundo agente tal como se describe en la presente (por ejemplo, una molécula de IFN-β1) para administrarse en combinación con el antagonista de LINGO-1.

El antagonista de LINGO-1 y/o el agente inmunomodulador de las composiciones, kits y composiciones empaquetadas descritas en la presente pueden estar en una forma adecuada para la vía de administración, por ejemplo, administración periférica (por ejemplo, adecuada intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravítrea, intratecal u oral). La vía de administración puede ser la misma o diferente, dependiendo de la composición utilizada. En una modalidad, la composición farmacéutica empaquetada incluye un antagonista de LINGO-1 (por ejemplo, un anticuerpo anti-LINGO-1) en una forma o preparación adecuada para la administración intravenosa. En otra modalidad, la composición farmacéutica empaquetada incluye un agente inmunomodulador (por ejemplo, un interferón) en una forma o preparación adecuada para la administración intramuscular. Uno o más de los agentes se pueden incluir en la composición farmacéutica empaquetada.

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos que se usan en la presente tienen el mismo significado que normalmente les atribuye el experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Si bien en la práctica o en la prueba de la presente invención se pueden utilizar métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente, a continuación se describen métodos y materiales adecuados. Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes

y otras referencias mencionadas en la presente se incorporan mediante esta referencia en su totalidad. Además, los materiales, métodos y ejemplos son meramente ilustrativos y no pretenden ser limitativos. Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la descripción detallada, las figuras y las reivindicaciones.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

El archivo de la patente o la solicitud contiene al menos un dibujo a color. Si se solicitara, y luego de efectuado el pago de la tasa necesaria, la oficina entregará copias de esta publicación de patente o solicitud de patente con la o las figuras en color. Los dibujos adjuntos no se encuentran a escala. En los dibujos, cada componente idéntico o casi idéntico que se ilustra en varias figuras se representa con el mismo número. A efectos de claridad, es posible que no se etiqueten todos componentes en todos los dibujos. En las figuras:

La **Figura 1** es un esquema que muestra un diseño de ensayo clínico (ensayo RENEW, identificador de ClinicalTrials.gov: NCT01721161).

La **Figura 2** es un diagrama que representa los nueve sectores (que corresponden a la grilla de tratamiento temprano de retinopatía diabética) utilizados para calcular el espesor promedio de la capa de células ganglionares de la retina.

La **Figura 3** es un diagrama que muestra las tasas de abandono y discontinuación del tratamiento en el ensayo clínico.

La **Figura 4** es un gráfico de barras que muestra el cambio de promedio ajustado en la latencia de conducción del nervio óptico (medida mediante FF-VEP) en el ojo afectado en comparación con el ojo contralateral no afectado en el momento inicial en las poblaciones de PP e ITT en la semana 32 (mediante MMRM) en el ensayo RENEW. La barra izquierda de cada conjunto de barras se refiere al grupo con placebo y la barra derecha de cada conjunto de barras se refiere al grupo con anti-LINGO-1.

La **Figura 5** es un gráfico de barras que muestra el espesor de IPL/RGCL promedio en cada visita (medido mediante SD-OCT) en el ojo afectado en la población ITT hasta la semana 32 en el ensayo RENEW.

La barra izquierda de cada conjunto de barras se refiere al grupo con placebo y la barra derecha de cada conjunto de barras se refiere al grupo con anti-LINGO-1.

La **Figura 6** es un gráfico de barras que muestra el espesor de IPL/RGCL promedio en cada visita (medido mediante SD-OCT) en el ojo afectado en la población PP hasta la semana 32 en el ensayo RENEW. La barra izquierda de cada conjunto de barras se refiere al grupo con placebo y la barra derecha de cada conjunto de barras se refiere al grupo con anti-LINGO-1.

Las **Figuras 7A** and **7B** son gráficos de barras que muestran el cambio de promedio ajustado en el espesor de IPL/RGCL en el ojo afectado en la población PP a las 4 semanas (A) y 24 semanas (B). La

barra izquierda de cada conjunto de barras se refiere al grupo con recuperación de latencia de FF-VEP y la barra derecha de cada conjunto de barras se refiere al grupo sin recuperación de latencia de FF-VEP.

Las **Figuras 8A** y **8B** son gráficos de barras que muestran el cambio de promedio ajustado en la latencia de conducción del nervio óptico (medida mediante FF-VEP) en el ojo afectado en comparación con el ojo contralateral no afectado en el momento inicial en las poblaciones de PP en el ensayo RENEW en sujetos con edades < 33 años (A) y en sujetos con edades ≥ 33 años (B). La barra izquierda de cada conjunto de barras se refiere al grupo con placebo y la barra derecha de cada conjunto de barras se refiere al grupo con anti-LINGO-1.

La **Figura 9** es un diagrama que representa los ejemplos de segmentos individuales evaluados mediante el uso de potenciales evocados visuales multifocales (mfVEP).

Las **Figuras 10A** y **10B** son gráficos de barras que muestran el cambio de promedio ajustado en la latencia de mfVEP en comparación con la latencia de FF-VEP en la semana 24 en el ojo afectado en comparación con el ojo contralateral no afectado en el momento inicial (mediante ANCOVA). CI = intervalo de confianza; FF-VEP = potenciales evocados de campo completo; ITT = por intención de tratamiento; mfVEP = potenciales evocados visuales multifocales; PP = por protocolo en el ensayo RENEW. La barra izquierda de cada conjunto de barras se refiere al grupo con placebo y la barra derecha de cada conjunto de barras se refiere al grupo con anti-LINGO-1. La latencia de mfVEP se muestra en 10A y la latencia de FF-VEP se muestra en 10B.

Las **Figuras 11A** y **11B** son gráficos de barras que muestran las diferencias de promedio ajustado en la latencia y amplitud de mfVEP en la semana 24 en sujetos clasificados como que tienen una recuperación de latencia mediante el uso de medición del criterio de valoración principal, FF-VEP*. CI = intervalo de confianza; FF-VEP = potenciales evocados de campo completo; mfVEP = potenciales evocados visuales multifocales; *la recuperación de latencia de FF-VEP se definió como que la latencia de FF-VEP del ojo afectado era ≤ 10 % pero que la del ojo contralateral; la latencia de FF-VEP fue el criterio de valoración principal en el ensayo RENEW. La diferencia de promedio ajustado en la latencia de mfVEP se muestra en la Figura 11A y la diferencia de promedio ajustado en la amplitud de mfVEP se muestra en 11B.

La **Figura 12** es un gráfico de barras que muestra datos de mfVEP para el ojo contralateral no afectado (amplitud promedio de mfVEP del ojo contralateral mediante análisis de ITT del grupo de tratamiento), lo cual demuestra la preservación de la amplitud con el tratamiento con anticuerpo anti-LINGO-1. La barra izquierda de cada conjunto de barras se refiere al grupo con placebo y la barra derecha de cada conjunto de barras se refiere al grupo con anticuerpo anti-LINGO-1.

La **Figura 13** es una serie de mapas térmicos que muestran el cambio de promedio en la amplitud de

MF-VEP (nV) en el ojo afectado desde el valor de referencia del ojo afectado durante el tratamiento con anticuerpo anti-LINGO-1 durante 32 semanas.

La **Figura 14** es una serie de mapas térmicos que muestran el cambio de promedio en la amplitud de MF-VEP (nV) en el ojo no afectado desde el valor de referencia del ojo no afectado durante el tratamiento con anticuerpo anti-LINGO-1 durante 32 semanas.

Las **Figuras 15A, 15B,** y **15C** son gráficas que muestran el cambio desde el valor de referencia en el promedio de (A) compuesto NEIVFQ-25; (B) NOS-10; y (C) combinación puntajes de una forma compuesta de NOS-10 y NEIVFQ-25 en la semana 24 analizados mediante MMRM en el ensayo RENEW.

La Figura 16 es un gráfico de barras que muestra el porcentaje de pacientes con cambio en el puntaje de una forma compuesta de NEI VFQ-25 que bajó ≥ 4 puntos, mantuvo ≤ 4 puntos o mejoró ≥ 4 puntos a partir del valor de referencia en la semana 24 en el ensayo RENEW. La barra izquierda de cada conjunto de barras se refiere al grupo con placebo y la barra derecha de cada conjunto de barras se refiere al grupo con anti-LINGO-1.

La **Figura 17** es un esquema que muestra un diseño de ensayo clínico (SYNERGY).

La **Figura 18** es un esquema que muestra los elementos que componen los criterios de la prueba clínica SYNERGY.

La **Figura 19** es una tabla que muestra tasas de mejora de sujetos en la prueba clínica SYNERGY como fueron evaluados mediante los criterios primarios luego del tratamiento con anti-LINGO-1 de acuerdo con el diseño de la prueba clínica mostrado en la **Figura 17.**

La **Figura 20** es una gráfica que muestra las relaciones de probabilidad para cada uno de los grupos de tratamiento (3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg y 100 mg/g anti-LINGO-1) con respecto al placebo.

La **Figura 21A - Figura 21D** son gráficas que muestran el puntaje de respuesta general en 72 semanas mediante el modelo mixto para mediciones repetidas (MMRM, por sus siglas en inglés). El grupo de tratamiento con 3 mg/kg se muestra en la **Figura 21A.** El grupo de tratamiento con 10 mg/kg se muestra en la **Figura 21B.** El grupo de tratamiento con 30 mg/kg se muestra en la **Figura 21C.** El grupo de tratamiento con 100 mg/kg se muestra en la **Figura 21D.**

La **Figura 22** es una serie de gráficas que muestran las relaciones de posibilidades para cada uno de los grupos de tratamiento (3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg y 100 mg/kg anti-LINGO-1) con respecto al placebo, con los datos estratificados de acuerdo con la edad, el subtipo de enfermedad y la duración de la enfermedad.

La **Figura 23** es una serie de gráficas que muestran las relaciones de posibilidades para cada uno de los grupos de tratamiento (3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg y 100 mg/kg anti-LINGO-1) con respecto al placebo, con los datos estratificados de acuerdo con la DTI (RD) de la totalidad del cerebro.

La **Figura 24** es una tabla que muestra tasas de mejora de sujetos en la prueba clínica SYNERGY como fueron evaluados mediante el criterio de discapacidad funcional (FDE, por sus siglas en inglés) con anti-LINGO-1 de acuerdo con el diseño de la prueba clínica mostrado en la **Figura 17.**

La **Figura 25** es una tabla que muestra tasas de mejora de sujetos con EMRR en la prueba clínica SYNERGY como fueron evaluados mediante el criterio de discapacidad funcional (FDE, por sus siglas en inglés) con anti-LINGO-1 de acuerdo con el diseño de la prueba clínica mostrado en la **Figura 17.**

La **Figura 26** es una gráfica que muestra el puntaje de respuesta general promedio de acuerdo con el área acumulativa debajo de la curva (AUC) para la exposición al anti-LINGO-1 para los sujetos en el estudio SYNERGY. Cada línea vertical representa un nivel de exposición al anti-LINGO-1 donde la primera línea a la izquierda es el placebo.

La **Figura 27** es una tabla que caracteriza los datos en el conjunto 3. Se muestra la cantidad de sujetos (sujetos (int)), la cantidad de puntos de datos (n(int)), la dosificación (DOSIS(dbl)), la cantidad de dosis (N_DOSIS(dbl) y si el subconjunto es EMRR o EMSP (EMTIPO(chr)).

Las **Figuras 28A** y **28B** son gráficas que muestran el puntaje de respuesta general promedio de acuerdo con el área acumulativa debajo de la curva (AUC) para la exposición al anti-LINGO-1 para los sujetos con EMRR en el estudio SYNERGY **(Figura 28A)** y con EMSP **(Figura 28B).**

Las **Figuras 29A** y **29B** son gráficas que muestran el puntaje de respuesta general promedio de acuerdo con el área acumulativa debajo de la curva (AUC) para la exposición al anti-LINGO-1 para los sujetos en el estudio SYNERGY que tienen menos de 40 años de edad **(Figura 29A)** o que tienen 40 años de edad o más **(Figura 29B).**

Las **Figuras 30A** y **30B** son gráfica que muestran el cambio promedio de 9HPT de acuerdo con el área acumulativa bajo la curva (AUC) para la exposición a anti-LINGO-1 para los sujetos en el estudio SYNERGY con la mano dominante **(Figura 30A)** o mano no dominante **(Figura 30B).**

La **Figura 31** es una gráfica que muestra el cambio promedio de T25FW de acuerdo con el área acumulativa debajo de la curva (AUC) para la exposición al anti-LINGO-1 para los sujetos en el estudio SYNERGY.

Las **Figuras 32A** y **32B** muestra la concentración **(Figura 32A)** y AUC **(Figura 32B)** del anti-LINGO-1 en función de la dosificación en el estado estable.

Las **Figuras 33A** y **33B** son gráficas que muestran el cambio a partir de la diferencia durante 48 semanas mediante el grupo del tratamiento para MTR (nMTRu) **(Figura 33A)** y DTI-RD (10^{-3} mm^2/s) **(Figura 33B)** en las lesiones T2 sin potenciar preexistentes mediante el uso de la medición repetida del modelo con efecto mixto.

La **Figura 34A-34C** son gráficas que muestran el cambio neto en el volumen cerebral a partir de la referencia en 48 semanas y 72 semanas en la totalidad del cerebro **(Figura 34A),** cerebro cortical

(Figura 34B) y cerebro talámico **(Figura 34C).**

La **Figura 35** es una gráfica que muestra la relación de probabilidades para la posibilidad de la conversión de una lesión Gd+i a agujeros negros crónicos en grupos de tratamiento con respecto a placebo en 0-48 semanas y en 49-72 semanas.

Las **Figuras 36A** y **36B** son gráficas que muestran el efecto del tratamiento (anti-LINGO-1 por dosis) con respecto al placebo para el cambio en DTI-RD (10^{-3} mm^2/s) **(Figura 36A)** y DTI-FA **(Figura 36B)** en lesiones T2 sin potenciar preexistentes en la mitad de la población de SYNERGY cuya DTI-RD de la totalidad del cerebro de referencia fue de <0,732 x 10^{-3} mm^2/s.

La **Figura 37** es una gráfica que muestra el efecto del tratamiento (anti-LINGO-1 por dosis) con respecto al placebo para el cambio en DTI-RD (10^{-3} mm^2/s) en sujetos con lesiones T2 sin potenciar preexistentes con una duración de la enfermedad de <8 años.

Las **Figuras 38A** y **38B** son gráficas que muestran el cambio a partir de la referencia mediante el uso de una medición repetida del modelo con efecto mixto para MTR (nMTRu) **(Figura 38A)** y DTI-RD (10^{-3} mm^2/s) **(Figura 38B)** en lesiones T2 no potenciado preexistente mediante respondedores de mejora clínicos (sin empeoramiento) con respecto a no respondedores clínicos (empeoramiento sin mejora), en función de los criterios primarios y secundarios de SYNERGY.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Las enfermedades inflamatorias desmielinizantes del SNC, tales como EM, son una causa común de discapacidad neurológica no traumática. Las terapias aprobadas en la actualidad para la EM son principalmente inmunomoduladoras y no tienen efectos directos detectables sobre la reparación del SNC. Por ejemplo, el estándar de cuidado actual para pacientes con EM recurrente incluye el uso de fármacos inmunomoduladores para reducir la frecuencias y gravedad de recidivas y la acumulación de discapacidad física relacionada con la reincidencia, y para proporcionar diversos tratamientos sintomáticos, según sea necesario, tales como para la depresión, disfunción de la vejiga o impedimento para caminar. Están disponibles actualmente varios fármacos inmunomoduladores para la EM recurrente, inclusive, de modo no taxativo, diferentes preparaciones de interferón β (interferón β-1a administrado por vía intramuscular [IM] [Avonex] o subcutánea [SC] [Rebif®], interferón β-1b [Betaseron/Betaferon®/Extavia®]), acetato de glatiramer (Copaxone®), natalizumab (Tysabri®) y fingolimod (Gilenya®). Se administran ocasionalmente ciclos cortos de corticosteroides con un nivel de éxito inconstante. Ocasionalmente se utilizan agentes quimioterapéuticos, tales como mitoxantrona y ciclofosfamida, en casos de EM recurrente grave. Aunque ocurre algún grado de remielinización axonal mediante oligodendrocitos inicialmente durante el curso de EM, la capacidad para reparar de forma endógena el SNC falla frecuentemente, lo que conduce a un daño en el tejido irreversible y un aumento en la discapacidad relacionada con la enfermedad.

Varios estudios preclínicos han demostrado un rol para el antagonismo de LINGO-1 para mejorar la remielinización del SNC y la protección neuroaxonal en modelos animales de daños por toxicidad (Cuprizona) (Mi et ál. (2009) Ann Neurology, 65: 304-15), lesión química (lisofosfatidilcolina [LPC]), y desmielinización inflamatoria (glicoproteína de oligodendrocitos mielina-encefalomielitis autoinmunitaria experimental [MOG-EAE, por sus siglas en inglés]) [Mi et ál. (2007) Nat Med, 13: 1228-33); y de lesión neuronal por (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina [MPTP]) neuronal tóxico (Inoue et ál. (2007) Proc Natl Acad Sci, 104: 14430-5), daño al nervio óptico por hipertensión/traumatismo (Fu et ál. (2008) Invest Opthalmol Vis Sci, 49: 975- 85) y daño en la médula espinal (Ji et ál. (2006) Mol Cell Neurosci, 33:311-20; Ji et ál. (2008) Mol Cell Neurosci, 39: 258-67; Lv et ál. (2010) Neuroimmunomodulat, 17: 270-8). Por lo tanto, el antagonismo de LINGO-1 con un anticuerpo anti-LINGO-1 puede mejorar la remielinización y protección neuroaxonal en el SNC. Un anticuerpo anti-LINGO-1 puede alcanzar el SNC en concentraciones suficientes para bloquear LINGO-1 tanto en axones como oligodendrocitos después de la administración periférica. Esto, a su vez, puede mejorar la remielinización por medio de la diferenciación de células precursoras de oligodendrocitos (OPC, por sus siglas en inglés) presentes normalmente en el cerebro de pacientes con EM.

La unión de un anticuerpo anti-LINGO-1 a LINGO-1 en axones y neuronas también puede proporcionar protección neuroaxonal por medio del bloqueo de la señalización mediante desechos de mielina en el complejo receptor del receptor 1 de Nogo66 (NgR1)/p75/LINGO-1 en el SNC. Se ha propuesto que el fallo de la regeneración de neuritas/reparación axonal en la EM puede deberse, al menos en parte, a la señalización de desechos de mielina en el complejo NgR1/p75/LINGO-1 y el complejo NgR1/TROY/LINGO-1 en axones dañados (Mi et ál. (2004) Nat Neurosci, 7: 221-8). La señalización del complejo de receptor NgR1 puede interferir no solamente con la regeneración axonal (Yamashita et ál. (2005) Mol Neurobiol, 32: 105-11), sino también con la supervivencia neuronal después de una lesión neuroaxonal (Mi et ál. (2004) Nat Neurosci, 7: 221-8; Fu et ál. (2008) Invest Opthalmol Vis Sci, 49: 975-85; Zhao et ál. (2008) Cell Mol Neurobiol, 28: 727-35).

Sin desear limitarse por la teoría, se cree que las lesiones recién desarrolladas pueden ser más fáciles de reparar y remielinizar debido, al menos en parte, a la mayor preservación de axones y menor interferencia de la cicatriz glial (Jasmin y Ohara (2002) Neuroscientists 8(3):198-203; Vick et ál. (1992) J. Neurotrauma 9 Supl 1 :S93-103). Sin embargo, también pueden producirse efectos reparadores de los antagonistas de LINGO-1 sobre lesiones preexistentes. Por ejemplo, la eficacia de un tratamiento con anticuerpo anti-LINGO-1 en lesiones preexistentes se sustenta por (1) el descubrimiento de que las OPC se encuentran en lesiones de EM desmielinizadas de forma crónica, (2) los estudios en animales que muestran la capacidad de las lesiones cerebrales desmielinizadas de forma crónica de remielinizarse y (3) estudios que muestran la mejora de la remielinización mediante el bloqueo de

LINGO-1 en lesiones desmielinizadas establecidas (por ejemplo, en el modelo de Cuprizona).

Por lo tanto, el antagonismo de LINGO-1 con un anticuerpo anti-LINGO-1 puede mejora la remielinización y protección axonal (mediante lo cual se previene la degeneración axonal) en enfermedades desmielinizantes del SNC, tales como EM y neuritis óptica aguda, lo cual lleva a una mejora en la reparación del SNC con efectos beneficiosos correspondientes sobre la discapacidad y función neurológica. En determinadas modalidades, el agente reparador (por ejemplo, un antagonista de LINGO-1) puede usarse para tratar esclerosis múltiple (EM), por ejemplo, una forma progresiva de EM.

Por consiguiente, se describen, al menos en parte, en la presente métodos y composiciones para tratar o prevenir trastornos del SNC, por ejemplo, trastornos de desmielinización del SNC, mediante un agente reparador (por ejemplo un antagonista de LINGO-1, por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LINGO-1). En determinadas modalidades, los métodos y composiciones descritos en la presente incluyen un agente reparador (por ejemplo, antagonista de LINGO-1) como monoterapia o en combinación con un agente inmunomodulador. Dado que el anticuerpo anti-LINGO-1 no tiene efectos inmunomoduladores detectables sobre el componente inflamatorio de la patogénesis de EM, es deseable la administración simultánea con un agente inmunomodulador. Por lo tanto, se describen tratamientos de combinación de un agente inmunomodulador, por ejemplo, agente de IFN-β, por ejemplo, Avonex®, con un agente reparador, por ejemplo, anticuerpo anti-LINGO-1.

En una modalidad, los Solicitantes identificaron una relación de respuesta a la dosis inesperada luego de la administración de dosis en aumento de una molécula de anticuerpo anti-LINGO-1, en presencia de un agente inmunomodulador, por ejemplo, una molécula IFN-β1, a un sujeto con EM, por ejemplo, un sujeto con una forma recurrente de EM (por ejemplo, EMRR o EMSP). Por ejemplo, la respuesta a la dosis identificada mostró una relación dosis-efecto no monotónico o bifásico, lo que muestra un aumento en la respuesta de mejora en una exposición al fármaco acumulativa menor, seguido de una mejora inferior en niveles de fármaco acumulativos altos, por ejemplo, como se muestra **Figura 19,** y **Figuras 24 - 31.**

En algunas modalidades, los sujetos con EM con menos daño cerebral, por ejemplo, con formas menos avanzadas de EM, mostraron una mejora más pronunciada luego del tratamiento en comparación con los sujetos con más daño cerebral, por ejemplo, con más daño cerebral, por ejemplo, una forma más avanzada de EM, por ejemplo, como se muestra en la **Tabla 35.** De esta manera, se describen en la presente regímenes de dosificación que tienen como resultado una exposición acumulativa seleccionada total a una terapia con anticuerpos anti-LINGO-1; dichos regímenes de dosificación tienen como consecuencia resultados terapéuticos en sujetos con EM. Dichos regímenes de dosificación pueden personalizarse de acuerdo con varios parámetros, que incluyen el estado de la

enfermedad, respuesta a la mejora, edad del sujeto y una evaluación diagnóstica utilizada para evaluar el resultado del tratamiento. Por consiguiente, se describen regímenes de dosificación mejorados para el tratamiento de trastornos de desmielinización del SNC, tal como EM. De esta manera, los métodos, composiciones y kits descritos en la presente pueden ser útiles para tratar un trastorno del SNC, por ejemplo, una enfermedad desmielinizante del SNC.

En otras modalidades, el agente reparador (por ejemplo, un antagonista de LINGO-1) puede utilizarse para tratar una afección inflamatoria del nervio óptico, por ejemplo, neuritis óptica (por ejemplo, neuritis óptica aguda (NOA)). Por lo tanto, también se describen métodos y composiciones que comprenden un agente reparador para tratar una afección inflamatoria del nervio óptico, por ejemplo, neuritis óptica (por ejemplo, NOA).

La expresión "agente reparador" como se utiliza en la presente incluye cualquier agente que causa uno o más: mejorar la mielinización, remielinización, mejorar la protección axonal, aumentar la extensión axonal, aumentar la proliferación neuronal y/o promover oligodendrocitos diferenciados (por ejemplo, al aumentar uno o más de: supervivencia o diferenciación de oligodendrocitos), sin tener un efecto inmunomodulador sustancial (por ejemplo, detectable). En una modalidad, el agente reparador es un antagonista de LINGO-1, por ejemplo, un antagonista de LINGO-1 tal como se describe en la presente. En una modalidad, el agente reparador es el anticuerpo anti-LINGO-1 descrita en la presente por ejemplo, opicinumab (también mencionado en la presente como “BIIB033”).

Diversos aspectos de la invención se describen en más detalle en las subsecciones que siguen a continuación.

Definiciones

Tal como se usa en la presente, cada uno de los términos que sigue tiene el significado que se le atribuye en esta sección.

Tal como se usa en la presente, los artículos “un” y “uno” se usan para hacer referencia a uno o más de uno (por ejemplo, a al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo.

El término “o“ se utiliza en la presente de forma intercambiable con el término «y/o» salvo que el contexto indique claramente lo contrario.

Los términos “proteínas” y “polipéptidos” se usan en forma intercambiable en la presente.

Generalmente “alrededor de” y “aproximadamente” significan un grado aceptable de error para la cantidad medida dada la naturaleza o precisión de las mediciones. Los ejemplos de grados de error se encuentran dentro del 20 por ciento (%), típicamente 10 % y, más típicamente, 5 % de una calificación o intervalo de valores dado.

“Adquirir” o “adquisición”, tal como se utilizan estos términos en la presente, se refieren a obtener la posesión, determinar o evaluar un resultado deseado, por ejemplo, un valor, por ejemplo, un valor

numérico, mediante la “adquisición directa” o “adquisición indirecta” del resultado. “Adquisición directa” significa realizar un proceso (por ejemplo, realizar una prueba, por ejemplo, una medición de la función de las extremidades superiores y/o inferiores, y/o la función ambulatoria) para obtener el resultado, por ejemplo, el valor. “Adquisición indirecta” se refiere a recibir el resultado, por ejemplo, el valor, a partir de otra parte o fuente (por ejemplo, un tercero profesional médico o de la salud que adquiere de forma directa el valor).

"Área debajo de la curva" o "AUC", como se utilizan en la presente, hacen referencia a la curva de concentración-tiempo del fármaco. Típicamente, la gráfica farmacocinética es una gráfica de concentración del fármaco en suero con respecto al tiempo. El área debajo de esta curva de concentración-tiempo es AUC. Un "AUC acumulativo" hace referencia al valor de AUC de la exposición de fármaco total de todos los regímenes de dosificación recibidos en un tiempo preseleccionado.

Un "trastorno del SNC" (por ejemplo, una "enfermedad desmielinizante del SNC") puede ser cualquier enfermedad, trastorno o daño relacionado con uno o más de: desmielinización, dismielinización, lesión axonal y/o disfunción o muerte de un oligodendrocito o una célula neuronal, o pérdida de sinapsis/conectividad neuronal. En determinadas modalidades, el trastorno del SNC afecta el sistema nervioso al causar daño a la vaina de mielina de los axones. En otras modalidades, el trastorno del SNC incluye inhibición de la extensión axonal o de la extensión de neuritas mediada por el receptor de Nogo 1 (NgR1), por ejemplo, en el cerebro o la médula espinal. En otras modalidades, el trastorno del SNC tiene uno o más componentes inflamatorios. En una modalidad, el trastorno del SNC (por ejemplo, enfermedad desmielinizante del SNC) es esclerosis múltiple. En una modalidad, el trastorno del SNC (por ejemplo, enfermedad desmielinizante del SNC) es una afección o trastorno del nervio óptico, por ejemplo, neuritis óptica, por ejemplo, neuritis óptica aguda.

El trastorno del SNC (por ejemplo, la enfermedad desmielinizante del SNC) se “trata”, “inhibe” o “reduce” si al menos un síntoma de la enfermedad desmielinizante o trastorno se reduce, alivia, elimina, enlentece o previene. El tratamiento o prevención no necesita ser del 100 % y, en algunas modalidades, una reducción o retraso en al menos un síntoma de la enfermedad o trastorno de al menos 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 % o 99 % es suficiente para considerarlo dentro de estos términos.

En modalidades, el trastorno del SNC se “previene” si al menos un síntoma del trastorno o enfermedad se retrasa, por ejemplo, alrededor de 4 semanas, 8 semanas, 12 semanas, 24 semanas, 36 semanas, 48 semanas, 1 año, 2 años, 3 años, 4 años, 5 años, 6 años, 7 años, 8 años, 9 años, 10 años o más. En modalidades, el trastorno del SNC se previene si la aparición inicial (por ejemplo, primera aparición de un síntoma) del trastorno o enfermedad se retrasa, por ejemplo, alrededor de 4 semanas, 8 semanas, 12 semanas, 24 semanas, 36 semanas, 48 semanas, 1 año, 2 años, 3 años, 4 años, 5 años,

6 años, 7 años, 8 años, 9 años, 10 años o más.

Tal como se usa en la presente, en algunas modalidades, una afección o en algunas modalidades del nervio óptico, por ejemplo, neuritis óptica aguda, se “previene” si al menos un síntoma de la afección o trastorno del nervio óptico se retrasa en uno o ambos ojos, por ejemplo, alrededor de 4 semanas, 8 semanas, 12 semanas, 24 semanas, 36 semanas, 48 semanas, 1 año, 2 años, 3 años, 4 años, 5 años, 6 años, 7 años, 8 años, 9 años, 10 años o más. En modalidades, una afección o en algunas modalidades del nervio óptico, por ejemplo, neuritis óptica aguda, se “previene” si la aparición inicial (por ejemplo, primera aparición de un síntoma) de la afección o trastorno del nervio óptico se retrasa en uno o ambos ojos, por ejemplo, alrededor de 4 semanas, 8 semanas, 12 semanas, 24 semanas, 36 semanas, 48 semanas, 1 año, 2 años, 3 años, 4 años, 5 años, 6 años, 7 años, 8 años, 9 años, 10 años o más, es decir, si la función se preserva durante un período de tiempo. En un ejemplo, se previene la neuritis óptica en un ojo contralateral normal que no presenta síntomas de neuritis óptica si al menos un síntoma de la neuritis óptica se retrasa en el ojo contralateral normal, por ejemplo, alrededor de 4 semanas, 8 semanas, 12 semanas, 24 semanas, 36 semanas, 48 semanas, 1 año, 2 años, 3 años, 4 años, 5 años, 6 años, 7 años, 8 años, 9 años, 10 años o más. En un ejemplo, se previene la neuritis óptica en un ojo contralateral normal que no presenta síntomas de neuritis óptica si el origen inicial (por ejemplo, la primera ocurrencia de un síntoma) de la neuritis óptica se retrasa en el ojo contralateral normal, por ejemplo, alrededor de 4 semanas, 8 semanas, 12 semanas, 24 semanas, 36 semanas, 48 semanas, 1 año, 2 años, 3 años, 4 años, 5 años, 6 años, 7 años, 8 años, 9 años, 10 años o más.

Tal como se usa en la presente, una afección o trastorno del nervio óptico, por ejemplo, neuritis óptica, por ejemplo, neuritis óptica aguda, se “trata”, “inhibe” o “reduce” si se reduce, retrasa, enlentece, retarda o previene la reaparición o reincidencia de la enfermedad. Los ejemplos de síntomas clínicos de neuritis óptica aguda que pueden usarse para ayudar a determinar el estado de la enfermedad en un sujeto pueden incluir, por ejemplo, pérdida visual, edema, inflamación, daño o desmielinización de la vaina de mielina que recubre el nervio óptico y los axones, pérdida de la capa de fibra de la retina, pérdida de la capa celular ganglionares de la retina, defectos en el campo visual, desaturación del color, visión disminuida del color, dolor ocular, disminución de la agudeza visual, síntoma de Uhthoff, disco óptico inflamado o defecto pupilar aferencia relativo. En modalidades, pueden utilizarse los resultados clínicos para ayudar a determinar el estado de la enfermedad en un sujeto, por ejemplo, daño del nervio óptico (por ejemplo, medido mediante amplitud de potencial evocado visual de campo completo o potencial evocado visual multifocal), latencia del nervio óptico (por ejemplo, medida mediante potencial evocado visual de campo completo o potencial evocado visual multifocal), espesor de capas retinianas, tal como la capa de la fibra nerviosa o la capa de células ganglionares de la retina (por ejemplo, medidas mediante tomografía de coherencia óptica), función visual (por ejemplo, medida

mediante agudeza visual, por ejemplo, agudeza visual de bajo contraste o de letras de alto contraste) o calidad visual de vida (por ejemplo, medida según una prueba de resultado informado de un paciente, por ejemplo, cuestionario funcional visual NIH-NEI o un suplemento neurooftálmico, NOS-10).

Tal como se usa en la presente, ojo “normal” (por ejemplo, un “ojo contralateral normal”) es un ojo de un sujeto que no presenta uno o más síntomas de una afección o trastorno del nervio óptico, por ejemplo, neuritis del nervio óptico, por ejemplo, neuritis óptica aguda.

Tal como se usa en la presente, la esclerosis múltiple se “trata”, “inhibe” o “reduce” si se reduce, enlentece, retrasa o previene la reaparición o reincidencia de la enfermedad. Los ejemplos de síntomas clínicos de esclerosis múltiple que pueden utilizarse para ayudar a determinar el estado de la enfermedad en un sujeto pueden incluir, por ejemplo, cosquilleos, entumecimiento, debilidad muscular, pérdida de balance, visión borrosa o doble, dificultad para hablar, parálisis de aparición repentina, falta de coordinación, dificultades cognitivas, fatiga, sensibilidad al calor, espasticidad, mareos, temblores, anomalía en el andar, dificultades para hablar/tragar y extensión de las lesiones evaluada mediante técnicas de imagenología, por ejemplo, RMI. El tratamiento puede incluir, de modo no taxativo, inhibir o reducir uno o más síntomas, tales como entumecimiento, cosquilleos, debilidad muscular y/u otros síntomas descritos en la presente para la neuritis óptica; reducir la tasa de reincidencia o gravedad, reducción del tamaño o cantidad de lesiones escleróticas; inhibir o retrasar el desarrollo de nuevas lesiones; prolongar la supervivencia o prologar la supervivencia libre de evolución, y/o mejorar la calidad de vida. Los signos clínicos de EM se clasifican y estandarizan de forma rutinaria, por ejemplo, mediante el uso de un sistema de puntuación de EDSS basado en un examen neurológico y ambulación de distancia larga. Para el extremo inferior de la escala (1-5,5) una disminución de una etapa completa indica un tratamiento eficaz de la EM (Kurtzke, Ann. Neurol. 36:573–79, 1994), mientras que un aumento de una etapa completa indicará la evolución o empeoramiento de la enfermedad (por ejemplo exacerbación). Par el extremo superior de la escala (5-7), medio punto indica típicamente una mejora (una reducción) o empeoramiento (un aumento).

Un régimen de dosificación, por ejemplo, un régimen de dosificación terapéutico, puede incluir uno o más ciclos de tratamiento. El régimen de dosificación puede tener como consecuencia al menos un resultado clínico beneficioso o deseado que incluye, de forma no taxativa, alivio de un síntoma, disminución de la extensión de la enfermedad, reducción de la discapacidad preexistente, mejora de la insuficiencia de la función neurológica preexistente, estado estabilizado (por ejemplo, sin empeoramiento) de la enfermedad, demora o enlentecimiento de la evolución de la enfermedad, mejora o alivio del estado de la enfermedad, ya sea detectable o indetectable. En modalidades, un régimen de dosificación incluye la administración intermitente de una o más dosis de un agente reparador en combinación con un segundo agente terapéutico, por ejemplo, una o más dosis del

agente inmunomodulador como se describe en la presente. En modalidades, un régimen de dosificación puede tener uno o más períodos sin administración del agente terapéutico, por ejemplo, descansos del fármaco, entre los ciclos de tratamiento.

Tal como se utiliza en la presente, un "ciclo de tratamiento" hace referencia a un curso de administración de un agente terapéutico que puede repetirse, por ejemplo, en un esquema regular. Por ejemplo, un ciclo de tratamiento puede incluir una o más dosis de un agente reparador administrado en combinación con (antes, simultáneamente o después), administración de un segundo agente terapéutico, por ejemplo, una o más dosis del agente inmunomodulador como se describe en la presente.

Tal como se utiliza en la presente, un "descanso del fármaco" hace referencia a una interrupción en un tratamiento, por ejemplo, un ciclo de tratamiento de un agente reparador y/o agente inmunomodulador como se describe en la presente.

En modalidades, el sujeto, por ejemplo, un paciente con EM, deja de tomar uno o más medicamentos, por ejemplo, un agente reparador como se describe en la presente, para un período de tiempo. En algunas modalidades, el o los medicamentos se descontinúan durante uno o más días, a meses o años. Tal como se utiliza en la presente, la "escala extendida del estado de discapacidad" o "EDSS" pretende tener su significado normal en la práctica médica. EDSS es un sistema de puntaje que se utiliza frecuentemente para clasificar y estandarizar la EM. Los puntajes aceptados oscilan entre 0 (normal) y 10 (muerte debida a EM). Típicamente, los pacientes que tengan un puntaje de EDSS de alrededor de 4-6 tendrán una discapacidad moderada (por ejemplo, capacidad limitada para caminar), mientras que los pacientes con un puntaje de EDSS de alrededor de 7 a 8 tendrán una discapacidad grave (por ejemplo, necesitarán una silla de ruedas). Más específicamente, los puntajes de EDSS en el intervalo de 1-3 hacen referencia a un paciente con EM que es completamente ambulatorio, pero que tiene algunos signos en uno o más sistemas funcionales; los puntajes de EDSS en el intervalo superior de 3 a 4,5 muestran una discapacidad moderada a relativamente grave o que impiden actividades diarias totales; un puntaje de EDSS de 5 a 5,5 hace referencia a una discapacidad que perjudica o evita llevar a cabo totalmente las actividades diarias; los puntajes de EDSS de 6 a 6,5 hacen referencia a un paciente con EM que necesita una asistencia intermitente a constante, o unilateral o bilateral constante (bastón, muletas o soportes) para caminar; los puntajes de EDSS de 7 a 7,5 significan que el paciente con EM es incapaz de caminar más allá de cinco metros incluso con ayuda, y está esencialmente confinado a una silla de ruedas; los puntajes de EDSS de 8 a 8,5 hacen referencia a pacientes que están confinados a una cama; y los puntajes de EDSS de 9 a 10 significan que el paciente con EM está confinado a una cama y que es progresivamente incapaz de comunicarse eficazmente o comer y tragar, hasta que se produce el fallecimiento debido a EM.

Tal como se usa en la presente, una “evolución de la enfermedad” incluye una medición (por ejemplo, una o más mediciones) de un empeoramiento de uno o más síntomas y/o la discapacidad en un sujeto. En determinadas modalidades, la evolución de la enfermedad se evalúa como un empeoramiento constante de uno o más síntomas y/o la discapacidad en el tiempo, en oposición a una reincidencia, la cual tiene una duración relativamente corta. En determinadas modalidades, se evalúa la evolución de la enfermedad en un sujeto con una forma recurrente de EM (por ejemplo, EMRR) o una forma progresiva de EM (por ejemplo, un sujeto con esclerosis múltiple primaria o secundaria progresiva (EMPP o EMSP, respectivamente) o un sujeto con EM progresiva recurrente (EMPR)).

En determinadas modalidades, se evalúa la evolución de la enfermedad en un sujeto con una afección o trastorno del nervio óptico, por ejemplo, neuritis del nervio óptico, por ejemplo, neuritis óptica aguda, por ejemplo, en uno o ambos ojos. En algunas modalidades, la evolución de la evolución de la enfermedad incluye una medición de un síntoma o resultado clínico de neuritis óptica aguda descrito en la presente.

En otras modalidades, la evaluación de la evolución de la enfermedad incluye una medición de una función de las extremidades superiores (por ejemplo, una evaluación de 9HPT). De manera alternativa o en combinación, la evolución de la enfermedad incluye una medición de la función de las extremidades inferiores. De manera alternativa o en combinación, la evolución de la enfermedad incluye una medición de la función ambulatoria, por ejemplo, función ambulatoria de distancia corta (por ejemplo, T25FW). De manera alternativa o en combinación, la evolución de la enfermedad incluye una medición de la función ambulatoria, por ejemplo, función ambulatoria de distancia larga (por ejemplo, prueba de caminata de 6 minutos). En una modalidad, la evolución de la enfermedad incluye una medición de la función ambulatoria diferente a la función ambulatoria de EDSS. En una modalidad, la evolución de la enfermedad incluye una medición de la función de las extremidades superiores (por ejemplo, una evaluación de 9HPT) y una medición de la función ambulatoria, por ejemplo, función ambulatoria de distancia corta (por ejemplo, T25FW). En una modalidad, la evolución de la enfermedad incluye una medición de la función de las extremidades superiores (por ejemplo, una evaluación de 9HPT) y una medición de la función de las extremidades inferiores. En una modalidad, la evolución de la enfermedad incluye una medición de la función de las extremidades superiores(por ejemplo evaluación de 9HPT), una medición de la función de las extremidades inferiores y una medición de la función ambulatoria por ejemplo, función ambulatoria de distancia corta (por ejemplo, T25FW) y/o función ambulatoria de distancia larga (por ejemplo, una prueba de caminata cronometrada (por ejemplo, 6 minutos) (por ejemplo, 6MWT)). En una modalidad, puede utilizarse una, dos o la combinación de las evaluaciones T25FW, 6MWT y 9HPT para adquirir un valor de evaluación de la enfermedad. La medición de la función ambulatoria (por ejemplo, función ambulatoria de

distancia corta (por ejemplo, T25FW) o función ambulatoria de distancia larga (por ejemplo, una prueba de caminata cronometrada (por ejemplo, 6MWT) (por ejemplo, 6 minutos)) y/o una medición de la función de las extremidades superiores (por ejemplo, una evaluación de 9HPT) pueden utilizarse de forma adicional en combinación con la EDSS para evaluar la EM, por ejemplo, formas progresivas de EM.

En una modalidad, un sujeto con evolución es aquel que prosee un valor de evolución de la enfermedad que refleje al menos uno, dos o todos los siguientes criterios:

a. evolución confirmada en T25FW: El tiempo que lleva una caminata de 25 pies aumenta al menos 15 % o 20 % respecto al valor de referencia de la caminata, confirmado en un segundo momento separado por al menos 3, 4, 5 o 6 meses;

b. evolución conformada en una prueba de caminata (por ejemplo , 6MWT) cronometrada (por ejemplo, 6 minutos): El tiempo que lleva una caminata aumenta al menos 10%, 15 % o 20% respecto al valor de referencia de la caminata, confirmado en un segundo momento separado por al menos 3, 4, 5 o 6 meses;

c. evolución confirmada en 9HPT: El tiempo que lleva una prueba de varillas en 9 orificios aumenta al menos 15 % o 20 % respecto al tiempo tomado como referencia, confirmado en un segundo momento separado por al menos 3, 4, 5 o 6 meses. La evolución en la prueba de 9HP se produce en cualquiera de las manos, pero deberá confirmarse en la misma mano; y/o

d. evolución confirmada en EDSS:

(i) Aumento del puntaje total de EDSS a partir del valor de referencia de al menos 1 punto, si el cambio en puntaje total de EDSS se determina (o se determina de forma primaria) al evaluar un cambio en la función neurológica (por ejemplo, uno o más cambios en los sistemas neurológicos); y/o

(ii) el puntaje total de EDSS aumentó a partir de la referencia en al menos 0,5 puntos si el cambio en el puntaje total de EDSS se determina (o se determina principalmente) en un cambio en la función ambulatoria, si cualquiera o ambos de (i) o (ii) se confirman en una segunda evaluación en al menos 3, 4, 5 o 6 meses (típicamente, al menos 6 meses).

Los valores de referencia para las pruebas mencionadas anteriormente (por ejemplo, T25FW, 6MWT, EDSS o 9HPT) pueden determinarse mediante el uso del mejor valor de referencia o el valor de referencia promedio.

“De referencia”, tal como se usa en la presente, se refiere a un valor o medición previa a la administración de la terapia, por ejemplo, una terapia descrita en la presente. En modalidades, “de referencia” con respecto a un “ojo contralateral” se refiere a un valor o medición del ojo de un sujeto que no sea el ojo afectado (por ejemplo, afectado por una afección o trastorno del nervio óptico, por ejemplo, neuritis óptica) antes de la administración de una terapia, por ejemplo, una terapia como se

describe en la presente.

“Respuesta”, “responder” a un tratamiento y otras formas del término, tal como se usan en la presente, se refieren a la reacción de un sujeto al tratamiento con una terapia tal como se describe. A modo de ejemplo, un sujeto con EM responde a la terapia si al menos un síntoma de la esclerosis múltiple (por ejemplo, empeoramiento de la enfermedad) en el sujeto se reduce o retrasa alrededor de 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o más. En otro ejemplo, un sujeto con EM responde a la terapia si al menos un síntoma de esclerosis múltiple en el sujeto se reduce alrededor de 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 % o más, según se determina mediante cualquier medición adecuada, por ejemplo, una o más de las siguientes: una medición de la función de las extremidades superiores o inferiores, una medición de una función ambulatoria o una evaluación de la escala del estado expandido de discapacidad (EDSS). En otro ejemplo, un sujeto con EM responde al tratamiento con una terapia si el sujeto experimenta un aumento del tiempo hasta la evolución. Pueden utilizarse diversos métodos para determinar si un paciente responde a un tratamiento, inclusive las evaluaciones descritas en la presente, tal como se establece en la presente.

En determinadas modalidades, una mejora en el sujeto se define mediante uno de los siguientes elementos:

a. una disminución ≥1,0 puntos en EDSS a partir de un puntaje de referencia de ≤6,0;

b. una mejora ≥15 % a partir de un valor de referencia en T25FW;

c. una mejora ≥15 % a partir de un valor de referencia en 9HPT; o

d. una mejora ≥ 10 % (por ejemplo, 10 %, 12 %, 20 %, 30 %) a partir de un valor de referencia en PASAT o SDMT

A modo de ejemplo, un sujeto con neuritis óptica (por ejemplo, neuritis óptica aguda) responde al tratamiento con una terapia si al menos un síntoma de neuritis óptica en el sujeto se reduce o retrasa en alrededor de 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o más. En un ejemplo, un sujeto con neuritis óptica aguda responde a una terapia si se redujo al menos un síntoma de neuritis óptica aguda en el sujeto en alrededor de 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 % o más como se determina en cualquier medición adecuada, por ejemplo uno o más de: una medición del daño del nervio óptico, una medición de latencia del nervio óptico, una medición del espesor de la capa de la retina, una medición de la función visual o una medición de la calidad visual de vida.

Que "no responde" o "evoluciona" hace referencia a un sujeto por ejemplo, un paciente con EM o neuritis óptica (por ejemplo, neuritis óptica aguda), si en respuesta a una terapia (por ejemplo una terapia descrita en la presente) al menos un síntoma o discapacidad de por ejemplo, esclerosis múltiple o neuritis óptica (por ejemplo neuritis óptica aguda), en el sujeto se reduce en menos de alrededor de 5 %, como se determina en cualquier medición adecuada, por ejemplo, uno o más de:

una medición de la función de extremidades superiores o inferiores, una medición de función ambulatoria, una medición de función cognitiva, una evaluación de la escala del estado expandido de la discapacidad (EDSS), una medición del daño al nervio óptico, una medición de la latencia del nervio óptico, una medición del espesor de la capa de la retina, una medición de la función visual o una medición de la calidad visual de vida.

Los métodos, composiciones y kits descritos en la presente comprenden polipéptidos y ácidos nucleicos que tienen la secuencia especificada o secuencias sustancialmente idénticas o similares a esta, por ejemplo, secuencias al menos 85 %, 90 %, 95 % idénticas o más a la secuencia especificada. En el contexto de una secuencia de aminoácidos, la expresión "sustancialmente idéntica" se utiliza en la presente para hacer referencia a un primer aminoácido que contiene una cantidad suficiente o mínima de residuos de aminoácido que son i) idénticos o ii) sustituciones conservadoras de residuos de aminoácido alineadas en una segunda secuencia de aminoácidos, de manera que la primera y segunda secuencia de aminoácidos puedan tener un dominio estructural común y/o una actividad funcional común. Por ejemplo, las secuencias de aminoácidos que contienen un dominio estructural común que tiene al menos alrededor de 85 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad a una secuencia descrita en la presente se denominan sustancialmente idénticas.

En el contexto de una secuencia de nucleótidos, la expresión “sustancialmente idéntica” se usa en la presente para hacer referencia a una primera secuencia de nucleótidos que contiene una cantidad suficiente o mínima de nucleótidos que son idénticos a nucleótidos alineados en una segunda secuencia de nucleótidos, de manera que la primera y segunda secuencia de nucleótidos codifican un polipéptido que tiene una actividad funcional común o codifican un dominio de polipéptido estructural común o una actividad de polipéptido funcional común. Por ejemplo, las secuencias de nucleótidos que tienen al menos alrededor de 85 %, 90%. 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o 99 % de identidad a una secuencia descrita en la presente se denominan sustancialmente idénticas.

Se calcula la “homología” o la “identidad de secuencia” entre secuencias (el término y la expresión se emplean en forma intercambiable en la presente) de la siguiente forma.

Para determinar el porcentaje de identidad de dos secuencias de aminoácido o de dos secuencias de ácido nucleico, las secuencias se alinean a los efectos de realizar una comparación óptima (por ejemplo, se pueden introducir espacios en uno o ambos de una primera y una segunda secuencia de aminoácido o ácido nucleico para su alineamiento óptimo y a los efectos de la comparación, se pueden obviar las secuencias no homólogas. En una modalidad preferida, la longitud de una secuencia de referencia alineada con fines de comparación es al menos 30 %, preferentemente al menos 40 %, más preferentemente al menos 50 %, 60 % e incluso más preferentemente al menos 70 %, 80 %, 90 %, 100 % de la longitud de la secuencia de referencia. Entonces, se comparan los residuos aminoácidos o

los nucleótidos en posiciones de aminoácido o de nucleótidos correspondientes. Cuando el mismo residuo de aminoácido o nucleótido ocupa una posición en la primera secuencia como la posición correspondiente en la segunda secuencia, entonces las moléculas son idénticas en esa posición (tal como se usa en la presente, “identidad” de aminoácidos o ácido nucleico es equivalente a “homología” de aminoácidos o ácido nucleico).

El porcentaje de identidad entre las dos secuencias es una función del número de posiciones idénticas que comparten las secuencias, teniendo en cuenta el número de espacios, y la longitud de cada espacio, que necesita introducirse para el alineamiento óptimo de las dos secuencias.

La comparación de secuencias y determinación del porcentaje de identidad entre dos secuencias puede lograrse mediante el uso de un algoritmo matemático. En una modalidad preferida, el porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos se determina mediante el uso del algoritmo de Needleman y Wunsch ((1970) J. Mol. Biol. 48:444-453) que se ha incorporado en el programa GAP en el paquete de software GCG (disponible en http://www.gcg.com, mediante el uso de ya sea una matriz Blossum 62 o una matriz PAM250, y una ponderación de brecha de 16, 14, 12, 10, 8, 6, o 4 y una ponderación de longitud de 1, 2, 3, 4, 5, o 6. En aun otra modalidad preferida, el porcentaje de identidad entre dos secuencias de nucleótidos se determina mediante el uso del programa GAP en paquete de software GCG (disponible en http://www.gcg.com), mediante el uso de una matriz NWSgapdna.CMP y una ponderación de brecha de 40, 50, 60, 70 o 80 y una ponderación de longitud de 1, 2, 3, 4, 5 o 6. Un conjunto particularmente preferido de parámetros (y el que debería utilizarse a menos que se especifique lo contrario) son una matriz de puntaje de 62 de Blossum con una penalización de brecha de 12, una penalización de extensión de brecha de 4 y una penalización de brecha de marco de desplazamiento de 5.

El porcentaje de identidad entre dos secuencias de aminoácidos o de nucleótidos puede determinarse mediante el uso del algoritmo de E. Meyers y W. Miller ((1989) CABIOS, 4:11-17), que se ha incorporado en el programa ALIGN (versión 2.0) con una tabla de residuos de peso PAM120, una penalización de longitud de brecha de 12 y una penalización de brecha de 4.

Las secuencias de ácido nucleico y proteínas descritas en la presente pueden utilizarse como “secuencia de consulta” para realizar una búsqueda en base de datos públicas, por ejemplo, identificar oros miembros de la familia o secuencias relacionadas. Dichas búsquedas se pueden realizar mediante el uso de los programas NBLAST y XBLAST (versión 2.0) de Altschul et ál. (1990) J. Mol. Biol. 215:403-10. Las búsquedas de nucleótidos BLAST se pueden realizar con el programa NBLAST, puntaje = 100, longitud de palabra = 12, para obtener secuencias de nucleótidos homólogas a las moléculas de ácido nucleico del receptor BMP-10/BMP-10 (SEQ ID NO:1) de la invención. Las búsquedas de proteínas BLAST se pueden realizar con el programa XBLAST, puntaje = 50, longitud de

palabra = 3, para obtener secuencias de aminoácidos homólogas a las moléculas de proteínas (SEQ ID NO:1) del receptor BMP-10/BMP-10 de la invención. Para obtener alineaciones con espacios con propósitos de comparación, se puede utilizar Gapped BLAST, tal como se describe en Altschul et al., (1997) Nucleic Acids Res. 25:3389-3402). Cuando se utilizan los programas BLAST y Gapped BLAST, pueden utilizarse los parámetros predeterminados de los programas respectivos (por ejemplo, XBLAST y NBLAST). Ver http://www.ncbi.nlm.nih.gov.

También se incluyen fragmentos, derivados, análogos o variantes de los polipéptidos y cualquier combinación de estos. Los términos “fragmento”, “variante”, “derivado” y “análogo” incluyen cualquier polipéptido que conserve al menos algunas de las propiedades del polipéptido natural correspondiente. Los fragmentos de polipéptidos incluyen fragmentos proteolíticos, así como fragmentos de deleción. Las variantes de polipéptidos incluyen fragmentos, tal como se describió anteriormente, y también polipéptidos con secuencias alteradas de aminoácidos debido a inserciones, deleciones o sustituciones de aminoácidos. Las variantes pueden ser de origen natural o artificial. Las variantes artificiales pueden producirse usando técnicas de mutagénesis conocidas en el arte. Las variantes de polipéptidos pueden comprender sustituciones, eliminaciones o adiciones conservativas o no conservativas de aminoácidos.

La expresión “variante funcional” se refiere a polipéptidos que tienen una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a la secuencia de origen natural o que son codificados por una secuencia de nucleótidos sustancialmente idéntica, y que son capaces de tener una o más actividades de la secuencia de origen natural.

Los derivados de polipéptidos son polipéptidos que fueron alterados de este modo para presentar características adicionales que no se encuentran en polipéptidos naturales. Los ejemplos incluyen proteínas de fusión.

Una “sustitución conservadora de aminoácidos” es una sustitución en la cual el residuo de aminoácidos se reemplaza con un residuo de aminoácidos que tiene una cadena lateral similar. En la técnica se definen las familias de residuos de aminoácidos que tienen cadenas laterales similares. Estas familias incluyen aminoácidos con cadenas laterales básicas (por ejemplo, lisina, arginina, histidina), cadenas laterales ácidas (por ejemplo, ácido aspártico, ácido glutámico), cadenas laterales polares sin carga (por ejemplo, glicina, asparagina, glutamina, serina, treonina, tirosina, cisteína), cadenas laterales no polares (por ejemplo, alanina, valina, leucina, isoleucina, prolina, fenilalanina, metionina, triptófano), cadenas laterales ramificadas beta (por ejemplo, treonina, valina, isoleucina) y cadenas laterales aromáticas (por ejemplo, tirosina, fenilalanina, triptófano, histidina).

A continuación, se describen de forma más detallada diversos aspectos de la invención. A lo largo de la memoria descriptiva se establecen definiciones adicionales.

Agentes reparadores

Los métodos, composiciones y kits descritos en la presente incluyen una combinación de agente reparador (por ejemplo, antagonista de LINGO-1) y un agente inmunomodulador. En una modalidad, el agente reparador es un antagonista de la proteína de interacción con el receptor de Nogo que contiene el dominio de Ig y LRR ("LINGO", por ejemplo, LINGO-1). Por ejemplo, el antagonista de LINGO-1 puede inhibir o reducir la expresión o actividad de LINGO-1, por ejemplo, LINGO-1 humana. En una modalidad, el antagonista de LINGO-1 inhibe o reduce la formación y/o actividad de un complejo (por ejemplo, un complejo de señalización funcional) de NgR1, p75 y LINGO-1; y/o NgR1, TAJ (TROY) y LINGO-1. En otra modalidad, el antagonista de LINGO-1, inhibe o reduce la unión de LINGO-1 a NgR1.

LINGO-1 y antagonistas de LINGO-1

LINGO-1, llamada anteriormente Sp35, es una glicoproteína de la superficie celular que se expresa de forma selectiva en el SNC adulto en las neuronas y oligodendrocitos. LINGO-1 es un miembro de la familia de proteínas que comprende otros 3 parálogos: LINGO-2 (GI: 12309630, 61% de identidad de proteína).

LINGO-3 (GI: 23342615, 56% de identidad) y LINGO-4 (GI: 21211752, 44 % de identidad).

LINGO-1 se conserva ampliamente de forma evolutiva donde los ortólogos de humano y ratón comparten un 99.5 % de identidad. Mediante análisis de inmunotransferencia Northern, se descubrió que LINGO-1 se expresa ampliamente en el cerebro humano y no es detectable en tejidos no neurales (Barrette et ál. (2007) Mol Cell Neurosci, 34: 519-38; Carim-Todd et ál. (2003) Eur Journal Neurosci, 18: 3167-82; Llorens et ál. (2008) Dev Neurobiol, 68: 521-41; Mi et ál. (2004) Nat Neurosci, 7: 221-8; Okafuji et ál. (2005) Gene Expr Patterns, 6: 57-62; Park et ál. (2006) Neurosci Lett, 404: 61-6; Shao et ál. (2005) Neuron, 45: 353-9). LINGO-1 también se ha descrito en detalle en las solicitudes internacionales PCT/US2006/026271, presentada el 7 de julio de 2006, PCT/US2004/008323, presentada el 17 de marzo de 2004, PCT/US2005/022881, presentada el 24 de junio de 2005 y PCT/US2008/000316, presentada el 9 de junio de 2008, cada una de las cuales se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

LINGO-1 se expresa de forma selectiva tanto en células precursoras de oligodendrocitos (OPC) como en neuronas. LINGO-1 funciona como regulador negativo de la diferenciación, mielinización y remielinización de oligodendrocitos, al evitar la mielinización de axones mediante oligodendrocitos (Lee et ál. (2007) J Neurosci, 27: 220-5; Mi et ál. (2005) Nat Neurosci, 8: 745-51; Mi et ál. (2008) Int Journal Biochem Cell Biol 40(10):1971-8; Mi et al. (2009) Ann Neurology, 65: 304-15). La expresión axonal y neuronal de LINGO-1 aumenta después de lesiones (Ji et ál. (2006) Mol Cell Neurosci, 33: 311-20). La expresión de LINGO-1 previene la mielinización de axones por oligodendrocitos. Varios estudios

preclínicos han demostrado el potencial del antagonismo de LINGO-1 para mejorar la remielinización del SNC y la protección neuroaxonal en modelos animales de toxicidad (Cuprizona) (Mi et ál. (2009) Ann Neurology, 65: 304-15), lesión química (lisofosfatidilcolina [LPC]) y desmielinización inflamatoria (glicoproteína de oligodendrocitos mielina- encefalomielitis autoinmunitaria experimental [MOG-EAE, por sus siglas en inglés]) [Mi et ál. (2007) Nat Med, 13: 1228-33) desmielinización; y de lesión neuronal por (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina [MPTP]) neuronal tóxico (Inoue et ál. (2007) Proc Natl Acad Sci, 104: 14430-5), daño al nervio óptico por hipertensión/traumatismo (Fu et ál. (2008) Invest Opthalmol Vis Sci, 49: 975- 85) y lesión en la médula espinal (Ji et ál. (2006) Mol Cell Neurosci, 33:311-20; Ji et ál. (2008) Mol Cell Neurosci, 39: 258-67; Lv et ál. (2010) Neuroimmunomodulat, 17: 270-8). La remielinización y protección neuroaxonal puede proporcionarse mediante el bloqueo de la señalización por desechos de mielina y/o proteoglicanos sulfatados en el complejo del receptor NgR1 en el SNC causados por la inhibición de LINGO-1 en axones y oligodendrocitos. Esto, a su vez, puede mejorar la remielinización por medio de la diferenciación de células precursoras de oligodendrocitos (OPC) presentes normalmente en el cerebro de pacientes con EM. Por lo tanto, el antagonismo de LINGO-1 puede mejorar la mielinización o remielinización de axones, por ejemplo, mediante oligodendrocitos, y mejorar la protección neuroaxonal del SNC y, por ejemplo, en enfermedades desmielinizantes del SNC, tales como esclerosis múltiple (EM) y neuritis óptica aguda, lo cual lleva a una reparación mejorada del SNC.

LINGO-1 también se conoce en la técnica con los nombres LRRN6, LRRN6A, FLJ14594, LERN1, MGC17422 y UNQ201. El polipéptido de LINGO-1 humana de tipo salvaje y longitud completa contienen un dominio de LRR que consiste en 14 repeticiones ricas en leucina (inclusive casquetes en el extremo N y C), un dominio de Ig, una región transmembrana y un dominio citoplasmático. El dominio citoplasmático contiene un sitio canónico de fosforilación de tirosina. Además, la proteína LINGO-1 de origen natural contiene una señal de señal, una región básica corta entre el dominio del extremo C de LRR (LRRCT, por sus siglas en inglés) y un dominio de Ig, y una región transmembrana entre el dominio de Ig y el dominio citoplasmático. El gen de LINGO-1 humana (SEQ ID NO:52) contiene codones de inicio de traducción alternativa, de manera que puede o no haber presentes seis aminoácidos adicionales, es decir MQVSKR (SEQ ID NO:87), en el extremo N de la secuencia de señal de LINGO-1. La **Tabla 2** enumera los dominios de LINGO-1 y otras regiones, de acuerdo con la cantidad de residuos de aminoácido, basados en la secuencia de aminoácidos de LINGO-1 representada en la presente como SEQ ID NO 51.

El polipéptido de LINGO-1 se caracteriza en mayor detalle en la publicación PCT n.º WO 2004/085648, la cual se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad

TABLA 2

Dominios de LINGO-1		
Dominio o región	Residuo de partida	Residuo final
Secuencia de señal	1	33 o 35
LRRNT	34 o 36	64
LRR	66	89
LRR	90	113
LRR	114	137
LRR	138	161
LRR	162	185
LRR	186	209
LRR	210	233
LRR	234	257
LRR	258	281
LRR	282	305
LRR	306	329
LRR	330	353
LRRCT	363	414 o 416
Básica	415 o 417	424
Ig	419	493
Secuencia conectora	494	551
Transmembrana	552	576
Citoplásmico	577	614

La distribución de tejido y la expresión de desarrollo de LINGO-1 se han estudiado en seres humanos y ratas. La biología de LINGO-1 se ha estudiado en un modelo experimental en animales (ratas). La expresión de LINGO-1 de rata se localiza en las neuronas y oligodendrocitos, según se determinó mediante inmunotransferencia Northern y tinción inmunohistoquímica. El nivel de expresión de ARNm de LINGO-1 de rata se regula mediante el desarrollo, y tiene un pico poco después del nacimiento, es decir, aproximadamente el primer día después del nacimiento. En un modelo de lesión por transfección de médula espinal en ratas, LINGO-1 se regula por aumento en el sitio de la lesión, según se determinó mediante RT-PCR. Véase Mi et ál. Nature Neurosci. 7:221-228 (2004).

En el contexto de los aminoácidos que comprenden diversos dominios estructurales y funcionales del polipéptido de LINGO-1, la expresión “alrededor de” incluye el valor particular mencionado y valores con varios aminoácidos menos o más (por ejemplo, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1). Dado que la ubicación

de estos dominios, tal como se enumeran en la **Tabla 2**, se han predicho mediante gráficos informáticos, un experto en la técnica apreciará que los residuo de aminoácidos que constituyen los dominios pueden variar ligeramente (por ejemplo, en alrededor de 1 a 15 residuos) dependiendo del criterio utilizado para definir el dominio.

LINGO-1 de tipo salvaje de longitud completa se une a NgR1. Véase la publicación PCT n.º WO 2004/085648. LINGO-1 se expresa en oligodendrocitos y la proteína LINGO-1 está implicada en la regulación de la mielinización mediada por oligodendrocitos de los axones. Véase la publicación de patente estadounidense n.º 2006/0009388 A1, la cual se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia.

La secuencia de nucleótidos para la molécula de LINGO-1 de longitud completa es la siguiente:

ATGCTGGCGGGGGGCGTGAGGAGCATGCCCAGCCCCCTCCTGGCCTGCTGGCAGCCCATCCTC
CTGCTGGTGCTGGGCTCAGTGCTGTCAGGCTCGGCCACGGGCTGCCCGCCCCGCTGCGAGTGC
TCCGCCCAGGACCGCGCTGTGCTGTGCCACCGCAAGCGCTTTGTGGCAGTCCCCGAGGGCATCC
CCACCGAGACGCGCCTGCTGGACCTAGGCAAGAACCGCATCAAAACGCTCAACCAGGACGAGTT
CGCCAGCTTCCCGCACCTGGAGGAGCTGGAGCTCAACGAGAACATCGTGAGCGCCGTGGAGCCC
GGCGCCTTCAACAACCTCTTCAACCTCCGGACGCTGGGTCTCCGCAGCAACCGCCTGAAGCTCAT
CCCGCTAGGCGTCTTCACTGGCCTCAGCAACCTGACCAAGCTGGACATCAGCGAGAACAAGATTG
TTATCCTGCTGGACTACATGTTTCAGGACCTGTACAACCTCAAGTCACTGGAGGTTGGCGACAATG
ACCTCGTCTACATCTCTCACCGCGCCTTCAGCGGCCTCAACAGCCTGGAGCAGCTGACGCTGGAG
AAATGCAACCTGACCTCCATCCCCACCGAGGCGCTGTCCCACCTGCACGGCCTCATCGTCCTGAG
GCTCCGGCACCTCAACATCAATGCCATCCGGGACTACTCCTTCAAGAGGCTCTACCGACTCAAGG
TCTTGGAGATCTCCCACTGGCCCTACTTGGACACCATGACACCCAACTGCCTCTACGGCCTCAAC
CTGACGTCCCTGTCCATCACACACTGCAATCTGACCGCTGTGCCCTACCTGGCCGTCCGCCACCT
AGTCTATCTCCGCTTCCTCAACCTCTCCTACAACCCCATCAGCACCATTGAGGGCTCCATGTTGCA
TGAGCTGCTCCGGCTGCAGGAGATCCAGCTGGTGGGCGGGCAGCTGGCCGTGGTGGAGCCCTA
TGCCTTCCGCGGCCTCAACTACCTGCGCGTGCTCAATGTCTCTGGCAACCAGCTGACCACACTGG
AGGAATCAGTCTTCCACTCGGTGGGCAACCTGGAGACACTCATCCTGGACTCCAACCCGCTGGCC
TGCGACTGTCGGCTCCTGTGGGTGTTCCGGCGCCGCTGGCGGCTCAACTTCAACCGGCAGCAGC
CCACGTGCGCCACGCCCGAGTTTGTCCAGGGCAAGGAGTTCAAGGACTTCCCTGATGTGCTACTG
CCCAACTACTTCACCTGCCGCCGCGCCCGCATCCGGGACCGCAAGGCCCAGCAGGTGTTTGTGG
ACGAGGGCCACACGGTGCAGTTTGTGTGCCGGGCCGATGGCGACCCGCCGCCCGCCATCCTCT
GGCTCTCACCCCGAAAGCACCTGGTCTCAGCCAAGAGCAATGGGCGGCTCACAGTCTTCCCTGAT
GGCACGCTGGAGGTGCGCTACGCCCAGGTACAGGACAACGGCACGTACCTGTGCATCGCGGCCA
ACGCGGGCGGCAACGACTCCATGCCCGCCCACCTGCATGTGCGCAGCTACTCGCCCGACTGGCC

CCATCAGCCCAACAAGACCTTCGCTTTCATCTCCAACCAGCCGGGCGAGGGAGAGGCCAACAGC
ACCCGCGCCACTGTGCCTTTCCCCTTCGACATCAAGACCCTCATCATCGCCACCACCATGGGCTT
CATCTCTTTCCTGGGCGTCGTCCTCTTCTGCCTGGTGCTGCTGTTTCTCTGGAGCCGGGGCAAGG
GCAACACAAAGCACAACATCGAGATCGAGTATGTGCCCCGAAAGTCGGACGCAGGCATCAGCTCC
GCCGACGCGCCCCGCAAGTTCAACATGAAGATGATATGA. (SEQ ID NO: 52)

La secuencia de polipéptidos para el polipéptido de LINGO-1 de longitud completa es la siguiente:
MLAGGVRSMPSPLLACWQPILLLVLGSVLSGSATGCPPRCECSAQDRAVLCHRKRFVAVPEGIPTETR
LLDLGKNRIKTLNQDEFASFPHLEELELNENIVSAVEPGAFNNLFNLRTLGLRSNRLKLIPLGVFTGLSNL
TKLDISENKIVILLDYMFQDLYNLKSLEVGDNDLVYISHRAFSGLNSLEQLTLEKCNLTSIPTEALSHLHGL
IVLRLRHLNINAIRDYSFKRLYRLKVLEISHWPYLDTMTPNCLYGLNLTSLSITHCNLTAVPYLAVRHLVYL
RFLNLSYNPISTIEGSMLHELLRLQEIQLVGGQLAVVEPYAFRGLNYLRVLNVSGNQLTTLEESVFHSVG
NLETLILDSNPLACDCRLLWVFRRRWRLNFNRQQPTCATPEFVQGKEFKDFPDVLLPNYFTCRRARIR
DRKAQQVFVDEGHTVQFVCRADGDPPPAILWLSPRKHLVSAKSNGRLTVFPDGTLEVRYAQVQDNGT
YLCIAANAGGNDSMPAHLHVRSYSPDWPHQPNKTFAFISNQPGEGEANSTRATVPFPFDIKTLIIATTM
GFISFLGVVLFCLVLLFLWSRGKGNTKHNIEIEYVPRKSDAGI SSADAPRKFNMKMI.
(SEQ ID NO: 51)

Moléculas de anticuerpo anti-LINGO-1

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo se une a LINGO, por ejemplo, LINGO humana. En otra modalidad, la molécula de anticuerpo se une a LINGO-1, por ejemplo, LINGO-1 humana. En una modalidad, la molécula de anticuerpo está aislada, purificada o es recombinante. Un polipéptido “aislado” o un fragmento, variante o derivado de este se refiere a un polipéptido que no se encuentra en su medio natural. No se requiere ningún nivel de purificación particular. Por ejemplo, un polipéptido aislado puede eliminarse de su ambiente nativo o natural. A los fines de la invención, las proteínas y los polipéptidos producidos de forma recombinante expresados en células hospedadoras se consideran aislados, ya que son polipéptidos naturales o recombinantes que se separaron, fraccionaron, o purificaron parcial o sustancialmente mediante cualquier técnica adecuada.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión “molécula de anticuerpo” se refiere a una proteína de unión que comprende al menos una secuencia de dominio variable de inmunoglobulina. La expresión molécula de anticuerpo incluye, por ejemplo, anticuerpos de longitud completa, anticuerpos maduros, fragmentos, por ejemplo, fragmentos de unión al antígeno de un anticuerpo, derivados, análogos o variantes de los anticuerpos descritos en la presente y cualquier combinación de estos.

Los términos “fragmento”, “variante”, “derivado” y “análogo”, cuando se refieren a las moléculas de anticuerpo o polipéptidos de anticuerpo de LINGO-1, incluyen cualquier polipéptido que conserve al menos algunas de las propiedades de unión al antígeno del anticuerpo o polipéptido natural

correspondiente. Los fragmentos de polipéptidos incluyen fragmentos proteolíticos, así como fragmentos de deleción, además de los fragmentos de anticuerpo específico tratados en otra parte de la presente. Las variantes de polipéptidos de anticuerpo y del anticuerpo de LINGO-1 incluyen fragmentos, tal como se describió anteriormente, y también polipéptidos con secuencias alteradas de aminoácidos debido a inserciones, eliminaciones o sustituciones de aminoácidos. Las variantes pueden ser de origen natural o artificial. Las variantes artificiales pueden producirse usando técnicas de mutagénesis conocidas en el arte. Las variantes de polipéptidos pueden comprender sustituciones, eliminaciones o adiciones conservativas o no conservativas de aminoácidos. Los derivados de polipéptidos de anticuerpo y moléculas de anticuerpo de LINGO-1 son polipéptidos que fueron alterados de este modo para presentar características adicionales que no se encuentran en polipéptidos naturales. Los ejemplos incluyen proteínas de fusión.

Tal como se usa en la presente, un “derivado” de un polipéptido de anticuerpo o molécula de anticuerpo de LINGO-1 se refiere a un polipéptido de la invención que tiene uno o más residuos derivados químicamente mediante reacción de un grupo lateral funcional. Los “derivados” también incluyen aquellos péptidos que contengan uno o más derivados de aminoácidos de origen natural de los veinte aminoácidos estándar. Por ejemplo, se puede sustituir prolina por 4-hidroxiprolina; se puede sustituir lisina por 5-hidroxilisina; se puede sustituir histidina por 3-metilhistidina; se puede sustituir serina por homoserina; y se puede sustituir lisina por ornitina.

Por ejemplo, una molécula de anticuerpo puede incluir una secuencia de dominio variable de cadena pesada (H, por su sigla en inglés) (la cual se abrevia en la presente como “VH”) y una secuencia de dominio variable de cadena ligera (L) (la que se abrevia en la presente como “VL”). En otro ejemplo, una molécula de anticuerpo incluye dos secuencias de dominio variable de cadena pesada (H) y dos secuencias de dominio variable de cadena ligera (L), mediante lo cual se forman dos sitios de unión al antígeno, tales como Fab, Fab’, $F(ab')_2$, Fc, Fd, Fd’, Fv, anticuerpos de cadena simple (scFV, por ejemplo), anticuerpos de dominio variable simple, diacuerpos (Dab) (bivalentes y biespecíficos) y anticuerpos quiméricos (por ejemplo, humanizados), los cuales pueden producirse mediante la modificación de anticuerpos enteros o aquellos sintetizados de novo mediante el uso de tecnologías de ADN recombinante. Estos fragmentos de anticuerpos funcionales conservan la capacidad de unirse de forma selectiva con su receptor o antígeno correspondiente. Los anticuerpos o fragmentos de anticuerpo pueden ser de cualquier clase de anticuerpo, inclusive, de modo no taxativo, IgG, IgA, IgM, IgD e IgE, y cualquier subclase de anticuerpo (por ejemplo, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4). La molécula de anticuerpo puede ser monoclonal o policlonal. El anticuerpo pude ser también un anticuerpo humano, humanizado, con injerto de CDR o generado in vitro. El anticuerpo pude tener una región constante de cadena pesada seleccionada, por ejemplo, de IgG1, IgG2, IgG3 o IgG4. El anticuerpo también puede

tener una cadena ligera, por ejemplo, seleccionada de kappa o lambda.

Los ejemplos de fragmentos de unión al antígeno incluyen: (i) un fragmento Fab, un fragmento monovalente que consiste en los dominios de VL, VH, CL y CH1; (ii) un fragmento F(ab')2, un fragmento bivalente que comprende dos fragmentos Fab unidos por un puente de disulfuro en la región bisagra; (iii) un fragmento Fd que consiste en los dominios de VH y CH1; (iv) un fragmento Fv que consiste en los dominios de VL y VH de un único brazo de un anticuerpo, (v) un fragmento de diacuerpo (dAb) que consiste en un dominio de VH; (vi) un dominio variable de camélido o camelizado; (vii) un Fv de cadena simple (scFV), véase, por ejemplo, Bird et ál. (1988) Science 242:423-426; y Huston et ál. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 85:5879-5883); (viii) un anticuerpo de dominio simple. Estos fragmentos de anticuerpos se obtienen mediante el uso de técnicas convencionales conocidas para los expertos en la técnica y los fragmentos se examinan para verificar su utilidad de la misma manera que los anticuerpos intactos.

Las moléculas de anticuerpo también pueden ser anticuerpos de dominio simple. Los anticuerpos de dominio simple pueden incluir anticuerpos cuyas regiones determinantes de la complementariedad sean parte de un polipéptido de dominio simple. Los ejemplos incluyen, de modo no taxativo, anticuerpos de cadena pesada, anticuerpos que carecen naturalmente de cadenas ligeras, anticuerpos de dominio simple derivados de anticuerpos de 4 cadenas convencionales, anticuerpos modificados y estructuras de dominio simple diferentes de las derivadas de anticuerpos. Los anticuerpos de dominio simple pueden ser cualquier de la técnica o cualquier anticuerpo de dominio simple futuro. Los anticuerpos de dominio simple pueden derivar de cualquier especie, inclusive, de modo no taxativo, ratón, ser humano, camello, llama, pez, tiburón, cabra, conejo y bovino. En un aspecto de la invención, un anticuerpo de dominio simple puede derivar de una región variable de la inmunoglobulina hallada en peces, tal como, por ejemplo, la que deriva del isotipo de inmunoglobulina conocido como receptor antigénico novedoso (NAR, por sus siglas en inglés) hallado en el suero de tiburón. Los métodos para producir anticuerpos de dominio simple derivados de una región variable de NAR (“IgNAR”) se describen en WO 03/014161 y Streltsov (2005) Protein Sci. 14:2901-2909. De acuerdo con otro aspecto de la invención, un anticuerpo de dominio simple es un anticuerpo de dominio simple de origen natural conocido como anticuerpo de cadena pesada que carece de cadenas ligeras. Dichos anticuerpos de dominio simple se describen en WO 9404678, por ejemplo. Por motivos de claridad, este dominio variable derivado de un anticuerpo de cadena pesada que carece naturalmente de cadena ligera se conoce en la presente como un VHH o un nanocuerpo, para distinguirlo de la VH de inmunoglobulinas de cuatro cadenas. Dicha molécula de VHH puede derivar de anticuerpos que surgen en la especie Camelidae, por ejemplo, en camellos, llamas, dromedarios, alpacas y guanacos. Otras especies, además de Camelidae, pueden producir anticuerpos de cadena pesada que carecen

naturalmente de cadena ligera; dichos VHH se encuentran dentro del alcance de la invención.

Las regiones VH y VL también se pueden subdividir en regiones de hipervariabilidad, denominadas “regiones determinantes de la complementariedad” (CDR, por sus siglas en inglés), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas “regiones marco” (FR, por sus siglas en inglés). La extensión de la región marco y las CDR se ha definido de forma precisa mediante una cantidad de métodos (véase, Kabat, E. A., et ál. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, quinta edición, U.S. Department of Health and Human Services, n.º de publicación NIH 91-3242; Chothia, C. et ál. (1987) J. Mol. Biol. 196:901-917; y la definición de AbM utilizada por el software de modelado de anticuerpos AbM de Oxford Molecular. Véase, en general, por ejemplo, Protein Sequence and Structure Analysis of Antibody Variable Domains. En: Antibody Engineering Lab Manual (Ed.: Duebel, S. y Kontermann, R., Springer-Verlag, Heidelberg). En general, a menos que se indique específicamente, se utilizan las siguientes definiciones: la definición de AbM de CDR1 del dominio variable de cadena pesada y las definiciones de Kabat para las demás CDR. Además, las modalidades de la invención descritas con respecto a las CDR de AbM o Kabat también se pueden implementar mediante el uso de bucles hipervariables de Chothia. Cada VH y VL incluye típicamente tres CDR y cuatro FR, dispuestas desde el extremo amino hasta el extremo carboxi en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4.

Tal como se usa en la presente, una “secuencia de dominio variable de inmunoglobulina” se refiere a una secuencia de aminoácidos que puede formar la estructura de un dominio variable de inmunoglobulina. Por ejemplo, la secuencia puede incluir la totalidad o parte de la secuencia de aminoácidos de un dominio variable de origen natural. Por ejemplo, la secuencia puede incluir o no uno, dos o más aminoácidos en el extremo N o C, o puede incluir otras alteraciones que sean compatibles con la formación de la estructura de proteína.

La expresión “sitio de unión al antígeno” se refiere a una molécula de anticuerpo que comprende determinantes que forman una superficie de contacto que se une a LINGO-1 o un epítopo de esta. Con respecto a las proteínas (o miméticos de proteínas), el sitio de unión al antígeno incluye típicamente uno o más bucles (de al menos cuatro aminoácidos o miméticos de aminoácidos) que forman una superficie de contacto que se une a LINGO-1. Típicamente, el sitio de unión al antígeno de una molécula de anticuerpo incluye al menos una o dos CDR o, más típicamente al menos tres, cuatro, cinco o seis CDR.

Las expresiones “anticuerpo monoclonal” o “composición de anticuerpo monoclonal”, tal como se usan en la presente, se refieren a una preparación de moléculas de anticuerpo de composición molecular simple. Una composición de anticuerpo monoclonal presenta una única afinidad y especificidad de unión por un epítopo particular. Un anticuerpo monoclonal puede elaborarse mediante tecnología de

hibridoma o por medio de métodos que no utilicen tecnología de hibridoma (por ejemplo, métodos recombinantes).

Una proteína “efectivamente humana” es una proteína que no evoca una respuesta de anticuerpo neutralizante, por ejemplo, una respuesta de anticuerpo humano anti-murino (HAMA, por sus siglas en inglés). HAMA puede ser problemática en una cantidad de circunstancias, por ejemplo, si la molécula de anticuerpo se administra de forma repetida, por ejemplo, en el tratamiento de una afección o enfermedad recurrente o crónica. Una respuesta de HAMA puede hacer que la administración repetida del anticuerpo sea potencialmente ineficaz debido a un aumento de la eliminación del anticuerpo en suero (véase, por ejemplo, Saleh et al., Cancer Immunol. Immunother., 32:180-190 (1990)) y también debido a posibles reacciones alérgicas (ver, por ejemplo LoBuglio et al., Hybridoma, 5:5117-5123 (1986)).

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo puede ser un anticuerpo monoclonal o de especificidad simple, o un fragmento de unión al antígeno de este (por ejemplo, un Fab, $F(ab')_2$, un fragmento Fv de cadena simple, un anticuerpo de dominio simple, un diacuerpo (dAb), un anticuerpo bivalente o biespecífico o un fragmento de este, una variante de dominio simple de este) que se une a LINGO-1, por ejemplo, un mamífero (por ejemplo, LINGO-1 humana (o una variante funcional de esta)). En una modalidad, la molécula de anticuerpo es un anticuerpo monoclonal contra LINGO-1, por ejemplo, LINGO-1 humana. Típicamente, la molécula de anticuerpo es un anticuerpo humano, humanizado, con injerto de CDR, quimérico, camélido o generado in vitro contra LINGO-1 humana (o un fragmento funcional de este, por ejemplo, un fragmento de anticuerpo, tal como se describe en la presente). Típicamente, el anticuerpo inhibe, reduce o neutraliza una o más actividades de LINGO-1 (por ejemplo, una o más actividades biológicas de LINGO-1, tal como se describe en la presente).

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo se une específicamente al mismo, o sustancialmente el mismo, epítopo de LINGO-1 que el anticuerpo monoclonal de referencia Li62 o Li81, descrito en la patente estadounidense n.º 8,058,406, la cual se incorpora a la presente en su totalidad mediante esta referencia. Los ejemplos de moléculas de anticuerpo anti-LINGO-1 se describen en la patente estadounidense n.° 8,058,406.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo incluye al menos los dominios de unión al antígeno de Li62, Li81. Tal como se usa en la presente, la expresión “dominio de unión al antígeno” incluye un sitio que une específicamente un epítopo en un antígeno (por ejemplo, un epítopo de LINGO-1). El dominio de unión al antígeno de un anticuerpo incluye típicamente al menos una parte de una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina y al menos una parte de una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina. El sitio de unión formado por estas regiones variables determina la especificidad del anticuerpo.

En otras modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 inhibe de forma competitiva la unión de Li62 o Li81 con LINGO-1.

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se une de forma específica o preferencial a un dominio o fragmento de polipéptido de LINGO-1 en particular. Dichos fragmentos de polipéptido de LINGO-1 incluyen, de modo no taxativo, un polipéptido de LINGO-1 que comprende, consiste esencialmente en o consiste en los aminoácidos 34 a 532; 34 a 417; 34 a 425; 34 a 493; 66 a 532; 66 a 417; 66 a 426; 66 a 493; 66 a 532; 417 a 532; 417 a 425 (la región básica de LINGO-1); 417 a 493; 417 a 532; 419 a 493 (la región g de LINGO-11); o 425 a 532 de la SEQ ID NO:51; o un polipéptido variante de LINGO-1 al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntico a los aminoácidos 34 a 532; 34 a 417; 34 a 425; 34 a 493; 66 a 532; 66 a 417; 66 a 426; 66 a 493; 66 a 532; 417 a 532; 417 a 425 (la región básica de LINGO-1); 417 a 493; 417 a 532; 419 a 493 (la región g de LINGO-11); o 425 a 532 de la SEQ ID NO:51.

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se une de forma específica o preferencial a un fragmento de péptido de LINGO-1 que comprende, consiste esencialmente en o consiste en una o más repeticiones ricas en leucina (LRR, por sus siglas en inglés) de LINGO-1. Dichos fragmentos incluyen, por ejemplo, fragmentos que comprenden, consisten esencialmente en o consisten en los aminoácidos 66 a 89; 66 a 113; 90 a 113; 114 a 137; 138 a 161; 162 a 185; 186 a 209; 210 a 233; 234 a 257; 258 a 281; 282 a 305; 306 a 329; o 330 a 353 de la SEQ ID NO:51. También se contemplan los fragmentos correspondientes de polipéptido de LINGO-1 variante al 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idénticos a los aminoácidos 66 a 89; 66 a 113; 90 a 113; 114 a 137; 138 a 161; 162 a 185; 186 a 209; 210 a 233; 234 a 257; 258 a 281; 282 a 305; 306 a 329; o 330 a 353 de la SEQ ID NO:51.

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se une de forma específica o preferencial a un fragmento que comprende, consiste esencialmente en o consiste en una o más regiones ricas en cisteína flanqueando la LRR de LINGO-1. Dichos fragmentos incluyen, por ejemplo, un fragmento que comprende, consiste esencialmente en o consiste en los aminoácidos 34 a 64 de la SEQ ID NO:51 (la región flanqueante de LRR del extremo N (LRRNT)) o un fragmento que comprende, consiste esencialmente o consiste en los aminoácidos 363 a 416 de la SEQ ID NO:51 (la región flanqueante de LRR del extremo C (LRRCT)), también se contemplan los fragmentos correspondientes de aminoácido de un polipéptido variante de LINGO-1 al menos 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idénticos a los aminoácidos 34 a 64 y 363 a 416 de la SEQ ID NO:51.

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se une de forma específica o preferencial a un fragmento que comprende, consiste esencialmente en o consiste en los aminoácidos 41 a 525 de la SEQ ID NO:51; 40 a 526 de la SEQ ID NO:51; 39 a 527 de la SEQ ID NO:51; 38 a 528

de la SEQ ID NO:51; 37 a 529 de la SEQ ID NO:51; 36 a 530 de la SEQ ID NO:51; 35 a 531 de la SEQ ID NO:51; 34 a 531 de la SEQ ID NO:51; 46 a 520 de la SEQ ID NO:51; 45 a 521 de la SEQ ID NO:51; 44 a 522 de la SEQ ID NO:51; 43 a 523 de la SEQ ID NO:51; y 42 a 524 de la SEQ ID NO:51.

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se une de forma específica o preferencial a un fragmento que comprende, consiste esencialmente en o consiste en los aminoácidos 1 a 33 de la SEQ ID NO:51; 1 a 35 de la SEQ ID NO:51; 34 a 64 de la SEQ ID NO:51; 36 a 64 de la SEQ ID NO:51; 66 a 89 de la SEQ ID NO:51; 90 a 113 de la SEQ ID NO:51; 114 a 137 de la SEQ ID NO:51; 138 a 161 de la SEQ ID NO:51; 162 a 185 de la SEQ ID NO:51; 186 a 209 de la SEQ ID NO:51; 210 a 233 de la SEQ ID NO:51; 234 a 257 de la SEQ ID NO:51; 258 a 281 de la SEQ ID NO:51; 282 a 305 de la SEQ ID NO:51; 306 a 329 de la SEQ ID NO:51; 330 a 353 de la SEQ ID NO:51; 363 a 416 de la SEQ ID NO:51; 417 a 424 de la SEQ ID NO:51; 419 a 493 de la SEQ ID NO:51; y 494 a 551 de la SEQ ID NO:51.

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se une de forma específica o preferencial a un fragmento que comprende, consiste esencialmente en o consiste en los aminoácidos 1 a 33 de la SEQ ID NO:51; 1 a 35 de la SEQ ID NO:51; 1 a 64 de la SEQ ID NO:51; 1 a 89 de la SEQ ID NO:51; 1 a 113 de la SEQ ID NO:51; 1 a 137 de la SEQ ID NO:51; 1 a 161 de la SEQ ID NO:51; 1 a 185 de la SEQ ID NO:51; 1 a 209 de la SEQ ID NO:51; 1 a 233 de la SEQ ID NO:51; 1 a 257 de la SEQ ID NO:51; 1 a 281 de la SEQ ID NO:51; 1 a 305 de la SEQ ID NO:51; 1 a 329 de la SEQ ID NO:51; 1 a 353 de la SEQ ID NO:51; 1 a 416 de la SEQ ID NO:51; 1 a 424 de la SEQ ID NO:51; 1 a 493 de la SEQ ID NO:51; 1 a 551 de la SEQ ID NO:51; 1 a 531 de la SEQ ID NO:51 y 1 a 532 de la SEQ ID NO:51.

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se une de forma específica o preferencial a un fragmento que comprende, consiste esencialmente en o consiste en los aminoácidos 34 a 64 de la SEQ ID NO:51; 34 a 89 de la SEQ ID NO:51; 34 a 113 de la SEQ ID NO:51; 34 a 137 de la SEQ ID NO:51; 34 a 161 de la SEQ ID NO:51; 34 a 185 de la SEQ ID NO:51; 34 a 209 de la SEQ ID NO:51; 34 a 233 de la SEQ ID NO:51; 34 a 257 de la SEQ ID NO:51; 34 a 281 de la SEQ ID NO:51; 34 a 305 de la SEQ ID NO:51; 34 a 329 de la SEQ ID NO:51; 34 a 353 de la SEQ ID NO:51; 34 a 416 de la SEQ ID NO:51; 34 a 424 de la SEQ ID NO:51; 34 a 493 de la SEQ ID NO:51; y 34 a 551 de la SEQ ID NO:51.

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se une de forma específica o preferencial a un fragmento que comprende, consiste esencialmente en o consiste en los aminoácidos 34 a 530 de la SEQ ID NO:51; 34 a 531 de la SEQ ID NO:51; 34 a 532 de la SEQ ID NO:51; 34 a 533 de la SEQ ID NO:51; 34 a 534 de la SEQ ID NO:51; 34 a 535 de la SEQ ID NO:51; 34 a 536 de la SEQ ID NO:51; 34 a 537 de la SEQ ID NO:51; 34 a 538 de la SEQ ID NO:51; 34 a 539 de la SEQ ID NO:51;

30 a 532 de la SEQ ID NO:51; 31 a 532 de la SEQ ID NO:51; 32 a 532 de la SEQ ID NO:51; 33 a 532 de la SEQ ID NO:51; 34 a 532 de la SEQ ID NO:51; 35 a 532 de la SEQ ID NO:51; 36 a 532 de la SEQ ID NO:51; 30 a 531 de la SEQ ID NO:51; 31 a 531 de la SEQ ID NO:51; 32 a 531 de la SEQ ID NO:51; 33 a 531 de la SEQ ID NO:51; 34 a 531 de la SEQ ID NO:51; 35 a 531 de la SEQ ID NO:51; y 36 a 531 de la SEQ ID NO:51.

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se une de forma específica o preferencial a un fragmento que comprende, consiste esencialmente en o consiste en los aminoácidos 36 a 64 de la SEQ ID NO:51; 36 a 89 de la SEQ ID NO:51; 36 a 113 de la SEQ ID NO:51; 36 a 137 de la SEQ ID NO:51; 36 a 161 de la SEQ ID NO:51; 36 a 185 de la SEQ ID NO:51; 36 a 209 de la SEQ ID NO:51; 36 a 233 de la SEQ ID NO:51; 36 a 257 de la SEQ ID NO:51; 36 a 281 de la SEQ ID NO:51; 36 a 305 de la SEQ ID NO:51; 36 a 329 de la SEQ ID NO:51; 36 a 353 de la SEQ ID NO:51; 36 a 416 de la SEQ ID NO:51; 36 a 424 de la SEQ ID NO:51; 36 a 493 de la SEQ ID NO:51; y 36 a 551 de la SEQ ID NO:51.

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se une de forma específica o preferencial a un fragmento que comprende, consiste esencialmente en o consiste en los aminoácidos 36 a 530 de la SEQ ID NO:51; 36 a 531 de la SEQ ID NO:51; 36 a 532 de la SEQ ID NO:51; 36 a 533 de la SEQ ID NO:51; 36 a 534 de la SEQ ID NO:51; 36 a 535 de la SEQ ID NO:51; 36 a 536 de la SEQ ID NO:51; 36 a 537 de la SEQ ID NO:51; 36 a 538 de la SEQ ID NO:51; y 36 a 539 de la SEQ ID NO:51.

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se une de forma específica o preferencial a un fragmento que comprende, consiste esencialmente en o consiste en los aminoácidos 417 a 493 de la SEQ ID NO:51; 417 a 494 de la SEQ ID NO:51; 417 a 495 de la SEQ ID NO:51; 417 a 496 de la SEQ ID NO:51; 417 a 497 de la SEQ ID NO:51; 417 a 498 de la SEQ ID NO:51; 417 a 499 de la SEQ ID NO:51; 417 a 500 de la SEQ ID NO:51; 417 a 492 de la SEQ ID NO:51; 417 a 491 de la SEQ ID NO:51; 412 a 493 de la SEQ ID NO:51; 413 a 493 de la SEQ ID NO:51; 414 a 493 de la SEQ ID NO:51; 415 a 493 de la SEQ ID NO:51; 416 a 493 de la SEQ ID NO:51; 411 a 493 de la SEQ ID NO:51; 410 a 493 de la SEQ ID NO:51; 410 a 494 de la SEQ ID NO:51; 411 a 494 de la SEQ ID NO:51; 412 a 494 de la SEQ ID NO:51; 413 a 494 de la SEQ ID NO:51; 414 a 494 de la SEQ ID NO:51; 415 a 494 de la SEQ ID NO:51; 416 a 494 de la SEQ ID NO:51; 417 a 494 de la SEQ ID NO:51; y 418 a 494 de la SEQ ID NO:51.

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se une de forma específica o preferencial a un polipéptido de LINGO-1 que comprende, consiste esencialmente en o consiste en péptidos del dominio de Ig de LINGO-1 o fragmentos, variantes o derivados de dichos polipéptidos. Específicamente, polipéptidos que comprenden, consisten esencialmente en o consisten en las

siguientes secuencias de polipéptidos: $ITX_1X_2X_3$ (SEQ ID NO:88), $ACX_1X_2X_3$ (SEQ ID NO:89), $VCX_1X_2X_3$ (SEQ ID NO:90) y $SPX_1X_2X_3$ (SEQ ID NO:91) donde X_1 es lisina, arginina, histidina, glutamina o asparagina, X_2 es lisina, arginina, histidina, glutamina o asparagina y X_3 es lisina, arginina, histidina, glutamina o asparagina. Por ejemplo, los fragmentos de péptido de LINGO-1 a los cuales se pueden unir determinadas moléculas de anticuerpo incluyen los fragmentos que comprenden, consisten esencialmente en o consisten en las siguientes moléculas de polipéptido: SPRKH (SEQ ID NO:92), SPRKK (SEQ ID NO:93), SPRKR (SEQ ID NO:94), SPKKH (SEQ ID NO:95), SPHKH (SEQ ID NO:96), SPRRH (SEQ ID NO:97), SPRHH (SEQ ID NO:98), SPRRR (SEQ ID NO:99), SPHHH (SEQ ID NO: 100) SPKKK (SEQ ID NO: 101), LSPRKH (SEQ ID NO: 102), LSPRKK (SEQ ID NO: 103), LSPRKR (SEQ ID NO: 104), LSPKKH (SEQ ID NO: 105), LSPHKH (SEQ ID NO: 106), LSPRRH (SEQ ID NO: 107), LSPRHH (SEQ ID NO: 108), LSPRRR (SEQ ID NO: 109), LSPHHH (SEQ ID NO: 110) LSPKKK (SEQ ID NO:111), WLSPRKH (SEQ ID NO: 112), WLSPRKK (SEQ ID NO: 113), WLSPRKR (SEQ ID NO: 114), WLSPKKH (SEQ ID NO: 115), WLSPHKH (SEQ ID NO: 116), WLSPRRH (SEQ ID NO: 117), WLSPRHH (SEQ ID NO: 118), WLSPRRR (SEQ ID NO: 119), WLSPHHH (SEQ ID NO: 120) WLSPKKK (SEQ ID NO: 121). Estos polipéptidos de LINGO-1 incluyen el “bucle de RKH” básico (aminoácidos 456-458 de arginina-lisinia-histidina) en el dominio de Ig de LINGO-1. Los péptidos de LINGO-1 adicionales que incluyen un tripéptido básico son ITPKRR (SEQ ID NO: 122), ACHHK (SEQ ID NO: 123) y VCHHK (SEQ ID NO: 124).

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se une de forma específica o preferencial a un polipéptido de LINGO-1 que comprende, consiste esencialmente en o consiste en péptidos del dominio de Ig de LINGO-1 o fragmentos, variantes o derivados de dichos polipéptidos. Específicamente, péptidos que comprenden, consisten esencialmente en o consisten en las siguientes secuencias de polipéptidos: X_4X_5RKH (SEQ ID NO: 125), X_4X_5RRR (SEQ ID NO: 126), X_4X_5KKK (SEQ ID NO: 127), X_4X_5HHH (SEQ ID NO: 128), X_4X_5RKK (SEQ ID NO: 129), X_4X_5RKR (SEQ ID NO: 130), X_4X_5KKH (SEQ ID NO: 131), X_4X_5HKH (SEQ ID NO: 132), X_4X_5RRH (SEQ ID NO: 133) y X_4X_5RHH (SEQ ID NO: 134) donde X_4 es cualquier aminoácido y X_5 es cualquier aminoácido.

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se une de forma específica o preferencial a un polipéptido de LINGO-1 que comprende, consiste esencialmente en o consiste en péptidos del dominio de Ig de LINGO-1 o fragmentos, variantes o derivados de dichos polipéptidos. Específicamente, polipéptidos que comprenden, consisten esencialmente en o consisten en las siguientes secuencias de polipéptidos: $ITX_6X_7X_8$ (SEQ ID NO: 135), $ACX_6X_7X_8$ (SEQ ID NO: 136), $VCX_6X_7X_8$ (SEQ ID NO: 137) y $SPX_6X_7X_8$ (SEQ ID NO: 138) donde X_6 es lisina, arginina, histidina, glutamina o asparagina, X_7 es cualquier aminoácido y X_8 es lisina, arginina, histidina, glutamina o asparagina. Por ejemplo, un polipéptido que comprende, consiste esencialmente en o consiste en la

siguiente secuencia de polipéptidos: SPRLH (SEQ ID NO: 139).

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se une de forma específica o preferencial a un polipéptido de LINGO-1 que comprende, consiste esencialmente en o consiste en péptidos que contienen los aminoácidos 452-458 en el dominio de Ig de LINGO-1 o derivados de estos, donde el aminoácido 452 es un residuo de fenilalanina o triptófano.

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se une de forma específica o preferencial a un polipéptido de LINGO-1 que comprende, consiste esencialmente en o consiste en péptidos del dominio básico de LINGO-1. Específicamente, péptidos que comprenden, consisten esencialmente en o consisten en las siguientes secuencias de polipéptidos: RRARIRDRK (SEQ ID NO: 140), KKVKVKEKR (SEQ ID NO:141), RRLRLRDRK (SEQ ID NO:142), RRGRGRDRK (SEQ ID NO: 143) y RRIRARDRK (SEQ ID NO: 144).

Se pueden encontrar ejemplos adicionales de polipéptidos de LINGO-1 solubles y materiales para obtener estas moléculas para producir anticuerpos o fragmentos de anticuerpos de la presente invención, por ejemplo, en la solicitud de patente internacional n.º PCT/US2004/008323, la cual se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

Los métodos para elaborar anticuerpos son conocidos en la técnica y se describen en la presente. Una vez que se han producido anticuerpos contra LINGO-1 de longitud completa, o fragmentos de esta, sin la secuencia de señal, determinar con cuáles aminoácidos o epítopos de LINGO-1 debe unirse el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno se puede realizar mediante productos de mapeo de epítopos, tal como se describe en la presente, así como mediante métodos conocidos en la técnica (por ejemplo, ELISA sándwich de anticuerpo doble, tal como se describe en “Chapter 11--Immunology”, Current Protocols in Molecular Biology, Ed. Ausubel et ál., v.2, John Wiley & Sons, Inc. (1996)). Se pueden encontrar protocolos de mapeo de epítopos adicionales en Morris, G. Epitope Mapping Protocols, New Jersey: Humana Press (1996), que se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad. El mapeo de epítopos también se puede realizar por medios disponible en el mercado (es decir, ProtoPROBE, Inc. (Milwaukee, Wis.)).

De manera adicional, los anticuerpos producidos que se unen a cualquier parte de LINGO-1 pueden entonces seleccionarse por su capacidad de actuar como antagonista de LINGO-1 y, por lo tanto, promover el sobrecrecimiento de neuritas, diferenciación, proliferación y supervivencia neuronal y de oligodendrocitos, así como potenciar la mielinización. Los anticuerpos pueden seleccionarse para la supervivencia neuronal/de oligodendrocitos, por ejemplo, mediante el uso de los métodos descritos en la presente, tales como los Ejemplos 11 o 12, o como se describe en PCT/US2008/000316, presentada el 9 de enero de 2008, and PCT/US2006/026271, presentada el 7 de julio de 2006, las cuales se incorporan a la presente mediante referencia en su totalidad. De manera adicional, los

anticuerpos se pueden evaluar, por ejemplo, para verificar su capacidad de potenciar la mielinización mediante el uso de los métodos descritos en la presente, tales como en los Ejemplos 2, 6, 9, 10, 11 o 13, o tal como se describe en PCT/US2008/000316 y/o PCT/US2006/026271. Finalmente, los anticuerpos se pueden evaluar para verificar su capacidad de promover la proliferación y diferenciación de oligodendrocitos, así como el sobrecrecimiento de neuritas, por ejemplo, mediante el uso de los métodos descritos en la presente, tal como en los Ejemplos 4 o 5, o tal como se describe en PCT/US2008/000316 y/o PCT/US2006/026271. Pueden evaluarse otras funciones de antagonista de los anticuerpos de la presente invención mediante el uso de otros ensayos, tal como se describe en los Ejemplos de US 8,058,406, la cual se incorpora a la presente mediante esta referencia.

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se une de forma específica o preferencial con al menos un epítopo de LINGO-1, donde el epítopo comprende, consiste esencialmente en o consiste en al menos cuatro a cinco aminoácidos de la SEQ ID NO:5, al menos siete, nueve o entre al menos alrededor de 15 a 30 aminoácidos de la SEQ ID NO:5. Los aminoácidos de un epítopo dado de la SEQ ID NO:51, tal como se describen, pueden ser contiguos o lineales, aunque no necesariamente. En determinadas modalidades, el epítopo de LINGO-1 comprende, consiste esencialmente en o consiste en un epítopo no lineal formado por el dominio extracelular de LINGO-1 según se expresa en la superficie de una célula o como un fragmento soluble, por ejemplo, fusionado con una región de Fc de IgG. Por lo tanto, en determinadas modalidades el epítopo de LINGO-1 comprende, consiste esencialmente en o consiste en al menos 4, al menos 5, al menos 6, al menos 7, al menos 8, al menos 9, al menos 10, al menos 15, al menos 20, al menos 25, entre alrededor de 15 y alrededor de 30, o al menos 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95 o 100 aminoácidos contiguos o no contiguos de la SEQ ID NO:51, donde los aminoácidos contiguos forman un epítopo a través del pliegue de proteínas.

En otras modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se une de forma específica o preferencial a al menos un epítopo de LINGO-1, donde el epítopo comprende, consiste esencialmente en o consiste en, además de uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis o más aminoácidos contiguos o no contiguos de la SEQ ID NO:51, tal como se describió anteriormente, y un resto adicional que modifica la proteína, por ejemplo, un resto de carbohidrato, se puede incluir de manera que el anticuerpo LINGO-1 se una con mayor afinidad a la proteína objetivo modificada que a una versión no modificada de la proteína. De manera alternativa, el anticuerpo LINGO-1 no se une de manera alguna a la versión no modificada de la proteína objetivo.

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se une de forma específica o preferencial a un polipéptido de LINGO-1 o un fragmento de este, o a un polipéptido variante de LINGO-1, con una afinidad caracterizada por una constante de disociación (K_D) que es menor que la

K_D para dicho anticuerpo monoclonal de referencia.

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se une específicamente o preferentemente a al menos un epítopo de LINGO-1 o fragmento o variante descrito anteriormente, es decir, se une a dicho epítopo más fácilmente que lo que se uniría a un epítopo no relacionada o aleatorio; se une preferentemente a al menos un epítopo de LINGO-1 o fragmento o variante descrita anteriormente, es decir, se une a dicho epítopo más fácilmente que lo que se uniría a un epítopo relacionado, similar, homólogo o análogo; inhibe de forma competitiva la unión de un anticuerpo de referencia que se une en sí mismo específicamente o preferentemente a determinado epítopo de LINGO-1 o fragmento o variante descrita anteriormente; o se une a al menos un epítopo de LINGO-1 o fragmento o variante descrito anteriormente con una afinidad caracterizada por una constante de disociación K_D de menos de alrededor de 5 x 10^{-2} M, alrededor de 10^{-2} M, alrededor de5 x 10^{-3} M, alrededor de 10^{-3} M, alrededor de 5 x 10^{-4} M, alrededor de 10^{-4} M, alrededor de 5 x 10^{-5} M, alrededor de 10^{-5} M, alrededor de 5 x 10^{-6} M, alrededor de 10^{-6} M, alrededor de 5 x 10^{-7} M, alrededor de 10^{-7} M, alrededor de 5 x 10^{-8} M, alrededor de 10^{-8} M, alrededor de 5 x 10^{-9} M, alrededor de 10^{-9} M, alrededor de 5 x 10^{-10} M, alrededor de 10^{-11} M, alrededor de 5 x 10^{-11} M, alrededor de 10^{-11} M, alrededor de 5 x 10^{-12} M, alrededor de 10^{-12} M, alrededor de 5 x 10^{-13} M, alrededor de 10^{-13} M, alrededor de 5 x 10^{-14} M, alrededor de 10^{-14} M, alrededor de 5 x 10^{-15} M, alrededor de 10^{-15} M. En un aspecto particular, el anticuerpo o fragmento de este se une preferentemente a un polipéptido de LINGO-1 humano o fragmento de este, con respecto a un polipéptido de LINGO-1 murino o fragmento de este.

En otras modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se une a polipéptidos de LINGO-1 o fragmentos o variantes de estos con una tasa de disociación (k(off)) menor o igual que 5 x 10^{-2} seg^1, 10^{-2} seg^1, 5 x 10^{-3} seg^1 o 10^{-3} seg^1. De manera alternativa, el anticuerpo o fragmento de unión al antígeno, variante o derivado de este de la invención se une a polipéptidos de LINGO-1 o fragmento o variantes de estos con una tasa de disociación (k(off)) menor o igual que 5 x 10^{-4} sec^1, 10^{-4} sec^1, 5 x 10^{-5} sec^1, o 10^{-5} sec^1, 5 x 10^{-6} sec^1, 10^{-6} sec^1, 5 x 10^{-7} sec^1 o 10^{-7} sec^1.

En otras modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se une a polipéptidos de LINGO-1 o fragmentos o variantes de estos con una tasa de asociación (k(on)) menor o igual que 10^3 M^{-1} seg^{-1}, 5 x 10^3 M^{-1} seg^{-4}, 10^4 M^{-1} seg^{-1}, 5 x 10^4 M^{-1} seg^{-1}. De manera alternativa, la molécula de anticuerpo se une a polipéptidos de LINGO-1 o fragmentos o variantes de estos con una tasa de asociación (k(on)) menor o igual que 10^5 M^{-1} seg^{-1}, 5 x 10^5 M^{-1} seg^{-1}, 10^6 M^{-1} seg^{-1}, 5 x 10^6 M^{-1} seg^{-1}, o 10^7 M^{-1} seg^{-1}, 5 x 10^7 M^{-1} seg^{-1}.

En otras modalidades, la molécula de anticuerpo LINGO-1 es un antagonista de la actividad de LINGO-1. En determinadas modalidades, por ejemplo, la unión de un antagonista de anticuerpo de LINGO-1 con LINGO-1, tal como se expresa en las neuronas, bloquea la muerte celular neuronal y la

inhibición del sobrecrecimiento de neuritas asociado con mielina. En otras modalidades, la unión del anticuerpo de LINGO-1 con LINGO-1, tal como se expresa en oligodendrocitos, bloquea la inhibición del crecimiento o diferenciación de oligodendrocitos, o bloquea la desmielinización o la dismielinización de neuronas del SNC.

Las formas modificadas de moléculas de anticuerpo de LINGO-1 pueden elaborarse a partir de anticuerpos originales o precursores enteros mediante el uso de procedimientos conocidos en la técnica. Los ejemplos de técnicas se discuten en más detalle en la presente.

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo se puede producir de forma recombinante, por ejemplo, producirse mediante métodos combinatorios o expresión de fagos. Los métodos combinatorios o expresión de fagos para generar anticuerpos anti-LINGO-1 son conocidos en la técnica (según se describen, por ejemplo, en Ladner et ál. patente estadounidense n.º 5,223,409; Kang et ál. publicación internacional n.º WO 92/18619; Dower et ál. publicación internacional n.º WO 91/17271; Winter et ál. publicación internacional WO 92/20791; Markland et ál. publicación internacional n.º WO 92/15679; Breitling et ál. publicación internacional WO 93/01288; McCafferty et ál. publicación internacional n.º WO 92/01047; Garrard et ál. publicación internacional n.º WO 92/09690; Ladner et ál. publicación internacional n.º WO 90/02809; Fuchs et ál. (1991) Bio/Technology 9:1370-1372; Hay et ál. (1992) Hum Antibod Hybridomas 3:81-85; Huse et ál. (1989) Science 246:1275-1281; Griffiths et ál. (1993) EMBO J 12:725-734; Hawkins et ál. (1992) J Mol Biol 226:889-896; Clackson et ál. (1991) Nature 352:624-628; Gram et ál. (1992) PNAS 89:3576-3580; Garrad et ál. (1991) Bio/Technology 9:1373-1377; Hoogenboom et ál. (1991) Nuc Acid Res 19:4133-4137; y Barbas et ál. (1991) PNAS 88:7978-7982, cuyos contenidos se incorporan mediante referencia a la presente).

En una modalidad, el anticuerpo anti-LINGO-1 es un anticuerpo completamente humano (por ejemplo, un anticuerpo hecho en un ratón que se ha modificado genéticamente para producir un anticuerpo a partir de una secuencia de inmunoglobulina humana), o un anticuerpo no humano, por ejemplo, un anticuerpo de roedor (ratón o rata), cabra, primate (por ejemplo, mono), camello. El anticuerpo no humano puede ser de roedor (anticuerpo de ratón o rata). Se conocen en la técnica los métodos para producir anticuerpos de roedor.

Los anticuerpos monoclonales humanos se generan mediante el uso de ratones transgénicos que portan genes de inmunoglobulina humana en lugar del sistema de ratón. Se utilizan esplenocitos de estos ratones transgénicos inmunizados con el antígeno de interés para producir hibridomas que secreten mAb humanos con afinidades específicas por epítopos a partir de una proteína humana (véase, por ejemplo, Wood et ál. publicación internacional WO 91/00906, Kucherlapati et ál. publicación PCT WO 91/10741; Lonberg et ál. publicación internacional WO 92/03918, Kay et ál. publicación internacional 92/03917; Lonberg, N. et ál. 1994 Nature 368:856-859; Green, L.L. et ál. 1994

Nature Genet. 7:13-21; Morrison, S.L. et ál. 1994 Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81:6851-6855; Bruggeman et ál. 1993 Year Immunol 7:33-40; Tuaillon et ál. 1993 PNAS 90:3720-3724; Bruggeman et ál. 1991 Eur J Immunol 21:1323-1326).

Un anticuerpo anti-LINGO-1 puede ser uno donde la región variable, o una parte de esta, por ejemplo, las CDR, se generan en un organismo no humano, por ejemplo, una rata o ratón. Los anticuerpos quiméricos, con injerto de CDR y humanizados están dentro de la invención. Los anticuerpos generados en un organismo no humano, por ejemplo, una rata o ratón, y luego modificados, por ejemplo, en la región constante o marco variable, para disminuir la antigenicidad en un ser humano están dentro de la invención.

Los anticuerpos quiméricos se pueden producir mediante técnicas de ADN recombinante conocidas en la técnica. Por ejemplo, un gen que codifica la región constante de Fc de una molécula de anticuerpo monoclonal murino (o de otra especie) se digiere con enzimas de restricción para eliminar la región constante que codifica Fc murino y la parte equivalente de un gen que codifica una región constante de Fc humano se sustituye (véase Robinson et ál., publicación internacional de patente PCT/US86/02269; Akira, et ál., solicitud de patente europea 184,187; Taniguchi, M., solicitud de patente europea 171,496; Morrison et ál., solicitud de patente europea 173,494; Neuberger et ál., solicitud internacional WO 86/01533; Cabilly et ál. patente estadounidense n.º 4,816,567; Cabilly et ál., solicitud de patente europea 125,023; Better et ál. (1988 Science 240:1041-1043); Liu et ál. (1987) PNAS 84:3439-3443; Liu et ál, 1987, J. Immunol. 139:3521-3526; Sun et ál. (1987) PNAS 84:214-218; Nishimura et ál., 1987, Cane. Res. 47:999-1005; Wood et ál. (1985) Nature 314:446-449; and Shaw et ál., 1988, J. Natl Cancer Inst. 80:1553-1559).

Un anticuerpo humanizado o con injerto de CDR tendrá al menos una o dos, pero generalmente lastres, CDR receptoras (de cadenas de inmunoglobulina pesada y/o ligera) reemplazadas con una CDR donante. El anticuerpo se puede reemplazar con al menos una parte de una CDR no humana o solo algunas de las CDR pueden reemplazarse con CDR no humanas. Solo es necesario reemplazar la cantidad de CDR necesarias para unir el anticuerpo humanizado con LINGO-1 o un fragmento de esta.

Un anticuerpo puede humanizarse mediante métodos conocidos en la técnica. Se pueden generar anticuerpos humanizados mediante el reemplazo de secuencias de la región variable de Fv que no participen directamente en la unión al antígeno por secuencias equivalentes de las regiones variables de Fv humano. Los métodos generales para anticuerpos humanizados se proporcionan en Morrison, S. L., 1985, Science 229:1202-1207, by Oi et ál., 1986, BioTechniques 4:214, y en Queen et ál. US 5,585,089, US 5,693,761 y US 5,693,762, cuyo contenido se incorpora en la presente mediante esta referencia. Los anticuerpos humanizados o con injerto de CDR se pueden producir mediante injerto de

CDR o sustitución de CDR, donde se reemplazan una, dos o todas las CDR de una cadena de inmunoglobulina. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense 5,225,539; Jones et ál. 1986 Nature 321:552-525; Verhoeyan et ál. 1988 Science 239:1534; Beidler et ál. 1988 J. Immunol. 141:4053-4060; Winter US 5,225,539, cuyo contenido se incorpora de forma expresa en la presente mediante esta referencia. Winder describe un método de injerto de CDR que puede utilizarse para preparar los anticuerpos humanizados de la presente invención (solicitud de patente británica GB 2188638A, presentada el 26 de marzo de 1987; Winter US 5,225,539), cuyo contenido se incorpora de forma expresa mediante esta referencia.

Dentro del alcance de la invención también se encuentran los anticuerpos humanizados donde los aminoácidos específicos se sustituyeron, eliminaron o agregaron. Los anticuerpos humanizados pueden tener sustituciones de aminoácidos en la región marco, de manera que mejoren la unión al antígeno. Por ejemplo, un anticuerpo humanizado tendrá residuos de marco idénticos al residuo de marco donante o a otro aminoácido diferente al residuo de marco receptor. Para generar dichos anticuerpos, puede reemplazarse una cantidad pequeña de residuos de marco aceptores de la cadena de inmunoglobulina humanizada por los aminoácidos donantes correspondientes. Las ubicaciones preferidas de las sustituciones pueden incluir residuos de aminoácidos adyacentes a las CDR o que son capaces de interactuar con una CDR (véase, por ejemplo, US 5,585,089). Los criterios para seleccionar aminoácidos del donante se describen en US 5,585,089, por ejemplo, columnas 12-16 de US 5,585,089, por ejemplo, columnas 12-16 de US 5,585,089, cuyo contenido se incorpora mediante esta referencia. Se describen otras técnicas de anticuerpos humanizados en Padlan et ál. EP 519596 A1, publicada el 23 de diciembre de 1992.

El anticuerpo anti-LINGO-1 puede ser un anticuerpo de cadena simple. Puede modificarse un anticuerpo de cadena simple (scFV) (véase, por ejemplo, Colcher, D. et ál.(1999) Ann N Y Acad Sci 880:263-80; y Reiter, Y. (1996) Clin Cancer Res 2:245-52). El anticuerpo de cadena simple puede dimerizarse o multimerizarse para generar anticuerpos multivalentes que tengan especificidad por diferentes epítopos de la misma proteína LINGO-1 objetivo.

En aun otra modalidad, la molécula de anticuerpo tiene una región constante de cadena pesada que se selecciona, por ejemplo, de las regiones constantes de cadena pesada de IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD e IgE; en particular, se selecciona, por ejemplo, de las regiones constantes de cadena pesada (por ejemplo, humana) de IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. En otra modalidad, la molécula de anticuerpo tiene una región constante de cadena ligera que se selecciona, por ejemplo, de regiones constantes de cadena ligera (por ejemplo, de kappa o lambda. La región constante puede alterarse, por ejemplo, mutarse, para modificar las propiedades del anticuerpo (por ejemplo, para aumentar o disminuir uno o más de los siguientes: unión con el receptor de FC, glicosilación del anticuerpo, la

cantidad de residuos de cisteína, función de células efectoras y/o función de complemento). En una modalidad, el anticuerpo tiene: función efectora y puede fijar el complemento. En otras modalidades, el anticuerpo no recluta células efectoras ni fija el complemento. En otra modalidad, el anticuerpo tiene capacidad reducida o no tiene capacidad de unirse a un receptor de Fc. Por ejemplo, es un isotipo o subtipo, fragmento u otro mutante, que no sustenta la unión a un receptor de Fc, por ejemplo, tiene una región de unión al receptor de Fc eliminada o mutada.

Las moléculas de anticuerpo de LINGO-1 pueden comprender una región constante que medie una o más funciones efectoras. Por ejemplo, la unión del componente C1 de complemento a una región constante del anticuerpo puede activar el sistema de complemento. La activación del complemento es importante en la opsonización y lisis de patógenos celulares. La activación del complemento también estimula la respuesta inflamatoria y también puede estar implicada en la hipersensibilidad autoinmunitaria. Además, los anticuerpos se unen a receptores en diversas células por medio de la región de Fc, donde un sitio de unión al receptor de Fc en la región de Fc del anticuerpo se une a un receptor de Fc (FcR) en una célula). Existen varios receptores Fc que son específicos para diferentes clases de anticuerpos, incluyendo IgG (receptores gamma), IgE (receptores épsilon), IgA (receptores alfa) e IgM (receptores mu). La unión del anticuerpo a los receptores Fc sobre las superficies celulares desencadena una cantidad de respuestas biológicas importantes y diversas que incluyen la inmersión y destrucción de partículas recubiertas por anticuerpos, depuración de complejos inmunes, lisis de células objetivo recubiertas por anticuerpos mediante linfocitos citolíticos (también mencionada en la presente como citotoxicidad celular dependiente de anticuerpo o ADCC), liberación de mediadores inflamatorios, transferencia de placenta y control de la producción de inmunoglobulina.

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1, en la cual al menos una fracción de uno o más dominios de regiones constantes se ha eliminado o modificado de otra manera de modo de proporcionar características bioquímicas deseadas, tales como funciones efectoras reducidas, la capacidad de dimerizar de manera no covalente, la capacidad aumentada de ubicarse en el sitio de un tumor, semivida en suero reducida o semivida en suero aumentada en comparación con un anticuerpo sin alteración completo de aproximadamente la misma inmunogenicidad. Por ejemplo, determinados anticuerpos para su uso en los procedimientos de diagnóstico y tratamiento descritos en la presente son anticuerpos con dominio eliminado que comprenden una cadena de polipéptidos similar a una cadena pesada de inmunoglobulina, pero que le falta al menos una porción de uno o más dominios de cadena pesada. Por ejemplo, en determinadas modalidades, un dominio entero de la región constante del anticuerpo modificado se eliminará, por ejemplo, la totalidad o parte del dominio de CH2 se eliminará.

En determinadas moléculas de anticuerpo de LINGO-1, la parte de Fc puede mutarse para disminuir la

función efectora mediante el uso de procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la eliminación o inactivación (a través de mutaciones puntuales u otros medios) de un dominio de región constante pueden reducir la unión del receptor Fc del anticuerpo modificado en circulación y, de esta manera, aumentar la localización del tumor. En otros casos se puede dar que las modificaciones de región constante coherente con la unión complementaria moderada de la presente invención y por lo tanto reducen la semivida en suero y la asociación no específica de una citotoxina conjugada. Sin embargo, se pueden usar otras modificaciones de la región constante para modificar enlaces de disulfuro o restos de oligosacáridos que permitan un aumento de la localización debido al aumento de la especificidad del antígeno o de la flexibilidad del anticuerpo. El perfil fisiológico, la biodisponibilidad y otros efectos bioquímicos resultantes de las modificaciones, tales como localización del tumor, biodistribución y semivida en suero, pueden medirse y cuantificarse fácilmente utilizando técnicas inmunológicas bien conocidas sin experimentación indebida.

Ejemplos de moléculas de anticuerpo anti-LINGO-1

En determinadas modalidades, las moléculas de anticuerpo anti-LINGO-1 comprenden, consisten esencialmente en o consisten en una región variable de cadena pesada (VH) de inmunoglobulina, donde al menos una de las CDR de la región variable de cadena pesada, o al menos dos CDR de la región variable de cadena pesada son 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idénticas a las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 o CDR3 de cadena pesada de referencia de Li62 o Li81 o variantes de estas, tal como se describe en la **Tabla 3.** De manera alternativa, las regiones CDR1, CDR2 y CDR3 de la VH son al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idénticas a las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de referencia de Li62 o Li81 o variantes de estas, tal como se describe en la **Tabla 3**. Por lo tanto, de acuerdo con esta modalidad, una región variable de cadena pesada de la invención tiene secuencias de polipéptidos de CDR1, CDR2 o CDR3 relacionadas con las secuencias de polipéptidos que se muestran en la **Tabla 3**. En determinadas modalidades, las moléculas de anticuerpo anti-LINGO-1 comprenden, consisten esencialmente en o consisten en el polipéptido de VH o un fragmento de este, tal como se describe en la Tabla 3, o una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a este.

Tabla 3: Secuencias de VH del anticuerpo de LINGO-1

Anticuerpo	SECUENCIA DE VH	CDR1 de VH	CDR2 de VH	CDR3 de VH

Li62	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGITKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATYYCAREGHNDWYFDLWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:1)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSGGITKYADSVKG (SEQ ID NO:3)	EGHNDWYFDL (SEQ ID NO:4)
Li62 Variante B06	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGITKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATYYCAREGYYDWYFDQWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:53)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSGGITKYADSVKG (SEQ ID NO:3)	EGYYDWYFDQ (SEQ ID NO: 17)
Li62 Variante B12	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGITKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATYYC AREGQYDWYFDVWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:54)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSGGITKYADSVKG (SEQ ID NO:3)	EGQYDWYFDV (SEQ ID NO: 18)
Li62 Variante F06	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGITKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATYYCAREGDYDWYFDLWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:55)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSGGITKYADSVKG (SEQ ID NO:3)	EGDYDWYFDL (SEQ ID NO: 19)
Li62 Variante B01	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGITKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATYYC AREGQYDWYFELWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:56)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSGGITKYADSVKG (SEQ ID NO:3)	EGQYDWYFEL (SEQ ID NO:20)
Li62 Variante D09	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGITKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATYYCAREADIDWFFDLWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:57)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSGGITKYADSVKG (SEQ ID NO:3)	EADIDWFFDL (SEQ ID NO:21)

Li62 Variante D12	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIG PSGGITKYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTATYYCAREGH YDWYFDLWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:58)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSG GITKYA DSVKG (SEQ ID NO:3)	EGHYD WYFDL (SEQ ID NO:22)
Li62 Variante F01	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIG PSGGITKYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTATYYCAREGR YDW YFDPWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:59)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSG GITKYA DSVKG (SEQ ID NO:3)	EGRYD WYFDP (SEQ ID NO:23)
Li62 Variante F02	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIG PSGGITKYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTATYYCAREGDYDW YFGLWGRGTLVTVSS (SEQ ID N0:60)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSG GITKYA DSVKG (SEQ ID NO:3)	EGDYD WYFGL (SEQ ID NO:24)
Li62 Variante F06	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIG PSGGITKYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTATYYCAREGRYDW YFDLWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:61)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSG GITKYA DSVKG (SEQ ID NO:3)	EGRYD WYFDL (SEQ ID NO:25)
Li62 Variante F10	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIG PSGGITKYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTATYYCARESHIDRYF DL WGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:62)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSG GITKYA DSVKG (SEQ ID NO:3)	ESHIDR YFDL (SEQ ID NO:26)
Li62 Variante G08	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIG PSGGITKYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTATYYCAREGQYDW YFDVWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:63)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSG GITKYA DSVKG (SEQ ID NO:3)	EGQYD WYFDV (SEQ ID NO:27)

Li62 Variante H08	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGITKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATYYCAREGHYNGYFDLWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:64)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSGGITKYADSVKG (SEQ ID NO:3)	EGHYNGYFDL (SEQ ID NO:28)
Li62 Variante C10	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGITKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATYYCAREGYYDWYFDLWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:65)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSGGITKYADSVKG (SEQ ID NO:3)	EGYYDWYFDL (SEQ ID NO:29)
Li62 Variante C02	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGITKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATYYCAREGTYDWYLDLWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:66)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSGGITKYADSVKG (SEQ ID NO:3)	EGTYDWYLDL (SEQ ID NO:30)
Li62 Variante D05	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGITKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATYYCAREGYYDWYFELWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:67)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSGGITKYADSVKG (SEQ ID NO:3)	EGYYDWYFEL (SEQ ID NO:31)
Li62 Variante F02	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGITKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATYYCAREGLIDWFFDQWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:68)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSGGITKYADSVKG (SEQ ID NO:3)	EGLIDWFFDQ (SEQ ID NO:32)
Li62 Variante C10	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGITKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATYYCAREGQFDWYFDLWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:69)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSGGITKYADSVKG (SEQ ID NO:3)	EGQFDWYFDL (SEQ ID NO:33)

Li62 Variante H08	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSIYPMFWVRQAPGKGLEWVSWIGPSGGITKYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTATYYCAREGTYDWYFDLWGRGTLVTVSS (SEQ ID NO:70)	IYPMF (SEQ ID NO:2)	WIGPSGGITKYADSVKG (SEQ ID NO:3)	EGTYDWYFDL (SEQ ID NO:34)
Li81	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVIGPSGGFTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATEGDNDAFDIWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:5)	AYEMK (SEQ ID NO:6)	VIGPSGGFTFYADSVKG (SEQ ID: 7	EGDNDAFDI (SEQ ID NO:8)
Li81 Variante F09	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVIGPSGGFTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATEGENDAFDVWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:71)	AYEMK (SEQ ID NO:6)	VIGPSGGFTFYADSVKG (SEQ ID NO: 7)	EGENDAFDV (SEQ ID NO:35)
Li81 Variante G02	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVIGPSGGFTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATEGDNDAYDT WGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:72)	AYEMK (SEQ ID NO:6)	VIGPSGGFTFYADSVKG (SEQ ID NO: 7)	EGDNDAYDT (SEQ ID NO:36)
Li81 Variante H03	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVIGPSGGFTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCATEGTNDAFDIW GQGTTVTVSS (SEQ ID NO:73)	AYEMK (SEQ ID NO:6)	VIGPSGGFTFYADSVKG (SEQ ID NO: 7)	EGTNDAFDI (SEQ ID NO:37)
Li81 Variante A12	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVIGPSGGFTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATEGDNDAFDSW GQGTTVTVSS (SEQ ID NO:74)	AYEMK (SEQ ID NO:6)	VIGPSGGFTFYADSVKG (SEQ ID NO: 7)	EGDNDAFDS (SEQ ID NO:38)

Li81 Variante C02	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVIG PSGGFTFYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCATEGDNDAF DTWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:75)	AYEM (SEQ ID NO:6)	K VIGPSG GFTFYA DSVKG (SEQ ID NO: 7)	EGDND AFDT(S EQ ID NO:39)
Li81 Variante C11	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVIG PSGGFTFYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCATEGDNDAY DRWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:76)	AYEM (SEQ ID NO:6)	K VIGPSG GFTFYA DSVKG (SEQ ID NO: 7)	EGDND AYDR (SEQ ID NO:40)
Li81 Variante D11	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVIG PSGGFTFYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCATEGDNDVF DSWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:77)	AYEM (SEQ ID NO:6)	K VIGPSG GFTFYA DSVKG (SEQ ID NO: 7)	EGDND VFDS (SEQ ID NO:41)
Li81 Variante E05	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVIG PSGGFTFYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCATEGDDDVF DMWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:78)	AYEM (SEQ ID NO:6)	K VIGPSG GFTFYA DSVKG (SEQ ID NO: 7)	EGDDD VFDM (SEQ ID NO:42)
Li81 Variante H04	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVIG PSGGFTFYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCATEGYNDAF DFW GQGTTVTVSS (SEQ ID NO:79)	AYEM (SEQ ID NO:6)	K VIGPSG GFTFYA DSVKG (SEQ ID NO: 7)	EGYND AFDF (SEQ ID NO:43)
Li81 Variante B04	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASG FTFSAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVIG PSGGFTFYADSVKGRFTISRDNSKNTL YLQMNSLRAEDTAVYYCATEGDDDAY DMWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:80)	AYEM (SEQ ID NO:6)	K VIGPSG GFTFYA DSVKG (SEQ ID NO: 7)	EGDDD AYDM (SEQ ID NO:44)

Li81 Variante A02	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVIGPSGGFTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATEQDYDTYDLWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:81)	AYEMK (SEQ ID NO:6)	VIGPSGGFTFYADSVKG (SEQ ID NO: 7)	EQDYDTYDL (SEQ ID NO:45)
Li81 Variante B12	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVIGPSGGFTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATEGDDDAFDTW GQGTTVTVSS (SEQ ID NO:82)	AYEMK (SEQ ID NO:6)	VIGPSGGFTFYADSVKG (SEQ ID NO: 7)	EGDDDAFDT (SEQ ID NO:46)
Li81 Variante H06	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVIGPSGGFTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATEADDDAFDIWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:83)	AYEMK (SEQ ID NO:6)	VIGPSGGFTFYADSVKG (SEQ ID NO: 7)	EADDDAFDI (SEQ ID NO:47)
Li81 Variante H08	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVIGPSGGFTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATEGENDAFDMWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:84)	AYEMK (SEQ ID NO:6)	VIGPSGGFTFYADSVKG (SEQ ID NO: 7)	EGENDAFDM (SEQ ID NO:48)
Li81 Variante E07	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVIGPSGGFTFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATEGEYDTYDIWGQGTTVTVSS (SEQ ID NO:85)	AYEMK (SEQ ID NO:6)	VIGPSGGFTFYADSVKG (SEQ ID NO: 7)	EGEYDTYDI (SEQ ID NO:49)

En otra modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 incluye un polipéptido que comprende, consiste esencialmente en o consiste en una región variable de cadena pesada (VH), donde al menos la región CDR3 es al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a una secuencia de CDR3 de referencia que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 4, 8 y 17-49. En modalidades adicionales, la región CDR3 es idéntica a una secuencia de CDR3 de referencia que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 4, 8 y 17-49. En otras modalidades adicionales, la molécula de

anticuerpo anti-LINGO-1 incluye un polipéptido que comprende, consiste esencialmente en o consiste en una región variable de cadena pesada (VH) de incluye, donde las regiones CDR1 y CDR2 son al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100% idénticas a las secuencias de aminoácidos de CDR1 y CDR2 de las SEQ ID NO: 2 y 3, respectivamente, y la región CDR3 es al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95% o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos de CDR3 que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 4 y 17-34. En otras modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 incluye un polipéptido que comprende, consiste esencialmente en o consiste en una región variable de cadena pesada (VH), donde las regiones CDR1 y CDR2 son al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 100% idénticas a las secuencias de aminoácidos de CDR1 y CDR2 de las SEQ ID NO: 6 y 7, respectivamente, y la región CDR3 es al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95% o 100 % idéntica a una secuencia de aminoácidos de CDR3 que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 8 y 35-49.

En otra modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 incluye un polipéptido que comprende, consiste esencialmente en o consiste en una región variable de cadena pesada (VH) de inmunoglobulina, en donde las regiones CDR1, CDR2 y CDR3 tienen secuencias de polipéptidos que son idénticas a los grupos CDR1, CDR2 y CDR3 que se muestran en la **Tabla 3**. En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 incluye el polipéptido de VH que se une de forma específica o preferencial a LINGO-1.

En una modalidad adicional, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 incluye un polipéptido que comprende, consiste esencialmente en o consiste en un polipéptido de VH al menos 80 %, 85 %, 90 %, 95% o 100 % idéntico a una secuencia de polipéptidos de VH de referencia seleccionada de las SEQ ID NO: 1, 5 y 53-85. En una modalidad particular, el polipéptido de VH comprende una secuencia de aminoácidos de CDR3 que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 4, 8 y 17-49.

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 incluye un polipéptido que comprende, consiste esencialmente en o consiste en un polipéptido de VH que se selecciona del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1, 5 y 53-85. En determinadas modalidades, un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno comprende el polipéptido de VH que se une de forma específica o preferencial a LINGO-1.

En otro aspecto, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 incluye una VH que comprende los aminoácidos de la SEQ ID NO: 1 o la SEQ ID NO: 5. En determinadas modalidades, un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno comprende la VH que se une de forma específica o preferencial a LINGO-1. En determinadas modalidades, un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno de este comprende, consiste esencialmente en o consiste en una VH que se une de forma específica o preferencial al mismo epítopo que Li62, Li81 o una variante de estos, tal como se describe en la **Tabla**

3 o que inhibirá de forma competitiva la unión de dicho anticuerpo monoclonal con LINGO-1.

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 incluye un polipéptido que comprende, consiste esencialmente en o consiste en una cadena pesada de inmunoglobulina que es idéntica al polipéptido de la SEQ ID NO: 146 salvo por una sustitución de uno o más aminoácidos a continuación: W50, P53, I57 y/o W104. En algunas modalidades, W50 se reemplaza con un residuo de H, F, L, M, G, I o D. En algunas modalidades, P53 se reemplaza con un residuo de L, S, T, W o G. En algunas modalidades, 157 se reemplaza con un residuo de G, M, N, H, L, F, W, Y, S, P, V o T. En algunas modalidades, W104 se reemplaza con un residuo de V, H, S, Q, M, L, T o I.

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 incluye un polipéptido que comprende, consiste esencialmente en o consiste en una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que es idéntica al polipéptido de la SEQ ID NO:5, excepto por el reemplazo del aminoácido P53. En algunas modalidades, P53 se reemplaza con un residuo de L, S, T, W o G.

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 incluye un polipéptido que comprende, consiste esencialmente en o consiste en una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que es idéntica al polipéptido de la SEQ ID NO:1, excepto por el reemplazo de uno o más de los siguientes aminoácidos: W50, P53,I57 y/o W104. En algunas modalidades, W50 se reemplaza con un residuo de H, F, L, M, G, I o D. En algunas modalidades, P53 se reemplaza con un residuo de L, S, T, W o G. En algunas modalidades, 157 se reemplaza con un residuo de G, M, N, H, L, F, W, Y, S, P, V o T. En algunas modalidades, W104 se reemplaza con un residuo de V, H, S, Q, M, L, T o I.

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 incluye un polipéptido que comprende, consiste esencialmente en o consiste en una región variable de cadena pesada de inmunoglobulina que es idéntica al polipéptido de la SEQ ID NO:66, excepto por el reemplazo de uno o más de los siguientes aminoácidos: W50, P53,I57 y/o W104. En algunas modalidades, W50 se reemplaza con un residuo de H, F, L, M, G, I o D. En algunas modalidades, P53 se reemplaza con un residuo de L, S, T, W o G. En algunas modalidades, 157 se reemplaza con un residuo de G, M, N, H, L, F, W, Y, S, P, V o T. En algunas modalidades, W104 se reemplaza con un residuo de V, H, S, Q, M, L, T o I.

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 incluye uno o más polipéptidos de VH descritos anteriormente que se unen de forma específica o preferencial al mismo epítopo que Li62, Li81 o una variante de estos, tal como se describe en la **Tabla 3** o que podrán inhibir de forma competitiva la unión de dicho anticuerpo con LINGO-1.

En otra modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 incluyen un polipéptido que comprende, consiste esencialmente en o consiste en una región variable de cadena ligera (VL) de inmunoglobulina,

donde al menos una de las CDR de la región variable de cadena ligera, o al menos dos CDR de la región variable de cadena pesada son 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idénticas a las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 o CDR3 de cadena pesada de referencia de los anticuerpos LINGO-1 monoclonales descritos en la presente. De manera alternativa, las regiones CDR1, CDR2 y CDR3 de la VL son al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idénticas a las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de referencia de los anticuerpos monoclonales de LINGO-1 descritos en la presente. Por lo tanto, de acuerdo con esta modalidad, una región variable de cadena ligera de la molécula de anticuerpo tiene secuencias de polipéptidos de CDR1, CDR2 y CDR3 relacionadas con los polipéptidos que se muestran en la **Tabla 3**. En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 comprende el polipéptido de VL que se une de forma específica o preferencial a LINGO-1.

Tabla 4: Secuencias de VL del anticuerpo de LINGO-1

Anticuerpo	SECUENCIA DE VL	CDR1 de VL	CDR2 de VL	CDR3 de VL
Li62	DIQMTQSPSFLSASVGDSVAITCRASQDISRYLAWYQQRPGKAPKLLIYDASNLQTGVPSRFSGSGSGTDFTFTITSLQPEDFGTYYCQQYDTLHPSFGPGTTVDIK (SEQ ID NO: 9)	RASQDISRYLA (SEQ ID NO: 10)	DASNLQT (SEQ ID NO: 11)	QQYDTLHPS (SEQ ID NO: 12)
Li81	DIQMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQS VSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSLEPEDFAVYYCQQRSNWPMYTFGQGTKLEIK (SEQ ID NO: 13)	RASQS VSSYL A (SEQ ID NO: 14)	DASNR AT (SEQ ID NO: 15)	QQRSN WPMY T (SEQ ID NO: 16)

En otra modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 incluye un polipéptido que comprende, consiste esencialmente en o consiste en una región variable de cadena ligera (VL) de inmunoglobulina, en donde las regiones CDR1, CDR2 y CDR3 tienen secuencias de polipéptidos que son idénticas a los grupos CDR1, CDR2 y CDR3 que se muestran en la Tabla 4. En determinadas modalidades, un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno comprende el polipéptido de VL que se une de forma específica o preferencial a LINGO-1.

En una modalidad adicional, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 incluye un polipéptido que comprende, consiste esencialmente en o consiste en un polipéptido de VL al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntico a una secuencia de polipéptidos de VL de referencia seleccionada de la SEQ ID NO: 9 o la SEQ ID NO: 13, que se muestran en la **Tabla 4**. En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 comprende el polipéptido de VL que se une de forma específica o preferencial

a LINGO-1. En otro aspecto, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 incluye un polipéptido que comprende, consiste esencialmente en o consiste en un polipéptido de VL que se selecciona de la SEQ ID NO: 9 o la SEQ ID NO: 13, que se muestran en la **Tabla 4**. En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 comprende el polipéptido de VL que se une de forma específica o preferencial a LINGO-1.

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 incluye un polipéptido que consiste esencialmente en o consiste en una cadena ligera de inmunoglobulina que es idéntica al polipéptido de la SEQ ID NO: 145 salvo por una sustitución del aminoácido W94. En algunas modalidades, W94 se reemplaza con un residuo de A, D, L, N, G, Q, V o S.

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 incluye un polipéptido que comprende, consiste esencialmente en o consiste en una región variable de cadena ligera de inmunoglobulina que es idéntica al polipéptido de la SEQ ID NO:5, excepto por el reemplazo del aminoácido W94. En algunas modalidades, W94 se reemplaza con un residuo de A, D, L, N, G, Q, V o S.

En determinadas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 incluye un polipéptido que comprende, consiste esencialmente en o consiste en uno o más polipéptidos de VL descritos anteriormente que se unen de forma específica o preferencial al mismo epítopo que Li62 o Li81, o que inhibirán de forma competitiva la unión de dicho anticuerpo monoclonal con LINGO-1.

En otras modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 comprende, consiste esencialmente en o consiste en un polipéptido de VH, tal como se muestra en la **Tabla 3**, y un polipéptido de VL, tal como se muestra en la **Tabla 4**, seleccionado del grupo que consiste en: i) SEQ ID NO: 1 o las SEQ ID NO: 53-70 y la SEQ ID NO: 9; y iii) SEQ ID NO: 5 o las SEQ ID NO: 71-85 y la SEQ ID NO: 13.

En algunas modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 comprende, consiste esencialmente en o consiste en la cadena pesada, tal como se muestra a continuación en la SEQ ID NO:86, o una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a esta.

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVIGPSGGFTFYADISVKG
RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATEGDNDAFDIWGQGTTVTVSSASTKGPISVFPLAPSSK
STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTIVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLIMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDIWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTIS
KAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSIDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF
FLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTIQKSLSLSPG (SEQ ID NO:86)

En otras modalidades, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 comprende, consiste esencialmente en o consiste en una versión aglicosilada de una cadena pesada de anticuerpo. Por ejemplo, se describe

una versión aglicosilada de Li81 en PCT/US2008/000316, presentada el 9 de enero de 2008 y US 8,128,926, las cuales se incorporan a la presente mediante esta referencia en su totalidad. Una versión aglicosilada del anticuerpo Li81 se creó mediante el cambio de un único aminoácido (T por A) en la secuencia de cadena pesada de Li81. La secuencia de una versión aglicosilada de cadena pesada de Li81 (SEQ ID NO:50) se muestra a continuación. El cambio de aminoácido único se marca en negrita y subrayado.

EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSAYEMKWVRQAPGKGLEWVSVIGPSGGFTFYADISVKG
RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCATEGDNDAFDIWGQGTTVTVSSASTKGPISVFPLAPSSK
STSGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTIVPSSSLGTQTYICN
VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLIMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSAYRVVSVLTVLHQDIWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTI
SKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSIDIAVEWESNGQPENNYKT
TPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTIQKSLS LSPG. (SEQ ID NO: 50)

La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 incluye una cadena pesada al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a un polipéptido de referencia que comprende los aminoácidos de la SEQ ID NO:50 u 86. En determinadas modalidades, un anticuerpo o fragmento de unión al antígeno comprende la cadena pesada que se une de forma específica o preferencial a LINGO-1.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 es un anticuerpo monoclonal anti-LINGO-1 completamente humano modificado genéticamente para producir un marco de inmunoglobulina G subclase 1 (IgG1) de aglicosilo para reducir la función efectora (también mencionado en la presente como Anticuerpo 1 anti-LINGO-1). Se han realizado evaluaciones funcionales e histológicas de ratones con LINGO-1 inactivado y se ha demostrado la actividad farmacológica in vivo del Anticuerpo 1 anti-LINGO-1 en diversos modelos con animales de desmielinización. El Anticuerpo 1 anti-LINGO-1 se ha caracterizado in vitro e in vivo basándose en la evaluación de las características de unión, actividad biológica y actividad farmacológica. Los resultados de estos estudios indican que el anticuerpo anti-LINGO-1 tiene las siguientes características descritas en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Características del Anticuerpo 1 anti-LINGO-1

Se une a LINGO-1 con una afinidad aparente elevada similar en humanos, monos, ratas y ratones.
Es selectivo para LINGO-1 y no se une a otros miembros de la familia de LINGO, LINGO-2, LINGO-3 o LINGO-4.
Mejora la diferenciación in vitro de oligodendrocitos humanos, de mono y rata primarios.
Mejora la mielinización axonal en un bioensayo de cocultivo de OPC/ganglio de la raíz dorsal de rata in vitro.

Tiene funciones reducidas de Fc (γ) y efectoras de complemento en comparación con IgG1 de tipo salvaje.
Es eficaz en modelos con animales mediante el uso de lecturas funcionales y bioquímicas. La actividad de remielinización se ha demostrado en el modelo de LPC de rata luego de la administración sistémica de 1 a 100 mg/kg.
La recuperación funcional en el modelo de MOG-EAE de rata se ha demostrado luego de administración sistémica semanal de 3 a 10 mg/kg.
Es eficaz en modelos con animales cuando se administra en presencia de interferón β.
Es eficaz en modelos con animales cuando se administra en presencia de corticosteroides en dosis altas.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo incluye una VH donde la CDR1, CDR2 y CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 6, 7 y 8, respectivamente; o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a estas).

En una modalidad, la molécula de anticuerpo incluye una VH donde la CDR1, CDR2 y CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 2, 3 y 30, respectivamente; o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a estas).

En otra modalidad, la molécula de anticuerpo incluye una VL donde la CDR1, CDR2 y CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 14, 15 y 16, respectivamente; o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a estas).

En otra modalidad, la molécula de anticuerpo incluye una VH donde la CDR1, CDR2 y CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 10, 11 y 12, respectivamente; o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a estas).

En una modalidad, la molécula de anticuerpo incluye una VH donde la CDR1, CDR2 y CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 6, 7, y 8, respectivamente; y una VL donde la CDR1, CDR2 y CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 14, 15 y 16, respectivamente; o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a estas).

En una modalidad, la molécula de anticuerpo incluye una VH donde la CDR1, CDR2 y CDR3 de VH comprende la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 2, 3 y 30, respectivamente; y una VL donde la CDR1, CDR2 y CDR3 de VL comprende la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NO: 10,

11 y 12, respectivamente; o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo, , una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a estas).

En una modalidad, la molécula de anticuerpo incluye una VH que incluye la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a dicha SEQ ID NO: 5).

En una modalidad, la molécula de anticuerpo incluye una VH que incluye la secuencia de aminoácidos de aminoácidos de la SEQ ID NO:66, o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a dicha SEQ ID NO: 66).

En una modalidad, la molécula de anticuerpo incluye una VL que incluye la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a dicha SEQ ID NO: 13).

En una modalidad, la molécula de anticuerpo incluye una VL que incluye la secuencia de aminoácidos de aminoácidos de la SEQ ID NO:9, o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a dicha SEQ ID NO: 9).

En una modalidad, la molécula de anticuerpo incluye una VH que incluye la secuencia de aminoácidos de aminoácidos de la SEQ ID NO:5, o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a dicha SEQ ID NO: 5); y una VL que incluye la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a dicha SEQ ID NO: 13).

En una modalidad, la molécula de anticuerpo incluye una VH que incluye la secuencia de aminoácidos de aminoácidos de la SEQ ID NO:66, o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a dicha SEQ ID NO: 66); y una VL que incluye la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 9 o una secuencia de aminoácidos sustancialmente idéntica a estas (por ejemplo, , una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a dicha SEQ ID NO: 9).

En otra modalidad, la molécula de anticuerpo incluye una cadena pesada, tal como se muestra a continuación, que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 275 o una secuencia sustancialmente idéntica a esta (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a esta), de la siguiente manera:

EVQLLESGGG LVQPGGSLRL SCAASGFTFS AYEMKWVRQA PGKGLEWVSV IGPSGGFTFY ADSVKGRFTI SRDNSKNTLY LQMNSLRAED TAVYYCATEG DNDAFDIWGQ GTTVTVSSAS

TKGPSVFPLA PSSKSTSGGT AALGCLVKDY FPEPVTVSWN SGALTSGVHT FPAVLQSSGL YSLSSVVTVP SSSLGTQTYI CNVNHKPSNT KVDKKVEPKS CDKTHTCPPC PAPELLGGPS VFLFPPKPKD TLMISRTPEV TCVVVDVSHE DPEVKFNWYV DGVEVHNAKT KPREEQYNSA YRVVSVLTVL HQDWLNGKEY KCKVSNKALP APIEKTISKA KGQPREPQVY TLPPSRDELT KNQVSLTCLV KGFYPSDIAV EWESNGQPEN NYKTTPPVLD SDGSFFLYSK LTVDKSRWQQ GNVFSCSVMH EALHNHYTQK SLSLSPG (SEQ ID NO: 275).

En otras modalidades, la molécula de anticuerpo incluye una cadena ligera, tal como se muestra a continuación, que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 276 o una secuencia sustancialmente idéntica a esta (por ejemplo, una secuencia de aminoácidos al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a esta), de la siguiente manera:

DIQMTQSPAT LSLSPGERAT LSCRASQSVS SYLAWYQQKP GQAPRLLIYD ASNRATGIPA RFSGSGSGTD FTLTISSLEP EDFAVYYCQQ RSNWPMYTFG QGTKLEIKRT VAAPSVFIFP PSDEQLKSGT ASVVCLLNNF YPREAKVQWK VDNALQSGNS QESVTEQDSK DSTYSLSSTL TLSKADYEKH KVYACEVTHQ GLSSPVTKSF NRGEC (SEQ ID NO: 276).

Cualesquiera de los polipéptidos descritos anteriormente pueden incluir además polipéptidos adicionales, por ejemplo, un péptido señal para dirigir la secreción del polipéptido codificado, regiones constantes de anticuerpo, tal como se describe en la presente, u otros polipéptidos heterólogos, tal como se describe en la presente. De manera adicional, los polipéptidos de la invención incluyen fragmentos de polipéptido, tal como se describe en otras partes. De manera adicional, los polipéptidos de la invención incluyen polipéptidos de fusión, fragmentos Fab y otros derivados, tal como se describe en la presente.

Además, tal como se describe en mayor detalle en otra parte de la presente, la presente invención incluye composiciones que comprenden los polipéptidos descritos anteriormente.

Un experto en la técnica también entenderá que los polipéptidos de anticuerpo de LINGO-1, tal como se describen en la presente, puede modificarse de manera de variar la secuencia de aminoácidos de polipéptidos de unión de origen natural a partir de los cuales derivan. Por ejemplo, a secuencia de aminoácidos o polipéptidos derivados de una proteína designada puede ser similar, por ejemplo, tener un cierto porcentaje de identidad con la secuencia inicial, por ejemplo, puede ser 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idéntica a la secuencia inicial.

Además, se pueden realizar sustituciones, deleciones o inserciones de aminoácidos o nucleótidos que producen sustituciones conservadoras o cambios en regiones de aminoácido “no esenciales”. Por ejemplo, una secuencia de aminoácidos o polipéptidos derivada de una proteína designada puede ser idéntica a la secuencia inicial excepto por una o más sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos individuales, por ejemplo, uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez,

quince, veinte o más sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácidos individuales. En determinadas modalidades, una secuencia de aminoácidos o polipéptidos derivada de una proteína designada tiene de una a cinco, una a diez, una a quince, o una a veinte sustituciones, inserciones o deleciones de aminoácido individuales en comparación con la secuencia inicial.

Antagonistas de LINGO solubles y proteínas de fusión

En otra modalidad, el agente reparador, por ejemplo, el antagonista de LINGO-1, es una molécula de LINGO soluble, por ejemplo, una molécula de LINGO-1 (por ejemplo, un fragmento de LINGO-1) o una forma soluble de un componente del complejo de LINGO-1 (por ejemplo, una forma soluble de NgR1, p75 o TAJ (TROY)).

En algunas modalidades, una molécula de LINGO soluble o una molécula de anticuerpo de LINGO-1 comprende una secuencia de aminoácidos o uno o más restos normalmente no asociadas con un anticuerpo. Los ejemplos de modificaciones se describen en más detalle a continuación. Por ejemplo, un fragmento de anticuerpo fv de cadena simple de la invención puede comprender una secuencia enlazadora flexible, o se puede modificar para agregar un resto funcional (por ejemplo, PEG, un fármaco, una toxina o una etiqueta).

Una molécula de anticuerpo, una forma soluble de LINGO-1 o un componente complejo, tal como se describe en la presente, puede utilizarse solo o unido de forma funcional (por ejemplo, mediante acoplamiento químico, fusión genética o de polipéptidos, asociación no covalente o de otro modo) a un segundo resto, un resto heterólogo, por ejemplo, un polipéptido heterólogo. El término “heterólogo”, cuando se aplica a un polinucleótido o polipéptido, significa una parte con la cual no se uniría normalmente en la naturaleza. Por ejemplo, el polinucleótido o polipéptido deriva de una entidad distinta de aquella del resto de la entidad con la que se compara. Por ejemplo, tal como se usa en la presente, un “polipéptido heterólogo” que será fusionado con una molécula de anticuerpo de LINGO-1 deriva de un polipéptido que no es inmunoglobulina de la misma especie, o un polipéptido de inmunoglobulina o que no es de inmunoglobulina de una especie diferente.

Los ejemplos de restos heterólogos incluyen, de modo no taxativo, un dominio de Fc de inmunoglobulina, albúmina de suero, pegilación, GST, Lex-A y una secuencia de polipéptidos de MBP. Las proteínas de fusión pueden incluir de manera adicional una secuencia de enlazador que une el primer resto, por ejemplo, la molécula de anticuerpo, la forma soluble de LINGO-1 o el componente complejo, con el segundo resto. En otras modalidades, pueden agregarse secuencias de aminoácidos adicionales al extremo N o el extremo C de la proteína de fusión para facilitar la expresión, flexibilidad estérica, detección y/o aislamiento o purificación. Por ejemplo, una forma soluble de LINGO-1 o un componente complejo puede fusionarse con una región constante de cadena pesada de los diversos isotipos, inclusive: IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgM, IgA1, IgA2, IgD e IgE.

Se entenderá que las moléculas de anticuerpo y proteínas solubles o de fusión descritos en la presente pueden unirse de forma funcional (por ejemplo, mediante acoplamiento química, fusión genética, asociación no covalente o de otro modo) con una o más entidades moleculares diferentes, tal como un anticuerpo (por ejemplo, un anticuerpo biespecífico o multiespecífico), entre otros.

En una modalidad, la proteína de fusión incluye el dominio extracelular de LINGO o el componente complejo (o una secuencia homóloga de este) y, por ejemplo, fusionarse con una cadena de Fc de inmunoglobulina humana, por ejemplo, una IgG humana (por ejemplo, una IgG1 humana o una IgG2 humana, o una forma mutada de estas). La secuencia de Fc puede mutarse en uno o más aminoácidos para reducir la función de célula efectora, unión al receptor de Fc y/o actividad de complemento.

En determinadas modalidades, una molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 puede comprender, consistir esencialmente en o consistir en una proteína de fusión. En este contexto, las proteínas de fusión son moléculas quiméricas que comprenden, por ejemplo, un dominio de unión al antígeno de inmunoglobulina con al menos un sitio de unión objetivo, y al menos una parte heteróloga. Las secuencias de aminoácidos pueden existir normalmente en proteínas separadas que se juntan en el polipéptido de fusión o pueden existir normalmente en la misma proteína, pero se colocan en una nueva disposición en el polipéptido de fusión. Las proteínas de fusión se pueden crear, por ejemplo, mediante síntesis química o mediante la creación y traducción de un polinucleótido donde las regiones peptídicas estén codificadas en la relación deseada.

Expresión recombinante/molécula de ácido nucleico

Las moléculas de ácido nucleico, células hospedadoras y vectores que incluyen una secuencia de nucleótidos que codifica cualquiera de los polipéptidos, por ejemplo, agentes reparadores e inmunomoduladores, descritos en la presente, también están comprendidas por la invención.

En un ejemplo de modalidad, se proporciona un polinucleótido aislado que comprende, consiste esencialmente en o consiste en un ácido nucleico que codifica una región variable de cadena pesada (VH) de inmunoglobulina de una molécula de anticuerpo anti-LINGO-1, donde al menos una de las CDR de la región variable de cadena pesada, o al menos dos CDR de la región variable de cadena pesada son 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idénticas a las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 o CDR3 de cadena pesada de referencia de Li62 o Li81 o variantes de estas, tal como se describe en la **Tabla 3**. De manera alternativa, las regiones CDR1, CDR2 y CDR3 de la VH son al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idénticas a las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena pesada de referencia de Li62 o Li81 o variantes de estas, tal como se describe en la **Tabla 3**. Por lo tanto, de acuerdo con esta modalidad, una región variable de cadena pesada de la invención tiene secuencias de polipéptidos de CDR1, CDR2 o CDR3 relacionadas con las secuencias de polipéptidos que se

muestran en la **Tabla 3**.

En otro ejemplo de modalidad, se proporciona un polinucleótido aislado que comprende, consiste esencialmente en o consiste en un ácido nucleico que codifica una región variable de cadena ligera (VL) de inmunoglobulina de una molécula de anticuerpo anti-LINGO-1, donde al menos una de las CDR de la región variable de cadena ligera, o al menos dos CDR de la región variable de cadena ligera son 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idénticas a las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 o CDR3 de cadena ligera de referencia de anticuerpos monoclonales de LINGO-1 descritos en la presente. De manera alternativa, las regiones CDR1, CDR2 y CDR3 de la VL son al menos 80 %, 85 %, 90 % o 95 % idénticas a las secuencias de aminoácidos de CDR1, CDR2 y CDR3 de cadena ligera de referencia de los anticuerpos monoclonales de LINGO-1 descritos en la presente. Por lo tanto, de acuerdo con una modalidad, una región variable de cadena ligera de la invención tiene secuencias de polipéptidos de CDR1, CDR2 o CDR3 relacionadas con las secuencias de polipéptidos que se muestran en la **Tabla 4**.

Cualquiera de los polinucleótidos descritos anteriormente puede incluir además ácidos nucleicos adicionales que codifiquen, por ejemplo, un péptido de señal para dirigir la secreción del polipéptido codificado, regiones constantes de anticuerpo como se describen en la presente u otros polipéptidos heterólogos como se describen en la presente.

También se describen composiciones que comprenden los polinucleótidos que comprenden uno o más de los polinucleótidos descritos anteriormente. En una modalidad, las composiciones que comprenden un primer polinucleótido y segundo polinucleótido, donde dicho primer polinucleótido codifica un polinucleótido de VH, tal como se describe en la presente, y donde dicho segundo polinucleótido codifica un polinucleótido de VL, tal como se describe en la presente.

También se describen fragmentos de los polinucleótidos de la invención, tal como se describe en otra parte. Además, los polinucleótidos que codifican los polinucleótidos de fusión, fragmentos Fab y otros derivados, tal como se describe en la presente también están contemplados por la invención.

Los polinucleótidos se pueden producir o fabricar por cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, si la secuencia de nucleótidos del anticuerpo es conocida, un polinucleótido que codifica el anticuerpo se puede elaborar a partir de oligonucleótidos químicamente sintetizados (por ejemplo, tal como se describe en Kutmeier et ál., BioTechniques 17:242 (1994)), lo cual, a grandes rasgos, implica la síntesis de oligonucleótidos superpuestos que contienen porciones de la secuencia que codifica el anticuerpo, hibridación y ligación de esos oligonucleótidos y luego amplificación de los oligonucleótidos ligados mediante PCR.

La expresión recombinante de un polipéptido descrito en la presente, por ejemplo, una molécula de anticuerpo que se une a LINGO-1, requiere la construcción de un vector de expresión que contenga el

polinucleótido que codifica el polipéptido, por ejemplo, la molécula de anticuerpo. Una vez que se ha obtenido un polinucleótido que codifica la molécula de anticuerpo, o una cadena pesada o ligera de un anticuerpo, o parte de este (que contiene preferentemente el dominio variable de cadena pesada o ligera), el vector para la producción de la molécula de anticuerpo se puede producir mediante tecnología de ADN recombinante usando técnicas bien conocidas en el arte. Por lo tanto, los métodos para preparar una proteína mediante la expresión de un polinucleótido que contiene un polipéptido que codifica una secuencia de nucleótidos se describen en la presente y en US 8,058,406, cuyo contenido se incorpora mediante esta referencia en su totalidad.

Se pueden utilizar métodos conocidos para los expertos en la técnica para construir vectores de expresión que contienen secuencias de codificación de anticuerpos y señales de control transcripcional y traduccional adecuadas. Estos métodos incluyen, por ejemplo, técnicas de ADN recombinante in vitro, técnicas sintéticas y recombinación genética in vivo. Vectores replicables que comprenden una secuencia de nucleótidos que codifica un polipéptido descrito en la presente (por ejemplo, una molécula de anticuerpo anti-LINGO-1, o una cadena pesada o ligera de este, o un dominio variable de cadena pesada o ligera) unidos de forma operativa a un promotor. Dichos vectores pueden incluir la secuencia de nucleótidos que codifica la región constante de la molécula de anticuerpo (véase, por ejemplo, la publicación PCT WO 86/05807; la publicación PCT WO 89/01036; y la patente estadounidense n.º 5,122,464) y el dominio variable del anticuerpo puede clonarse para producir dicho vector para la expresión de la cadena pesa o ligera entera.

La célula hospedadora puede cotransfectarse con dos vectores de expresión, donde el primer vector codifica un polipéptido que deriva de una cadena pesada y el segundo vector que codifica un polipéptido que deriva de una cadena ligera. Los dos vectores pueden contener marcadores seleccionables idénticos que permitan la expresión equivalente de los polipéptidos de cadenas pesadas y ligeras. De manera alternativa, se puede usar un único vector que codifica tanto los polipéptidos de cadena pesada como los de ligera. En dichas situaciones, la cadena ligera se coloca antes de la cadena pesada para evitar un exceso de cadena pesada libre de tóxicos (Proudfoot, Nature 322:52 (1986); Kohler, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 77:2197 (1980)). Las secuencias codificantes para las cadenas pesada y ligera pueden comprender ADNc o ADN genómico.

El término “vector” o la expresión “vector de expresión” se utilizan en la presente para hacer referencia a vectores utilizados como un vehículo para introducir y expresar un gen deseado en una célula hospedadora. Tal como conocen los expertos en la técnica, dichos vectores se pueden seleccionar fácilmente a partir del grupo que consiste en plásmidos, fagos, virus y retrovirus. En general, los vectores compatibles con la presente invención comprenderán un marcador de selección, sitios de restricción adecuados para facilitar la clonación del gen deseado y la capacidad de ingresar en células

eucariotas o procariotas y/o replicarlas.

A los efectos de la presente invención, se pueden emplear numerosos sistemas de vector de expresión. Por ejemplo, una clase de vector utiliza elementos de ADN que provienen de virus animales tales como virus de papiloma bovino, virus de polioma, adenovirus, virus vaccinia, baculovirs, retrovirus, (RSV, MMTV o MOMLV) o virus SV40. Otros implican el uso de sistemas policistrónicos con sitios de unión a ribosomas internos. Adicionalmente, se pueden seleccionar células que tienen ADN integrado en sus cromosomas mediante la introducción de uno o más marcadores que permitan la selección de células hospedadoras transfectadas. El marcador puede proporcionar prototrofía a un hospedador auxotrófico, resistencia a biocidas (por ejemplo, antibióticos) o resistencia a metales pesados, tales como el cobre. El gen marcador seleccionable puede estar unido directamente a las secuencias de ADN para expresarse o introducirse en la misma célula por co-transformación. Elementos adicionales también pueden ser necesarios para una síntesis óptima de ARNm. Estos elementos pueden incluir secuencias de señales, señales de corte y empalme, así como promotores de transcripción, potenciadores y señales de terminación.

En una modalidad, los genes de región variable clonados se insertan en un vector de expresión junto con los genes de región constante de cadena pesada y ligera (preferentemente humana) sintetizados tal como se discutió anteriormente. En una modalidad, esto se realiza mediante el uso de un vector de expresión patentado de Biogen MA, Inc., conocido como NEOSPLA (patente estadounidense n.º 6,159,730). Este vector contiene el promotor/potenciador de citomegalovirus, el promotor principal de beta globina de ratón, el origen SV40 de replicación, la secuencia de poliadenilación de la hormona de crecimiento bovina, exón 1 y exón 2 de fosfotransferasa de neomicina, el gen dihidrofolato reductasa y la secuencia líder. Se ha encontrado que este vector da como resultado un nivel muy alto de expresión de anticuerpos tras la incorporación de genes de región variable y constante, la transfección de células CHO, seguida por la selección en un medio que contiene G418 y la amplificación de metotrexato. Desde luego, en la presente invención se puede usar cualquier vector de expresión que sea capaz de provocar la expresión en células eucarióticas. Los ejemplos de vectores adecuados incluyen, de modo no taxativo, los plásmidos pcDNA3, pHCMV/Zeo, pCR3.1, pEF1/His, pIND/GS, pRc/HCMV2, pSV40/Zeo2, pTRACER-HCMV, pUB6/V5-His, pVAX1, y pZeoSV2 (disponibles de Invitrogen, San Diego, Calif.) y el plásmido pCI (disponible de Promega, Madison, Wis.). En general, el análisis de grandes cantidades de células transformadas para aquellas que expresan niveles adecuadamente superiores si las cadenas pesada y liviana de inmunoglobulina es experimentación de rutina que se puede llevar a cabo, por ejemplo, por sistemas robóticos. También se describen sistemas de vector en las patentes estadounidenses 5,736,137 y 5,658,570, cada una de las cuales se incorpora mediante esta referencia en su totalidad en la presente. El sistema proporciona niveles de expresión altos, por

ejemplo, > 30 pg/célula/día. Se describen otros ejemplos de sistemas de vector, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 6,413,777.

En otras modalidades, las moléculas de anticuerpo anti-LINGO-1 pueden expresarse mediante el uso de construcciones policistrónicas, tales como las que se describen en la publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2003-0157641 A1, presentada el 18 de noviembre de 2002 y que se incorpora a la presente en su totalidad. En estos sistemas de expresión novedosos, los productos de múltiples genes de interés tales como cadenas pesada y ligera de anticuerpos se pueden producir a partir de una construcción policistrónica simple. Estos sistemas utilizan de manera ventajosa un sitio interno de entrada al ribosoma (IRES) para proporcionar niveles relativamente altos de polipéptidos de unión en células hospedadoras eucariotas. Se describen secuencias de IRES compatibles en la patente estadounidense n.º 6,193,980, la cual también se incorpora a la presente. Los expertos en la técnica comprenderán que tales sistemas de expresión se pueden usar para producir efectivamente la variedad completa de polipéptidos descritos en la presente solicitud.

De manera más general, una vez que se ha preparado el vector o secuencia de ADN que codifica una subunidad monomérica del polipéptido, por ejemplo, molécula de anticuerpo anti-LINGO-1, el vector de expresión se puede introducir en una célula hospedadora apropiada. La introducción del plásmido en la célula hospedadora se puede lograr mediante varias técnicas bien conocidas para los expertos en la técnica. Estas incluyen, de modo no taxativo, transfección (inclusive electroforesis y electroporación), fusión protoplástica, precipitación de fosfato de calcio, fusión celular con ADN cubierto, microinyección e infección con virus intacto. Ver, Ridgway, A. A. G. "Mammalian Expression Vectors" Vectors, Rodriguez and Denhardt, Eds., Butterworths, Boston, Mass., Cápitulo 24.2, pp. 470-472 (1988). Típicamente, la introducción del plásmido en el hospedador se realiza mediante electroporación. Las células hospedadoras que alojan la construcción de expresión se cultivan en condiciones adecuadas para la producción de las cadenas ligeras y cadenas pesadas y se someten a ensayo para la síntesis de proteína de cadena pesada y/o ligera. Los ejemplos de técnicas de ensayo incluyen el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés), radioinmunoensayo (RIA, por sus siglas en inglés) o análisis de selección de células activadas por fluorescencia (FACS, por sus siglas en inglés), inmunohistoquímica y similares.

El vector de expresión se transfiere a una célula hospedadora por técnicas convencionales y las células transfectadas luego se cultivan mediante técnicas convencionales para producir un polipéptido para uso en los métodos descritos en la presente. Por lo tanto, la invención incluye células hospedadoras que contienen un polinucleótido que codifica un anticuerpo de la invención, o una cadena pesada o ligera de esta, unida de forma operativa a un promotor heterólogo. En modalidades preferidas para la expresión de anticuerpos de cadena doble, los vectores que codifican tanto la

cadena pesada como la ligera se pueden expresar conjuntamente en la célula hospedadora para la expresión de molécula de inmunoglobulina entera, tal como se detalla en US 8,058,406, cuyo contenido se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

Tal como se usa en la presente, “células hospedadoras” se refiere a células que albergan vectores construidos usando técnicas de ADN recombinante y codificando al menos un gen heterólogo. En las descripciones de procesos para el aislamiento de anticuerpos a partir de hospedadores recombinantes, los términos “célula” y “cultivo celular” se usan de manera intercambiable para indicar la fuente de anticuerpo a menos que se especifique claramente lo contrario. En otras palabras, la recuperación del polipéptido a partir de las "células" puede significar ya sea a partir de células enteras centrifugadas o a partir del cultivo celular que contenga tanto el medio como las células suspendidas.

Se puede utilizar una variedad de sistemas de vectores de expresión de hospedadores para expresar polipéptidos, por ejemplo, moléculas de anticuerpo, para su uso en los métodos descritos en la presente. Estos incluyen, de modo no taxativo, microorganismos tales como bacterias (por ejemplo, E. coli, B. subtilis), transformadas con ADN bacteriófago recombinante, vectores de expresión de ADN plásmido o ADN cósmido que contienen secuencias que codifican anticuerpos; levadura (por ejemplo, Saccharomyces, Pichia) transformadas con vectores de expresión de levadura que contienen secuencias que codifican polipéptidos; sistemas de células de insectos infectados con vectores de expresión de virus recombinantes (por ejemplo, baculovirus) que contienen secuencias que codifican polipéptidos; sistemas de células vegetales infectados con vectores de expresión de virus recombinantes (por ejemplo, virus del mosaico de la coliflor, CaMV; virus del mosaico del tabaco, TMV) o transformados con vectores de expresión de plásmidos recombinantes (por ejemplo, plásmido Ti) que contienen secuencias que codifican anticuerpos; o sistemas de células de mamíferos (por ejemplo, células COS, CHO, BLK, 293, 3T3) que posee construcciones de expresión recombinante que contienen promotores derivados del genoma de células de mamíferos (por ejemplo, el promotor de metalotioneína) o de virus de mamíferos (por ejemplo, el promotor tardío de adenovirus; el promotor 7.5K del virus vaccinia). Típicamente, las células bacterianas, tales como Escherichia coli, y, más típicamente, células eucariotas, especialmente para la expresión de molécula de anticuerpo recombinante entera, se usan para la expresión de una molécula de anticuerpo o polipéptido recombinante. Por ejemplo, las células de mamífero tales como las células de ovario de hámster chino (CHO), junto con un vector tal como el elemento de promotor génico temprano intermedio mayor del citomegalovirus humano forman un sistema de expresión eficaz para los anticuerpos de polipéptido (Foecking et ál., Gene 45:101 (1986); Cockett et ál., Bio/Technology 8:2 (1990)).

La línea celular hospedadora usada para la expresión de proteína es generalmente de origen mamífero, los expertos en la técnica tienen la capacidad de determinar preferencialmente líneas

celulares hospedadoras particulares que son más aptas para el producto genético deseado a ser expresado en la presente. Los ejemplos de líneas celulares hospedadoras incluyen, de modo no taxativo, CHO (ovario de hámster chino), DG44 y DUXB11 (líneas de ovario de hámster chino, DHFR menos), HELA (carcinoma cervical humano), CVI (línea de riñón de mono), COS (un derivado de CVI con antígeno SV40 T), VERY, BHK (riñón de hámster bebé), MDCK, 293, W138 R1610 (fibroblasto de hámster chino), BALBC/3T3 (fibroblasto de ratón), HAK (línea de riñón de hámster), SP2/O (mieloma de ratón), P3.times.63-Ag3.653 (mieloma de ratón), BFA-1c1BPT (células endoteliales bovinas), RAJI (linfocito humano) y 293 (riñón humano). Las líneas celulares hospedadoras normalmente se encuentran disponibles en servicios comerciales, American Tissue Culture Collection o en la bibliografía publicada.

Además, se puede elegir una cepa de célula hospedadora que modula la expresión de las secuencias insertadas o modifica y procesa el producto genético en la forma específica deseada. Tales modificaciones (por ejemplo, glicosilación) y procesamiento (por ejemplo, escisión) de productos de proteína pueden ser importantes para la función de la proteína. Las células hospedadoras diferentes tienen características y mecanismos específicos para el proceso y modificación post-traduccional de proteínas y productos genéticos. Las líneas celulares o sistemas hospedadoras apropiadas se pueden elegir para asegurar la modificación correcta y procesamiento de la proteína extraña. Con este fin, las células hospedadoras eucarióticas que poseen la maquinaria celular para el procesamiento adecuado de la transcripción primaria, glicosilación y fosforilación del producto genético se puede usar.

Para la producción de alto rendimiento a largo plazo de proteínas recombinantes se prefiere la expresión estable. Por ejemplo, las líneas celulares que expresan establemente la molécula de anticuerpo se pueden diseñar. En vez de usar los vectores de expresión que contienen orígenes virales de replicación, las células hospedadoras se pueden transformar con ADN controlado por elementos de control de expresión adecuada (por ejemplo, promotor, potenciador, secuencias, terminadores de transcripción, sitios de poliadenilación, etc.) y un marcador seleccionable. Luego de la introducción del ADN extraño, puede permitirse que las células modificadas crezcan durante 1-2 días en un medio enriquecido y luego cambiarlas a un medio selectivo. El marcador seleccionable en el plásmido recombinante otorga resistencia a la selección y permite que las células integren de forma estable el plásmido en sus cromosomas y crezcan para formar focos que a su vez se pueden clonar y expandir en líneas celulares. Este método puede usarse ventajosamente para diseñar líneas celulares que expresan establemente la molécula de anticuerpo.

Las células CHO son particularmente preferidas. En determinadas modalidades, las moléculas de anticuerpo se expresan en células CHO transfectadas de forma estable con vectores de expresión que contienen los genes estructurales de cadena ligera y pesada de IgG1-agly específicos para la proteína

LINGO-1 humana. Puede utilizarse un péptido señal de cadena ligera kappa humana natural y un péptido señal de cadena pesada humana, los cuales se eliminan de forma postraduccional mediante peptidasa de señal asociada con el retículo endoplasmático, para dirigir la secreción de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1. La molécula de anticuerpo puede purificarse del medio y formularse como un líquido. La molécula de anticuerpo puede consistir en 2 cadenas pesadas y cadenas ligeras conectadas mediante enlaces de disulfuro entre cadenas. En una modalidad, la masa de la molécula de anticuerpo intacto es aproximadamente 144.4 kDa.

Se puede utilizar una cantidad de sistemas de selección, inclusive, de modo no taxativo, genes de timidina cinasa del virus del herpes simple (Wigler et ál., Cell 11:223 (1977)), hipoxantina-guanina fosforribosiltransfera (Szybalska y Szybalski, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 48:202 (1992)) y adenina fosforribosiltransferasa (Lowy et ál., Cell 22:817 1980) células tk, hgprt o aprt, respectivamente. Además, puede utilizarse la resistencia contra el metabolito como criterio de selección de los siguientes genes: dhfr, que otorga resistencia al metotrexato (Wigler et ál., Natl. Acad. Sci. USA 77:357 (1980); O'Hare et ál., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:1527 (1981)); gpt, que otorga resistencia al ácido micofenólico (Mulligan & Berg, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 78:2072 (1981)); neo, que otorga resistencia a aminoglicósido G-418, Clinical Pharmacy 12:488-505; Wu y Wu, Biotherapy 3:87-95 (1991); Tolstoshev, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 32:573-596 (1993); Mulligan, Science 260:926-932 (1993); y Morgan y Anderson, Ann. Rev. Biochem. 62:191-217 (1993); TIB TECH 11(5): 155-215) (Mayo, 1993); e hygro, que otorga resistencia a higromicina (Santerre et ál., Gene 30:147 (1984). Los métodos comúnmente conocidos en la técnica de la tecnología de ADN recombinante que se pueden usar se describen en Ausubel et ál. (eds.), Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY (1993); Kriegler, Gene Transfer and Expression, A Laboratory Manual, Stockton Press, NY (1990) y en los Capítulos 12 y 13, Dracopoli et ál. (eds), Current Protocols in Human Genetics, John Wiley & Sons, NY (1994); Colberre-Garapin et ál., J. Mol. Biol. 150:1 (1981), que se incorporan a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

Se describen métodos y sistemas hospedadores, de expresión, producción y/o purificación adicionales de los polipéptidos, por ejemplo, anticuerpos, en US 8,058,406, cuyo contenido se incorpora a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

Antagonistas de ácido nucleico

En determinadas modalidades, el antagonista de LINGO-1 inhibe la expresión de un ácido nucleico que codifica LINGO-1. Los ejemplos de dichos antagonistas de LINGO-1 incluyen moléculas de ácido nucleico, por ejemplo, molécula antisentido, ribozimas, molécula de cadena doble de iARN, molécula de triple hélice, moléculas de microARN que se hibridan con un ácido nucleico que codifica un LINGO-1, o una región reguladora de la transcripción, y bloquea o reduce una expresión de ARNm de LINGO-

1.

Un “ácido nucleico antisentido” puede incluir una secuencia de nucleótidos que sea complementaria de un ácido nucleico “sentido” que codifica una proteína, por ejemplo, complementaria de la cadena de codificación de una molécula de ADNc de cadena doble o complementaria de una secuencia de ARNm. El ácido nucleico antisentido puede ser complementario de una cadena codificante de LINGO-1 entera o solamente una parte de esta. En otra modalidad, la molécula de ácido nucleico es antisentido respecto a una “región no codificante” de la cadena codificante de una secuencia de nucleótidos que codifica LINGO-1 (por ejemplo, las regiones no traducidas 5’ u 3’). Los agentes antisentido pueden incluir, por ejemplo, de alrededor de 8 a alrededor de 80 nucleobases (es decir, de alrededor de 8 a alrededor de 80 nucleótidos), por ejemplo, de alrededor de 8 a alrededor de 50 nucleobases, o de alrededor de 12 a alrededor de 30 nucleobases. Los compuestos antisentido incluyen ribozimas, oligonucleótidos (oligozimas) de secuencias guía externas (EGS, por sus siglas en inglés) y otros ARN catalíticos cortos u oligonucleótidos catalíticos que se hibridan con el ácido nucleico objetivo y modulan su expresión. Los compuestos antisentido pueden incluir una extensión de al menos ocho nucleobases consecutivas que sean complementarias de una secuencia en el gen objetivo. Un oligonucleótido no necesita ser 100 % complementario a su secuencia de ácido nucleico objetivo para ser específicamente hibridable. Un oligonucleótido es específicamente hibridable cuando la unión del oligonucleótido al objetivo interfiere con la función normal de la secuencia objetivo para causar una pérdida de utilidad, y existe un grado suficiente de complementariedad para evitar la unión no específica del oligonucleótido a secuencias no objetivo en condiciones donde se desea la unión específica, es decir, en condiciones fisiológicas en el caso de ensayos in vivo o tratamiento terapéutico o, en el caso de ensayos in vitro, en condiciones en las cuales se llevan a cabo los ensayos. Los ejemplos de compuestos antisentido incluyen secuencias de ADN o ARN que se hibridan de forma específica con el ácido nucleico objetivo, por ejemplo, el ARNm que codifica LINGO-1. La región complementaria puede tener una extensión de entre alrededor de 8 y alrededor de 80 nucleobases. Los compuestos pueden incluir una o más nucleobases modificadas, que son conocidas en la técnica. Están disponibles descripciones de los agentes de ácido nucleico. Véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 4,987,071. 5,116,742; y 5,093,246; Woolf et ál. (1992) Proc Natl Acad Sci USA', Antisense RNA and DNA, D.A. Melton, Ed., Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y. (1988); 89:7305-9; Haselhoff y Gerlach (1988) Nature 334:585-59; Helene, C. (1991) Anticancer Drug Des. 6:569-84; Helene (1992) Ann. N.Y. Acad. Sci. 660:27-36; y Maher (1992) Bioassays 14:807-15.

Los ARNip son ARN pequeños de cadena doble (ARNcd) que incluyen opcionalmente excedentes. Por ejemplo, la región dúplex de un ARNip tiene entre 18 y 25 nucleótidos de longitud, por ejemplo, alrededor de 19, 20, 21, 22, 23 o 24 nucleótidos de longitud. Típicamente, las secuencias de ARNip

son exactamente complementarias al ARNm. Los ARNcd y ARNip en particular pueden usarse para silenciar la expresión génica en células de mamífero (por ejemplo, células humanas). Los ARNip también incluyen ARN de horquilla corta (ARNhc) con tallos de 29 pares de bases y excedentes en 3' de 2 nucleótidos. Ver, por ejemplo, Clemens et al. (2000) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 97:6499-6503; Billy et ál. (2001) Proc. Natl. Sci. EUA 98:14428-14433; Elbashir et al. (2001) Nature. 411:494-8; Yang et Ál. (2002) Proc. Natl. Acad. Sci. EUA 99:9942-9947; Siolas et al. (2005) Nat. Biotechnol. 23(2):227-31; 20040086884; U.S. 20030166282; 20030143204; 20040038278; y 20030224432.

En aun otra modalidad, la molécula de ácido nucleico es una ribozima. Una ribozima que tiene especificidad para un ácido nucleico que codifica LINGO-1 puede incluir una o más secuencias complementarias a la secuencia de nucleótidos de un ARNm de LINGO-1 y una secuencia que tenga una secuencia catalítica conocida responsable por la escisión de ARNm (véase la patente estadounidense n.º 5,093,246 o Haselhoff y Gerlach (1988) Nature 334:585-591; Cech et ál. patente estadounidense n.º 4,987,071; y Cech et ál. patente estadounidense n.º 5,116,742; Bartel, D. y Szostak, J.W. (1993) Science 261:1411-1418).

En una modalidad, el ácido nucleico es una molécula de microARN. Una microARN que tiene especificidad para un ácido nucleico que codifica LINGO-1 puede incluir una o más secuencias complementarias a la secuencia de nucleótidos de un ARNm de LINGO-1, que puede dar como resultado el silenciamiento genético por medio de represión traduccional o degradación del objetivo (véase Bartel DP (2009) Cell 136 (2): 215-33; Kusenda B, et ál. (2006) Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub 150 (2): 205-15).

La expresión génica de LINGO-1 puede inhibirse mediante el direccionamiento de secuencias de nucleótidos complementarias a la región reguladora de LINGO-1 (por ejemplo, potenciadores y/o el promotor de LINGO-1) para formar estructuras de triple hélice que previenen la transcripción del gen de LINGO-1 en células objetivo. Véase en general, Helene, C. (1991) Anticancer Drug Des. 6:569-84; Helene, C. (1992) Ann. N.Y. Acad. Sci. 660:27-36; y Maher, L.J. (1992) Bioassays 14:807-15. Las secuencias potenciales que pueden dirigirse para la formación de una triple hélice pueden aumentarse mediante la creación de una molécula de ácido nucleico denominada como “en zigzag”.

Una molécula de ácido nucleico de LINGO-1 puede modificarse en el resto base, resto de azúcar o estructura principal de fosfato para mejorar, por ejemplo, la estabilidad, hibridación o solubilidad de la molécula. Por ejemplos no taxativos de oligonucleótido sintéticos con modificaciones, véase Toulmé (2001) Nature Biotech. 19:17 y Faria et ál. (2001) Nature Biotech. 19:40-44; Hyrup B. et ál. (1996) Bioorganic & Medicinal Chemistry 4: 5-23).

Agentes inmunomoduladores

Se utilizan actualmente diversos agentes inmunomoduladores para modificar el desarrollo de la

esclerosis múltiple en pacientes. Dichos agentes incluyen, de modo no taxativo, una molécula de IFN-β1; un polímero de ácido glutámico, lisina, alanina y tirosina, por ejemplo, glatiramer; un anticuerpo o fragmento de este contra integrina alfa-4, por ejemplo, natalizumab; una molécula de antracenodiona, por ejemplo, mitoxantrona; un fingolimod, por ejemplo, FTY720; un dimetilfumarato, por ejemplo, un dimetilfumarato oral; un anticuerpo de la subunidad alfa del receptor de IL-2 de linfocitos T (CD25), por ejemplo, daclizumab; un anticuerpo contra CD52, por ejemplo, alemtuzumab; un inhibidor de una dihidroorotato deshidrogenasa, por ejemplo, teriflunomida; un anticuerpo contra CD20, por ejemplo, ocrelizumab; y un corticosteroide. Los agentes reparadores descritos en la presente pueden utilizarse en combinación con cualquiera de estos agentes.

Los ejemplos de agentes inmunomoduladores se describen en mayor detalle a continuación.

Agentes de IFNβ (interferones beta)

Una terapia conocida para EM incluye el tratamiento con un interferón beta. Los interferones (IFN) son proteínas naturales producidas por las células del sistema inmunitario de la mayoría de los animales en respuesta a la exposición a agentes externos, tales como virus, bacterias, parásitos y células tumorales. Los interferones pertenecen a una clase amplia de glicoproteínas conocidas como citocinas. Interferón beta tiene 165 aminoácidos. Los interferones alfa y beta son producidos por muchos tipos de células, inclusive linfocitos T y linfocitos B, macrófagos, fibroblastos, células endoteliales, osteoblastos y otras, y estimulan tanto los macrófagos como linfocitos citolíticos. Interferón gamma está involucrado en la regulación de las respuestas inmunitarias e inflamatorias. Es producido por linfocitos Th1 y linfocitos T activados.

Al momento hay aprobados diversos tipos de interferón para su uso en seres humanos. El interferón alfa (que incluye formas de interferón alfa-2a, interferón alfa-2b y el interferón alfacon-1) fue aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) como un tratamiento para la hepatitis C. Existen dos tipos de interferón beta aprobados actualmente por la FDA. Interferón beta 1a (Avonex®) es idéntico al interferón beta que se encuentra naturalmente en seres humanos y el interferón beta 1b (Betaseron®) difiere de determinadas maneras de interferón beta 1a que se encuentra naturalmente en seres humanos, inclusive en que contiene un residuo de serina en lugar de un residuo de cisteína en la posición 17. Otros usos de interferón beta incluyen el tratamiento del sida, linfoma cutáneo de linfocitos T, hepatitis C aguda (no A, no B), sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, leucemia de células pilosas y carcinoma metastásico de células renales.

Los agentes de IFNβ pueden administrarse al sujeto mediante cualquier método conocido en la técnica, inclusive por vía sistémica (por ejemplo, por vía oral, parenteral, subcutánea, intravenosa, rectal, intramuscular, intravítrea, intraperitoneal, intranasal, transdérmica o mediante inhalación o instalación intracavitaria). Típicamente, los agentes de IFNβ se administran por vía subcutánea o

intramuscular.

Los agentes de IFNβ pueden utilizarse para tratar a sujetos que se determinó que “responden” mediante el uso de los métodos descritos en la presente. En una modalidad, los agentes de IFNβ se utilizan como monoterapia (es decir, como una “terapia de modificación de la enfermedad” individual), aunque el régimen de tratamiento puede comprender además el uso de “terapias de manejo de los síntomas”, tales como antidepresivos, analgésicos, agentes contra temblores, etc. En una modalidad, el agente de IFNβ es un agente de IFNβ -1A (por ejemplo, Avonex®, Rebif®). En otra modalidad, la molécula de IFNβ es un agente de INFβ-1B (por ejemplo, Betaseron®, Betaferon®, Extavia®).

Avonex®, un interferón β-1a, se receta para el tratamiento de pacientes con formas recurrentes de EM que se determinó que responden mediante el uso de los métodos descritos en la presente para enlentecer la acumulación de discapacidad física y disminuir la frecuencia de exacerbaciones clínicas. Avonex® (interferón beta-1a) es una glicoproteína de 166 aminoácidos con un peso molecular previsto de aproximadamente 22 500 dalton. Se produce mediante tecnología de ADN recombinante mediante el uso de células de ovario de hámster chino modificadas genéticamente en las cuales se introdujo el gen de interferón beta humano. La secuencia de aminoácidos de Avonex® es idéntica a la de interferón beta humano natural. La dosis recomendada de Avonex® (interferón beta-1a) es de 30 mcg inyectados por vía intramuscular una vez por semana. Avonex® está disponible en el mercado como un vial de polvo liofilizado de 30 mcg o como una jeringa precargada de 30 mcg.

Interferón beta 1a (Avonex®) es idéntico al interferón beta que se encuentra naturalmente en seres humanos (AVONEX®, es decir, interferón beta Ia (n.º de acceso de SwissProt P01574 y gi:50593016). La secuencia de interferón beta es:

MTNKCLLQIALLLCFSTTALSMSYNLLGFLQRSSNFQCQKLLWQLNGRLEYCLKDRMNFDIPEEIKQLQ QFQKEDAALTIYEMLQNIFAIFRQDSSSTGWNETIVENLLANVYHQINHLKTVLEEKLEKEDFTRGKLMS SLHLKRYY GRILHYLKAKEYSHCAWTIVRVEILRNF YFINRLTGYLRN (SEQ ID NO: 277).

Los métodos para preparar Avonex® son conocidos en la técnica.

El tratamiento de los que responden mediante el uso de los métodos descritos en la presente contempla además que las composiciones (por ejemplo, moléculas de IFN beta 1a) que tengan actividad biológica que sea sustancialmente similar a AVONEX® permitirán el tratamiento exitoso con AVONEX® cuando se administran de manera similar. Dichas otras composiciones incluyen, por ejemplo, otros interferones y fragmentos, análogos, homólogos, derivados y variantes naturales de estos con actividad biológica sustancialmente similar. En una modalidad, el agente de INFβ se modifica para aumentar una o más propiedades farmacocinéticas. Por ejemplo, el agente de INFβ puede ser una forma de interferón 1a modificada para incluir un resto pegilado. Las formas pegiladas de interferón beta 1a se describen, por ejemplo, en Baker, D.P. et ál. (2006) Bioconjug Chem 17(1):

179-88; Arduini, RM et ál. (2004) Protein Expr Purif 34(2):229-42; Pepinsky, RB et ál. (2001) J. Pharmacol. Exp. Ther. 297(3): 1059-66; Baker, D.P. et ál. (2010) J Interferon Cytokine Res 30(10):777-85 (todas las cuales se incorporan a la presente mediante esta referencia en su totalidad, y describen un interferón beta 1a humano modificado en su aminoácido alfa del extremo N para incluir un resto de PEG, por ejemplo, un resto de mPEG-O-2-metilpropionaldehído de 20 kDa). Las formas pegiladas de IFN beta 1a pueden administrarse, por ejemplo, mediante vías de administración por inyección (por ejemplo, subcutánea).

Rebif® es también un agente de interferón β-1a, mientras que Betaseron®, Betaferon® y Extavia® son agentes de interferón β-1b. Tanto Rebif® como Betaseron® están formulados para su administración mediante inyección subcutánea.

Las dosis de agentes de IFNβ para su administración pueden ser determinadas por un experto en la técnica e incluyen cantidades clínicamente aceptables para administrarlas basándose en el agente de interferón beta específico utilizado. Por ejemplo, AVONEX® se administra típicamente en dosis de 30 microgramos, una vez por semana, por medio de inyección intramuscular. Otras formas de interferón beta 1a, específicamente REBIF®, se administra, por ejemplo, en dosis de 22 microgramos, tres veces por semana, o 44 microgramos, una vez por semana, por medio de inyección subcutánea. Interferón beta-1A se puede administrar, por ejemplo, por vía intramuscular, en una cantidad de entre 10 y 50 µg. Por ejemplo, AVONEX® se puede administrar cada cinco a diez días, por ejemplo, una vez a la semana, mientras que Rebif® se puede administrar tres veces por semana.

Anticuerpo anti-VLA4 (por ejemplo, Natalizumab (Tysabri®))

Los anticuerpos contra VLA4 (por ejemplo, Natalizumab) inhiben la migración de leucocitos desde la sangre al sistema nervioso central. Estos anticuerpos se unen a VLA-4 (también llamado α4β1) en la superficie de linfocitos T activados y otros leucocitos mononucleares. Estos pueden interrumpir la adhesión entre el linfocito T y las células endoteliales y de esa forma evitar la migración de leucocitos mononucleares a través del endotelio y hacia el parénquima. Como consecuencia, también se pueden reducir los niveles de citocinas proinflamatorias. Natalizumab puede disminuir la cantidad de lesiones cerebrales y recidivas clínicas y la acumulación de discapacidad en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente y esclerosis múltiple secundaria progresiva recurrente

Natalizumab y los anticuerpos de unión a VLA-4 relacionados se describen, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 5,840,299. Los anticuerpos monoclonales 21.6 y HP1/2 son ejemplos de anticuerpos monoclonales murinos que se unen a VLA-4. Natalizumab es una versión humanizada del anticuerpo monoclonal murino 21.6 (véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 5,840,299). También se ha descrito una versión humanizada de HP 1/2 (véase, por ejemplo, la patente estadounidense n.º 6,602,503). Se describen diversos anticuerpos monoclonales de unión a VLA-4

adicionales, tales como HP2/1, HP2/4, L25 y P4C2, por ejemplo, en la patente estadounidense No. 6,602,503; Sanchez-Madrid et ál, (1986) Eur. J. Immunol 16:1343-1349; Hemler et ál, (1987) J Biol. Chem. 2:11478-11485; Issekutz et ál. (1991) J Immunol 147: 109 (TA-2 mab); Pulido etál. (1991) J Biol. Chem. 266: 10241-10245; y las patentes estadounidenses n.º 5,888,507). El contenido de las publicaciones antemencionadas (inclusive las composiciones de anticuerpos, dosis, métodos de administración y producción) se incorporan a la presente mediante esta referencia en su totalidad.

Dimetilfumarato (Tecfidera®)

Dimetilfumarato, DMF, (Tecfidera®) es un éster de ácido fumárico. Se cree que DMF disminuye el pasaje de leucocitos a través de la barrera hematoencefálica y que ejerce efectos neuroprotectores mediante la activación de las vías antioxidantes, específicamente a través de la activación de la vía de Nrf-2 (Lee et ál. (2008) Int MS Journal 15: 12-18). La investigación sugiere además que BG-12® tiene el potencial de reducir la actividad e impacto de las células inflamatorias sobre el SNC e inducir respuestas citoprotectoras directas en las células del SNC. Estos efectos pueden mejorar la capacidad de las células del SNC de mitigar el estrés oxidativo e inflamatorio tóxico que tiene un papel en la patofisiología de EM.

Acetato de glatiramer (Copaxone®)

Copaxone® (acetato de glatiramer) consiste en las sales de acetato de polipéptidos sintéticos, específicamente los cuatro aminoácidos de origen natural: ácido L-glutámico, L-alanina, L-tirosina y L-lisina (Bornstein et ál. (1987) N Engl J Med. 317: 408-414). Copaxone® presenta una similitud estructural con la proteína básica de la mielina y se piensa que funciona como un modulador inmunitario, mediante el cambio de la respuesta de linfocitos T auxiliares de tipo 1 hacia una respuesta de linfocitos T auxiliares de tipo 2 (Duda et ál. (2000) J Clin Invest 105: 967-976; Nicholas et ál. (2011) Drug Design, Development, and Therapy 5: 255-274).

Mitoxantrona (Novantrone®, una molécula de antracenediona)

Mitoxantrona es una molécula de antracenediona (1,4-dihidroxi-5,8-bis[2-(2-hidroxietilamino) etilamino]-antracen-9,10-diona) y un inhibidor de topoisomerasa de tipo II que interrumpe la síntesis del ADN y la reparación de células. Se utiliza para tratar cáncer y EM. Mitoxantrona se utiliza para tratar diversas formas de EM avanzada, inclusive EM secundaria progresiva, EM recurrente progresiva y EM remitente-recurrente avanzada.

Por ejemplo, mitoxantrona es eficaz para enlentecer la evolución de EM secundaria progresiva y extender el tiempo entre recidivas en EM remitente-recurrente y EM recurrente progresiva (Fox E (2006) Clin Ther 28 (4): 461-74).

Fingolimod (Gilenya®; modulador del receptor de fosfato de esfingosina 1)

Fingolimod es un fármaco inmunomodulador aprobado para el tratar de EM. Se ha reducido la tasa de

recurrencias en esclerosis múltiple remitente-recurrente a más de la mitad, pero puede tener efectos adversos graves. Fingolimod es un modulador del receptor de esfingosina 1-fosfato, que retiene linfocitos en los ganglios linfáticos, lo que les impide moverse del sistema nervioso central para respuestas autoinmunitarias en la EM.

Anticuerpos de la subunidad alfa del receptor de IL-2 de linfocitos T (CD25) (por ejemplo, daclizumab HYP; ZINBRYTA®)

Un anticuerpo de la subunidad alfa del receptor de IL-2 de linfocitos T (CD25), por ejemplo, daclizumab HYP, puede utilizarse en los métodos y composiciones descritos en la presente. Daclizumab HYP es un anticuerpo monoclonal humanizado terapéutico de la subunidad alfa del receptor de IL-2 de linfocitos T (CD25). Daclizumab HYP mostró eficacia para reducir lesiones y la tasa de recidivas anualizada en pacientes con esclerosis múltiple remitente-recurrente (Kappos et ál. (2015). N. Engl. J. Med. 373 (15): 1418-28).

Anticuerpo contra CD52, por ejemplo, alemtuzumab

Los anticuerpos contra CD52, por ejemplo, alemtuzumab (actualmente bajo desarrollo como Lemtrada®), se unen a CD52, que es una proteína presente en la superficie de linfocitos maduros, pero no de células madre. Los estudios de fase III indican resultados positivos al comparar alemtuzumab con Rebif® (interferón beta-1a subcutáneo de dosis elevada) en el tratamiento de pacientes con EM remitente-recurrente (EMRR). Alemtuzumab ha sido aprobado en Europa.

Anticuerpo de CD20, por ejemplo, ocrelizumab

Los anticuerpos contra CD20, por ejemplo, ocrelizumab, rituximab, ofatumumab, se dirigen a linfocitos B maduros. Los estudios clínicos de fase 2 de rituximab y ocrelizumab en EM remitente-recurrente han demostrado una reducción estadísticamente significativa en la actividad de la enfermedad medida por lesiones cerebrales (por ejemplo, medida mediante RMI) y de la tasa de reincidencia en comparación con el placebo. Los estudios de fase 3 de ocrelizumab mostraron tanto reducción en la tasa de reincidencia como de discapacidad en comparación con interferón beta-1a (por ejemplo, Rebif®).

Inhibidores de dihidroorotato deshidrogenasa, por ejemplo, teriflunomida

Los inhibidores de dihidroorotato deshidrogenasa, por ejemplo, teriflunomida, inhiben la síntesis de pirimidina. La teriflunomida (también conocida como A77 1726 o) es un metabolito activo de leflunomida. Teriflunomida inhibe las células que se dividen rápidamente, inclusive linfocitos T activados, que se piensa que impulsan el proceso de la enfermedad en la EM. Se ha investigado la teriflunomida en ensayos clínicos como medicación para el tratamiento de EM (Vollmer EMS News (28 de mayo de 2009)).

Esteroides

Los esteroides, por ejemplo, corticosteroides, y agentes de ACTH pueden utilizarse para tratar

recidivas agudas en EM remitente-recurrente o EM secundaria progresiva. Dichos agentes pueden incluir, de modo no taxativo Depo-Medrol®, Solu-Medrol®, Deltasone®, Delta-Cortef®, Medrol®, Decadron® y Acthar®.

Puede utilizarse uno o más de los agentes inmunomoduladores antemencionados en combinación con los agentes reparadores descritos en la presente, tal como se describe en más detalle a continuación y como se ejemplifica mediante la combinación de terapia de anticuerpo anti-LINGO-1 e IFN-b.

Métodos terapéuticos

Los agentes reparadores, tales como antagonistas de LINGO-1, pueden aliviar la inhibición mediada por NgR1 de la regeneración axonal y arborización dendrítica que se produce normalmente en las neuronas del SNC. Esto es beneficioso en situaciones donde se necesita la reparación axonal y la proliferación de neuritas en el cerebro y la médula espinal luego de una lesión al SNC. La lesión a la médula espinal, inclusive un aplastamiento o separación parcial o total, ejemplifica una situación en la cual se necesita la reparación axonal, pero se inhibe normalmente a través del funcionamiento de la vía de NgR1.

Además, LINGO-1 se expresa en oligodendrocitos y contribuye a la biología de los oligodendrocitos. Los derivados solubles de LINGO-1, polinucleótidos (por ejemplo, iARN), así como determinados anticuerpos que se unen específicamente a LINGO-1, pueden actuar como antagonistas de la función de LINGO-1 en oligodendrocito, lo cual mejora la diferenciación y supervivencia de oligodendrocitos y promueve la mielinización de las neuronas in vitro e in vivo. Esto puede ser beneficioso para el tratamiento o prevención de trastornos o afecciones que implican la desmielinización o dismielinización.

Los ejemplos de enfermedades y trastornos en los cuales puede ser beneficiosa la extensión axonal y/o proliferación de neuritas en el cerebro, y/o la proliferación, diferenciación o supervivencia de oligodendrocitos, y/o la mielinización o remielinización, incluyen, de modo no taxativo, enfermedades desmielinizantes del SNC, lesión al SNC, apoplejía, esclerosis múltiple (EM), neuritis óptica (por ejemplo, neuritis óptica aguda), enfermedad desmielinizante, mielitis transversa, neuromielitis óptica (NMO), deficiencia de vitamina B12, leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), encefalomielitis (EPL), encefalomielitis diseminada aguda (EMDA), mielinólisis pontina central (MPC), degeneración walleriana, adrenoleucodistrofia, enfermedad de Alexander, enfermedad de Pelizaeus Merzbacher (PMZ), leucodistrofias, glaucoma traumático, leucomalacia periventricular (LPV), temblor esencial, apoplejía de la materia blanca, apoplejía o lesión a la materia blanca inducida por toxicidad o radiación y otras enfermedades o trastornos neurodegenerativos tales como esclerosis múltiple, adrenoleucodistrofia, leucomalacia periventricular (LPV), leucodistrofia de células globoides (enfermedad de Krabbe) y esclerosis lateral amilotrófica (ELA) degeneración walleriana, enfermedad

de Huntington, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, lesión a la médula espinal, lesión cerebral traumática, lesión luego de la radiación, complicaciones neurológica de la quimioterapia, neuropatía (por ejemplo, neuropatía diabética), neuropatía isquemicóptica aguda, síndrome de deficiencia de la vitamina E aislada, AR, síndrome de Bassen-Kornzweig, síndrome de Marchiafava-Bignami, leucodistrofia metacromática, neuralgia trigeminal, parálisis de Bell, lesión en la médula espinal, glaucoma traumática, temblor esencial, hiponatremia osmótica y enfermedades neurológicas relacionadas con muerte cerebral neuronal. Se puede seleccionar una enfermedad desmielinizante de SNC de una o más de los trastornos mencionados anteriormente. En una modalidad, la enfermedad desmielinizante del SNC es esclerosis múltiple. En otras modalidades, la enfermedad desmielinizante del SNC es neuritis óptica, por ejemplo, neuritis óptica aguda.

Por consiguiente, se describen métodos para tratar una lesión de la médula espinal, enfermedades o trastornos asociados con la inhibición del crecimiento neuronal en el SNC, enfermedades y trastornos asociados con la inhibición del crecimiento o diferenciación de oligodendrocitos, y enfermedades que implican la desmielinización o dismielinización de las neuronas del SNC en un sujeto que padece dicha lesión o enfermedad, o está predispuesto a contraer dicha enfermedad. El método incluye la administración al sujeto de una cantidad eficaz de un agente reparador, por ejemplo, antagonista de LINGO-1, solo o en combinación con un agente inmunomodulador.

Tal como se usa en la presente y a menos que se especifique lo contrario, “manejar”, “manejo” y “maneja” abarcan prevenir la evolución de los síntomas de la enfermedad en un sujeto que ya padece de la enfermedad, y/o alargar el tiempo que el sujeto que padecía de la enfermedad permanece en remisión. Los términos abarcan modular el umbral, desarrollo y/o duración de la enfermedad, o cambiar la forma en que el paciente responde a la enfermedad.

Tal como se usa en la presente, a menos que se especifique lo contrario, una “cantidad terapéuticamente eficaz” de un compuesto es una cantidad suficiente para proporcionar un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de la enfermedad, o para retrasar o minimizar uno o más síntomas asociados con la enfermedad. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de agente terapéutico, solo o en combinación con otros agentes terapéuticos, que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento o manejo de la enfermedad. La expresión “cantidad terapéuticamente eficaz” puede comprender una cantidad que mejora la terapia general, reduce o evita los síntomas o causas de la enfermedad, o mejora la eficacia terapéutica de otro agente terapéutico.

Tal como se usa en la presente, a menos que se indique lo contrario, una “cantidad profilácticamente eficaz” de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir la reincidencia de la enfermedad, o uno o más síntomas asociados con la enfermedad, o prevenir su reaparición. Una “cantidad

profilácticamente eficaz" de un compuesto significa una cantidad del compuesto, solo o en combinación con otros agentes terapéuticos, que proporciona un beneficio profiláctico en la prevención de la reincidencia de la enfermedad. La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" puede comprender una cantidad que mejora la profilaxis general o potencia la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

Tal como se usa en la presente, el término "paciente" o "sujeto" se refiere típicamente a un ser humano (es decir, un hombre o mujer de cualquier grupo etario, por ejemplo, un paciente pediátrico (por ejemplo, lactante, niño, adolescente) o un paciente adulto (por ejemplo, adulto joven, adulto de edad media o adulto mayor) u otro animal, tal como un primate (por ejemplo, mono cynomolgus, mono rhesus); animales relevantes en el mercado, tales como ganado, cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos y/o perros, que serán vistos como el objeto de tratamiento, observación y/o experimentación. Cuando se utiliza el término en conjunto con la administración de un compuesto o fármaco, entonces el paciente ha sido el objeto de tratamiento, observación y/o administración del compuesto o fármaco.

En una modalidad, el tratamiento con un antagonista de LINGO-1, solo o en combinación con un agente inmunomodulador, comienza tan pronto como se le diagnostica a un sujeto con un trastorno que afecta la mielinización o se le diagnostica que tiene riesgo de un trastorno que afecta la mielinización. Por ejemplo, en una modalidad, un sujeto que tiene NOA en un ojo se trata para potenciar la mielinización/prevenir la desmielinización en la vía visual del ojo contralateral. En otra modalidad, un sujeto con NOA se trata con un antagonista de LINGO-1, solo o en combinación con un agente inmunomodulador para enlentecer o prevenir la evolución de EM.

En una modalidad, un sujeto que se va a tratar de acuerdo con los métodos de la presente tiene síntomas menores al momento del inicio del tratamiento. En otra modalidad, un sujeto que se va a tratar de acuerdo con los métodos de la presente tiene un deterioro marcado al momento del inicio del tratamiento. Por ejemplo, en una modalidad, un sujeto con NOA puede tener un deterioro visual marcado en un ojo al momento del tratamiento.

El sujeto que se va a tratar de acuerdo con los métodos descritos en la presente puede tener cualquier edad cuando se ven afectados por la desmielinización o dismielinización o tienen riesgo de esta. En una modalidad, un sujeto seleccionado para el tratamiento con un antagonista de LINGO-1 tiene al menos 25 años de edad. En otra modalidad, un sujeto seleccionado para el tratamiento con un antagonista de LINGO-1 tiene al menos 30 años de edad. En aun otra modalidad, un sujeto seleccionado para el tratamiento con un antagonista de LINGO-1 tiene al menos 30 años de edad. En otra modalidad adicional, un sujeto seleccionado para el tratamiento con un antagonista de LINGO-1 tiene al menos 35 años de edad. En otra modalidad adicional, un sujeto seleccionado para el tratamiento con un antagonista de LINGO-1 tiene al menos 40 años de edad.

Tratamiento de EM

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad del sistema nervioso central que se caracteriza por la inflamación y pérdida de axones y vainas de mielina.

Los sujetos que tienen EM pueden identificarse mediante criterios clínicos que establezcan un diagnóstico de EM definida de forma clínica, según se define en Poser et ál. (1983) Ann. Neurol. 13:227. A grandes rasgos, un individuo con EM definida de forma clínica tuvo dos ataques y ya sea evidencia clínica de dos lesiones o evidencia clínica de una lesión y evidencia paraclínica de otra lesión distinta. La EM definida también puede diagnosticarse mediante evidencia de dos ataques y bandas oligoclonales de IgG en el líquido cefalorraquídeo o mediante una combinación de un ataque, evidencia clínica de dos lesiones y una banda oligoclonal de IgG en el líquido cefalorraquídeo. También puede utilizarse el criterio de McDonald para diagnosticar la EM (McDonald et ál. (2001) Recommended diagnostic criteria for Multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis, Ann Neurol 50:121-127); Polman, CH et al. (2005 Dic). Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria" Annals of Neurology 58 (6): 840-6; Polman, C.H. et al. (2011) Ann. Neurol. 69(2):292-302). El criterio de McDonald incluye el uso de evidencia por RMI de deterioro del SNC en el tiempo para diagnosticar EM en ausencia de múltiples ataques clínicos. Actualizaciones adicionales al criterio de McDonald (Polman et ál., Annals of Neurology 2011) permiten el diagnóstico de EM al momento del primer episodio desmielinizante del SNC basándose en el hallazgo de lesiones características preexistentes mediante RMI. El tratamiento eficaz de la esclerosis múltiple puede evaluarse de diferentes maneras. Se pueden utilizar los siguientes parámetros para medir la efectividad del tratamiento. Dos ejemplos de criterio incluyen: EDSS (escala expandida del estado de discapacidad por un neurólogo tratante) y la aparición de nuevas lesiones con o sin manifestaciones clínicas en análisis de RMI (resonancia magnética por imagen).

Las exacerbaciones se definen como la aparición de uno o más síntomas neurológicos que se puedan atribuir a EM y acompañados por una anomalía neurológica nueva adecuada al realizar un examen. Además, la exacerbación debe durar al menos 24 horas y debe estar precedida por estabilidad o mejora durante al menos 30 días, y no debería tener explicaciones alternativas (tales como infección, toxicidad por fármacos, trastornos psiquiátricos primarios). A grandes rasgos, los médicos realizan un examen neurológico estándar a los pacientes. Las exacerbaciones son leves, moderadas o graves, de acuerdo con los cambios en la escala de clasificación neurológica, por ejemplo, la escala de clasificación neurológica de Scripps (Sipe et ál. (1984) Neurology 34:1368); la EDSS; o mediante resultados informados por el paciente (por ejemplo, MSWS-12). Se determina una tasa de exacerbación anual y proporción de pacientes libres de exacerbación para monitorear la eficacia de los

tratamientos antiinflamatorios.

La terapia antiinflamatoria se puede considerar eficaz mediante el uso de una medición clínica si existe una diferencia estadísticamente significativa en la tasa o proporción de pacientes sin exacerbación o pacientes sin reincidencia entre el grupo tratado y el grupo con placebo para cualquiera de estas mediciones. Además, también se puede medir el tiempo hasta la primera exacerbación y la duración y gravedad de la exacerbación. Una medición de la eficacia como terapia a este respecto es una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo hasta la primera exacerbación o la duración o gravedad en el grupo tratado en comparación con el grupo de control. Un período sin exacerbación o sin reincidencia mayor que un año, 18 meses, 20 o 24 meses es particularmente considerable. Las mediciones clínicas incluyen la tasa de reincidencia en intervalos de uno y dos años, y un cambio en la EDSS, inclusive el tiempo para empeorar desde el valor de referencia de 1,0 unidades en la EDSS que persiste durante tres o seis meses. Una curva de Kaplan-Meire, un retraso en la evolución contrastante de la discapacidad muestra eficacia. Otros criterios incluyen un cambio en el área y volumen de imágenes T2 en RMI, y la cantidad y volumen de lesiones determinados mediante imágenes de potenciación de gadolinio.

La RMI también puede utilizarse para medir las lesiones inflamatorias activas medición de imagenología mejorada por DTPA y gadolinio (McDonald et ál., Ann. Neurol. 36:14, 1994) o la ubicación y extensión de las lesiones mediante el uso de técnicas potenciadas en T2. A grandes rasgos, se obtienen valores iniciales de RMI. Se utiliza el mismo plano de imagenología y la posición del paciente para cada estudio posterior. El posicionamiento y las secuencias de imagenología pueden elegirse para maximizar la detección de lesiones y facilitar el rastreo de lesiones. Puede utilizarse el mismo posicionamiento y secuencias de imagenología en estudios posteriores. La presencia, ubicación y extensión de las lesiones de EM pueden ser determinadas por radiólogos. Las áreas de lesión se pueden delinear y sumar pare por pare para un área de lesión total. Pueden realizarse tres análisis: evidencia de lesiones nuevas, tasa de aparición de lesiones activas y porcentaje de cambio en el área de lesión (Paty et ál., (1992) Neurology 43:665). La mejora debida a la terapia puede establecerse mediante una mejora estadísticamente significativa en un paciente individual en comparación con el valor de referencia o en un grupo tratado en comparación con un grupo con placebo.

Los efectos de las terapias de protección neuroaxonal y/o remielinización pueden evaluarse mediante el uso de una relación de transferencia por magnetización (MTR, por sus siglas en inglés), imagenología de tensor de difusión (DTI) y cambios en el volumen del cerebro, y espectroscopía por resonancia magnética (ERM). Cada una de las técnicas antemencionadas se describe en mayor detalle en la presente.

La relación de transferencia por magnetización (MTR) se basa en la aplicación de pulsos de frecuencia de radio fuera de resonancia y observar su efecto sobre las imágenes de RM, así como la medición de la intensidad de señal con y sin la aplicación de los pulsos. Se ha observado que la MTR detecta patología de la materia blanca microscópica en EM que no es detectable con RMI estándar (Siger-Zajdel M. et ál., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001 71:752–756).

La imagenología de tensor de difusión (DTI) es una técnica de imagenología de resonancia magnética que permite la medición de la difusión restringida de moléculas en tejido para producir imágenes del tracto neuronal. Esto permite, por ejemplo, visualizar las neuronas y la materia blanca, que tiene una estructura interna fibrosa. Las moléculas se difunden más rápidamente en la dirección alineada con la estructura interna y más lentamente en dirección perpendicular a la dirección preferida. La DTI puede revelar anomalías en la estructura de fibra de materia blanca en EM.

La RMI puede utilizarse para medir cambios en el volumen del cerebro. La pérdida de volumen del cerebro se ha correlacionado con la evolución de la discapacidad y el deterioro cognitivo en EM, donde la pérdida de volumen de materia gris se correlaciona más estrechamente con las mediciones clínicas que la pérdida de volumen de materia blanca (De Stefano N. et ál., CNS Drugs, febrero de 2014; 28(2): 147-56).

En la espectroscopía por resonancia magnética (ERM), se determinan las concentraciones relativas de metabolitos objetivo. En el contexto de la EM, la ERM puede cuantificar los neurometabolitos específicos que representan eventos específicos relacionados con EM, tales como desmielinización, inflamación y disfunción axonal/neuronal.

Los ejemplos de síntomas asociados con la esclerosis múltiple, que pueden tratarse con los métodos descritos en la presente o controlarse mediante el uso de terapias de manejo de los síntomas, incluyen: neuritis óptica, disminución de la agudeza visual, diplopía, nistagmo, dismetría ocular, oftalmoplejía internuclear, fosfenos en movimiento y sonido, defecto pupilar aferente, paresia, monoparesia, paraparesia, hemiparesia, cuadriparesia, plejia, paraplejia, hemiplejia, tetraplejia, cuadriplejia, espasticidad, disartria, atrofia muscular, espasmos, calambres, hipotonía, clono, mioclono, mioquimia, síndrome de las piernas inquietas, pie caído, trastorno de los reflejos, parestesia, anestesia, neuralgia, dolor neuropático y neurogénico, signo de Lhermitte, disfunción propioceptiva, neuralgia trigeminal, ataxia, temblor de intención, dismetría, ataxia vestibular, vértigo, ataxia del habla, distonía, disdiadococinesia, micción frecuente, espasticidad de la vejiga, vejiga flácida, disinergia detrusor-esfínter, disfunción eréctil, anorgasmia, frigidez, estreñimiento, urgencia fecal, incontinencia fecal, depresión, trastorno cognitivo, demencia, ciclotimia, inestabilidad emocional, euforia, síndrome bipolar, ansiedad, afasia, disfasia, fatiga, síntoma de Uhthoff, reflujo gastroesofágico y trastornos del sueño.

Cada caso de EM presenta uno de varios patrones de presentación y evolución posterior. Más comúnmente, la EM se manifiesta primero como una serie de ataques seguidos por remisiones totales o parciales a medida que mejoran los síntomas, solo para volver más adelante luego de un período de estabilidad. Esto se denomina EM remitente-recurrente (EMRR). La EM primaria-progresiva (EMPP) se caracteriza por un deterioro clínico gradual sin remisiones marcadas, aunque puede haber estabilizaciones temporales o un alivio menor de los síntomas. La EM secundaria-progresiva (EMSP) comienza con un curso remitente-recurrente seguido por un curso progresivo posterior, independientemente de las recurrencias. La EMPP, EMSP y EMPR a veces se agrupan y se denominan EM progresiva crónica.

Unos pocos pacientes experimentan EM maligna, definida como un deterioro rápido e implacable, que produce una discapacidad significativa o incluso la muerte poco tiempo después de la aparición de la enfermedad. Este deterioro puede detenerse o desacelerarse al determinar la probabilidad de que el paciente responda a una terapia de forma temprana en el régimen terapéutico y cambiar al paciente a un agente que tenga la mayor probabilidad de provocar una respuesta.

Neuritis óptica

También se trata en la presente el descubrimiento de que un agente reparador (un anticuerpo anti-LINGO-1) es capaz de aumentar la remielinización de un nervio óptico en pacientes después de la aparición (por ejemplo, primer ataque) de neuritis óptica aguda (NOA), así como prevenir (por ejemplo, retrasar) la aparición de una nueva enfermedad en las vías visuales asociadas tanto con el ojo normal (no afectado) como con el ojo afectado. Además, mediante la utilización de métodos como VEP (por ejemplo, FF-VEP y mfVEP) para medir la función de la vía visual que incluye el nervio óptico (por ejemplo, medición de la latencia y amplitud del VEP) se detectó un efecto beneficioso del agente reparador sobre la remielinización. Tal como se describe en los ejemplos adjuntos, se observó un efecto protector del tratamiento con anticuerpo anti-LINGO-1 sobre la amplitud del mfVEP tanto en las vías visuales tanto del ojo afectado como del ojo contralateral durante 32 semanas, lo cual tuvo una significancia estadística elevada a las 32 semanas para la amplitud de mfVEP del ojo contralateral.

Además, los métodos para medir la latencia y amplitud del nervio óptico, tal como VEP (por ejemplo, FF-VEP y mfVEP, y, en particular, mfVEP) proporcionan una forma de diagnosticar pacientes con riesgo de desarrollar EM de forma más temprana que con el uso de métodos descritos anteriormente. Los métodos, tales como VEP, proporcionan una forma de diagnosticar/identificar pacientes con riesgo de desarrollar NOA, por ejemplo, en uno o ambos ojos, de forma más temprana que con el uso de métodos descritos anteriormente. Además, los métodos, tales como VEP, proporcionan una forma de identificar sujetos que tienen más probabilidad de responder de forma positiva (por ejemplo, tener una función neuronal mejorada) al agente reparador descrito en la presente, por ejemplo, anti-LINGO-1.

Por lo tanto, sin desear limitarse por la teoría, los métodos descritos en la presente proporcionan una intervención temprana para tratar y/o prevenir NOA, así como EM, por ejemplo, al preservar la mielinización o provocar la remielinización de áreas dañadas en etapas más tempranas de la enfermedad.

Por consiguiente, en otros aspectos, los métodos descritos en la presente tratan y/o previenen NOA y/o EM en un sujeto antes del daño neuronal (por ejemplo, axonal), por ejemplo, daño al nervio óptico del sujeto. En modalidades, los métodos descritos en la presente tratan y/o previenen NOA y/o EM en un sujeto antes del daño neuronal (por ejemplo, axonal) y después de la desmielinización de uno o más nervios (por ejemplo, un nervio óptico) del sujeto. En aun otras modalidades, los métodos descritos en la presente previenen NOA y/o EM en un sujeto antes del daño neuronal (por ejemplo, axonal) y antes de la desmielinización de uno o más nervios (por ejemplo, un nervio óptico) del sujeto, por ejemplo, el sujeto tiene un ojo afectado por NOA (con desmielinización del nervio óptico) y un ojo contralateral normal que es asintomático (sin desmielinización del nervio óptico).

En modalidades, se describe un método para tratar o prevenir una afección o trastorno inflamatorio del nervio óptico, por ejemplo, neuritis óptica (por ejemplo, NOA) en un sujeto (por ejemplo, un sujeto que necesita el tratamiento). El método incluye administrarle al sujeto un agente reparador (por ejemplo, un antagonista de LINGO-1) como monoterapia o en combinación con un segundo agente (por ejemplo, un agente inmunomodulador tal como se describe en la presente) en una cantidad suficiente para reducir una o más manifestaciones asociadas con la afección o trastorno del nervio óptico, mediante lo cual se trata o previene la afección o trastorno del nervio óptico.

En determinadas modalidades, dicho tratamiento incluye: reducir uno o más síntomas asociados con la afección o trastorno del nervio óptico; reducir, retrasar o prevenir una reaparición o empeoramiento de la afección o trastorno del nervio óptico; y/o inhibir o retrasar el desarrollo de una nueva lesión en el sujeto. En otras modalidades, dicha prevención incluye retrasar o mejorar uno o más síntomas o la gravedad de la afección o trastorno del nervio óptico. En una modalidad, uno o más síntomas asociados con el trastorno o en una modalidad del nervio óptico (por ejemplo, neuritis óptica aguda) incluye uno, dos, tres, cuatro, cinco o más de pérdida visual, retraso de la latencia de VEP (por ejemplo, tiempo para que una señal se desplace desde la retina hasta la corteza visual), edema, inflamación, daño o desmielinización de la vaina de mielina que recubre el nervio óptico y los axones, pérdida de la capa de fibra retiniana o pérdida de la capa de células ganglionares de la retina. En modalidades, uno o más síntomas asociados con la afección o trastorno del nervio óptico incluye una, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o más (todas) de pérdida visual, edema, inflamación, daño o desmielinización de la vaina de mielina que cubre el nervio óptico y los axones, pérdida de la capa de fibra retiniana, pérdida de la capa de células ganglionares de la retina, defectos

en el campo visual, disminución de la visión de colores, dolor ocular, disminución de la agudeza visual (por ejemplo, según se mide mediante agudeza visual de letras de bajo contraste o agudeza visual de alto contraste), síntomas de Uhthoff, disco óptico inflamado o defecto papilar aferente relativo.

En una modalidad, se administra el antagonista de LINGO-1 en uno, dos o todos los momentos que siguen a continuación:

(i) antes de la aparición o reincidencia de uno o más síntomas de la enfermedad desmielinizante del SNC;

(ii) dentro de los 7 días después de la aparición o reincidencia de uno o más síntomas de la enfermedad desmielinizante del SNC (por ejemplo, para mejorar la neuroprotección); o

(iii) dentro de los 30 días después de la aparición o reincidencia de uno o más síntomas de la enfermedad desmielinizante del SNC (por ejemplo, para mejorar la remielinización).

En una modalidad, la administración del antagonista de LINGO-1 comprende además un segundo agente, por ejemplo, un segundo agente tal como se describe en la presente (por ejemplo, una molécula de IFN-β1) para administrarse en combinación con el antagonista de LINGO-1.

En una modalidad, la administración de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 es aguda, por ejemplo, se administra menos de 2 semanas después de una lesión aguda por EM (por ejemplo, cualquier lesión en la EM, una reincidencia o NOA). En una modalidad, la administración aguda es menos de 2 semanas o 1 semana después de la lesión aguda por EM (por ejemplo, menos de 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1 día u horas después de la lesión aguda de EM). En una modalidad, la administración es crónica, por ejemplo, se administra de forma profiláctica y/o la administración continúa durante un período prolongado de tiempo, por ejemplo, la administración continúa hasta que los efectos beneficiosos del tratamiento (por ejemplo, según se detectan mediante remielinización o reducción del daño neuronal) se reduzcan o no sean detectables.

En determinadas modalidades, el tratamiento o prevención da como resultado una recuperación del retraso de latencia de VEP En una modalidad, la recuperación de la latencia del potencial evocado visual (VEP), por ejemplo, VEP de campo completo (FF-VEP) o VEP multifocal (mfVEP), es parcial o completa (por ejemplo, al menos 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o 100 % de la latencia de VEP del control normal de referencia o del ojo contralateral no afectado).

En modalidades, uno o más de los siguientes elementos indica el nivel mínimo de daño al nervio óptico en el ojo:

(i) una amplitud de mfVEP de no más de 40 nanovoltios por debajo de un valor de referencia, por ejemplo, una amplitud de control,

(ii) una amplitud de VEP de no más de 20 % por debajo de un valor de referencia, por ejemplo, una amplitud de control,

o

(iii) una amplitud de mfVEP de 180 nanovoltios o mayor.

En modalidades, la amplitud de control es la amplitud de VEP promedio, por ejemplo, amplitud de FF-VEP y/o amplitud de mfVEP, de un ojo normal, por ejemplo, un ojo de un sujeto que no tiene un trastorno del nervio óptico, por ejemplo, NOA.

En modalidades, la etapa de medir la conductancia del nervio óptico comprende una medición de la latencia de VEP, por ejemplo, latencia de FF-VEP o latencia de mfVEP.

En modalidades, uno o más de los siguientes elementos indican un retraso de la conductancia del nervio óptico en un ojo:

(i) una latencia de VEP que sea al menos 3 milisegundos mayor que un valor de referencia, por ejemplo, una latencia de control,

(ii) una latencia de VEP que sea al menos 3 % mayor que un valor de referencia, por ejemplo, una latencia de control, o

(iii) una latencia de FF-VEP de 110 milisegundos o mayor.

(iv) una latencia de mf-VEP de 155 milisegundos o mayor.

En modalidades, la latencia de control es la latencia de VEP promedio, por ejemplo, latencia de FF-VEP o latencia de mfVEP, de un ojo normal, por ejemplo, un ojo de un sujeto que no tiene una afección inflamatoria del nervio óptico, por ejemplo, NOA.

En determinadas modalidades, el tratamiento o prevención retrasa uno o más síntomas del trastorno o afección del nervio óptico, por ejemplo, neuritis óptica aguda, por al menos un día, una semana, un mes, 3 meses, 6 meses, un año o más.

En una modalidad, el tratamiento o prevención se inicia antes de la aparición o reaparición de uno o más síntomas del trastorno o afección del nervio, por ejemplo, neuritis óptica aguda. En una modalidad, el estado de un sujeto con NOA se mide mediante la determinación de la amplitud y latencia del potencial evocado visual.

En modalidades, en algunas modalidades, se proporcionan en la presente métodos que comprenden la administración crónica y/o profiláctica del agente reparador como monoterapia o como una terapia de combinación puede preservar la función neuronal y/o el tejido neuronal, y/o prevenir (por ejemplo, retrasar) la discapacidad en un sujeto, por ejemplo, un sujeto que padece EM o NOA, tal como se describe en la presente. En determinadas modalidades, la administración crónica o profiláctica del agente reparador puede evitar la aparición o retrasar la forma progresiva de la enfermedad, por ejemplo, NOA o EM, por ejemplo, al reducir la degeneración axonal/neuronal y/o la desmielinización.

En una modalidad, el agente reparador, solo o en combinación, reduce uno o más síntomas de una afección inflamatoria del nervio óptico (por ejemplo, neuritis óptica, por ejemplo, neuritis óptica aguda

(NOA)). NOA es una enfermedad inflamatoria del nervio óptico que se produce a menudo en la esclerosis múltiple. La NOA está causada por una lesión inflamatoria del nervio óptico y presenta pérdida visual debida a edema, inflamación y daño de la vaina de mielina que recubre el nervio óptico y los axones. No hay pérdida significativa de la capa de fibra del nervio retiniano y la capa de células ganglionares como resultado de NOA. El tratamiento actual de NOA se limita al tratamiento intravenoso con corticosteroides de dosis elevada, que aceleran la resolución del edema, pero no promueven la remielinización del sistema nervioso central (SNC) ni proporcionan protección neuroaxonal de la desmielinización inflamatoria del SNC. Por lo tanto, los agentes reparadores descritos en la presente pueden utilizarse solos o en combinación para tratar dicha inflamación del nervio óptico.

En algunas modalidades, el sujeto no tiene un síntoma asociado con NOA en uno o ambos ojos. En una modalidad, al sujeto no se le diagnosticó el trastorno o afección del nervio óptico, por ejemplo, neuritis óptica aguda, en uno o ambos ojos (por ejemplo, tiene ojos normales).

En una modalidad, al sujeto se le diagnosticó el trastorno o afección del nervio óptico, por ejemplo, neuritis óptica aguda, en uno o ambos ojos, mencionado en la presente como los “ojos enfermos”. En una modalidad, el sujeto tiene un ojo enfermo y no presenta síntomas detectables en el otro ojo (mencionado en la presente como el “ojo contralateral” u “ojo normal”). En una modalidad, al sujeto se le diagnosticó el trastorno del nervio óptico, por ejemplo, NOA, en uno o ambos ojos, pero no presenta un síntoma de EM. En determinadas modalidades, el sujeto puede ser tratad con un agente reparador (por ejemplo, un antagonista de LINGO-1), como monoterapia o en combinación, para prevenir o retrasar la aparición de la afección o trastorno del nervio en el ojo normal. Sin pretender limitarse por la teoría, el tratamiento de un ojo contralateral normal después del diagnóstico de neuritis óptica aguda en el primer ojo puede prevenir uno o más síntomas de la neuritis en el ojo contralateral normal o en otras partes en el cerebro. En determinadas modalidades, el tratamiento o prevención retrasa uno o más síntomas del trastorno o afección del nervio óptico, por ejemplo, neuritis óptica aguda, y/o EM por al menos un día, una semana, un mes, un año o más.

Por lo tanto, en una modalidad, la administración de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 al sujeto trata el ojo enfermo. En modalidades relacionadas, la administración de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 retrasa o previene la aparición de EM o el trastorno del nervio óptico, por ejemplo, NOA, en el ojo contralateral normal o en otra parte del SNC.

En otra modalidad, al sujeto se le diagnosticó el trastorno o afección del nervio óptico, por ejemplo, neuritis óptica aguda, en uno o ambos ojos, pero no presenta otros síntomas de EM (por ejemplo, es un sujeto al que no se le diagnosticó EM o un sujeto que tiene EM, pero no sufrió una reincidencia o no presenta evolución). En una modalidad, el tratamiento de dicho sujeto con el trastorno o afección del

nervio óptico, por ejemplo, neuritis óptica nerviosa, retrasa o previene la aparición o reaparición de un síntoma de EM. En determinadas modalidades, el tratamiento o prevención retrasa uno o más síntomas de EM por al menos un día, una semana, un mes, un año o más.

En otra modalidad, al sujeto se le diagnosticó oftalmoplejía internuclear (INO) y puede o no mostrar otros síntomas de EM, por ejemplo, es un sujeto al que no se le diagnosticó EM o un sujeto que tiene EM, pero no sufrió una reincidencia o no presenta evolución). En una modalidad, el sujeto fue diagnosticado con INO mediante evaluación del índice de desconjugación versional (VDI). En una modalidad, el tratamiento de un sujeto con INO con una molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 demora o evita el origen o recurrencia de un síntoma de EM, por ejemplo, INO. En algunas modalidades, el tratamiento, por ejemplo, mejora, de los síntomas de la INO de un sujeto se caracterizan por un cambio, por ejemplo, una disminución, en la VDI.

Terapia de combinación

La invención describe una administración combinada de un agente inmunomodulador, por ejemplo, un agente IFN-β, por ejemplo, Avonex®; y un agente reparador, por ejemplo, un anticuerpo anti-LINGO-1, para el tratamiento de un trastorno desmielinizante, por ejemplo, EM.

Los agentes, por ejemplo, composiciones farmacéuticas que incluyen los agentes, pueden administrarse al mismo tiempo, antes o después que uno o más agentes terapéuticos o terapias adicionales. En general, cada agente se puede administrar a una dosis y/o según un cronograma determinado para dicho agente. Se apreciará además que el agente terapéutico adicional utilizado en esta combinación puede administrarse en conjunto en una única composición o administrarse por separado en composiciones diferentes. La combinación particular a emplear en un régimen tomará en cuenta la compatibilidad de la composición farmacéutica con el agente terapéuticamente activo adicional y/o el efecto terapéutico que se desea lograr. En general, se espera que los agentes terapéuticos adicionales utilizados en combinación se utilicen a niveles que no superen los niveles a los cuales estos se utilizan individualmente. En algunas modalidades, los niveles utilizados en combinación serán inferiores a los utilizados individualmente.

El tratamiento de un sujeto con una enfermedad con un agente reparador puede combinarse con uno o más agentes inmunomoduladores. Se describen en la presente los ejemplos de agentes inmunomoduladores y estos incluyen, de modo no taxativo, una molécula de IFN-β1; un polímero de ácido glutámico, lisina, alanina y tirosina, por ejemplo, glatiramer; un anticuerpo o fragmento de este contra integrina alfa-4, por ejemplo, natalizumab; una molécula de antracenediona, por ejemplo, mitoxantrona; un fingolimod, por ejemplo, FTY720 u otros moduladores de S1P1, tales como BAF312 u ozanimod; un dimetilfumarato, por ejemplo, un dimetilfumarato oral; un anticuerpo de la subunidad alfa del receptor de IL-2 de linfocitos T (CD25), por ejemplo, daclizumab; un anticuerpo contra CD52, por

ejemplo, alemtuzumab; un inhibidor de una dihidroorotato deshidrogenasa, por ejemplo, teriflunomida; un corticosteroide; y un anticuerpo contra CD20, por ejemplo, ocrelizumab.

En una modalidad, se administra una combinación de Avonex® y terapia de anticuerpo anti-LINGO-1. Las dosis de tratamiento de anticuerpo anti-LINGO-1 pueden incluir: Las infusiones de IV de: una cantidad que varía de alrededor de 0,3, 1, 3, 10, 30, 60, 100 o 150 mg/kg; o una dosis fija de 20 mg, 70 mg, 200 mg, 700 mg, 750 mg, 2000 mg, 4000 mg, 7000 mg o 1050 mg; de forma simultánea con inyecciones IM de Avonex® una vez a la semana. En determinadas modalidades, un anticuerpo anti-LINGO-1 puede administrarse una vez cada alrededor de 4 semanas (más o menos alrededor de 5 días) mediante infusión intravenosa (IV) además de inyecciones intramusculares (IM) semanales de Avonex®.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra a alrededor de 100 mg/kg o 7000 mg mediante infusión IV o inyección SC, por ejemplo, como una dosis única.

En otra modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra como una dosis de 30 mg/kg, o 2000 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 3 dosis.

En otra modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra como una dosis de 10 mg/kg, 700 mg o 750 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 8 dosis.

En otra modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra como una dosis de 3 mg/kg, o 200 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 18 dosis.

En aun otra modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra como una dosis de 3-5 mg/kg, o 200-350 mg, por ejemplo, administrada de forma subcutánea, cada cuatro semanas, hasta un total de 18 dosis.

En aun otra modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra como una dosis de 10 mg/kg, por ejemplo, de forma intravenosa, cada 12 semanas, hasta un total de 8 dosis.

En otra modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra como una dosis de 30 mg/kg, por ejemplo, de forma intravenosa, cada 24 semanas, hasta un total de 4 dosis.

En otras modalidades, se seleccionó una infusión IV de 3 mg/kg o 200 mg, una vez cada 4 semanas de un anticuerpo anti-LINGO-1. Se espera que este régimen produzca una concentración en suero promedio similar a EC50 de suero de rata en el modelo de lisolecitina en médula espinal (ajustado para una penetración del SNC de -0,1 %). También pueden administrarse regímenes de dosificación adicionales, 10 mg/kg o 700 mg y 30 mg/kg o 2000 mg. Se espera que estos 2 regímenes de dosificación produzcan concentraciones en suero promedio de aproximadamente 1,2 y 3,7 veces

mayores que EC90 de suero de rata (ajustado para una penetración en el cerebro de ~-0,1%), respectivamente.

En determinadas modalidades, el agente inmunomodulador es una molécula de IFN-β1 y se administra por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular. Por ejemplo, la molécula de IFN-β1 puede administrarse mediante una o más de las siguientes dosis:

(i) 20-45 microgramos (por ejemplo, 30 microgramos), por ejemplo, una vez a la semana por medio de inyección intramuscular;

(ii) 20-30 microgramos (por ejemplo, 22 microgramos), por ejemplo, tres veces a la semana, o 40-50 microgramos (por ejemplo, 44 microgramos), por ejemplo, tres veces a la semana, por medio de inyección subcutánea; o

(iii) en una cantidad de entre 10 y 50 µg por vía intramuscular, por ejemplo, tres veces a la semana, o cada cinco a diez días, por ejemplo, una vez a la semana.

De forma alternativa, la molécula de IFNb es IFN-β1 pegilada y se administra en 50 µg a 200 µg, por ejemplo, 50 µg a 60 µg (por ejemplo, 63 µg), 90 µg a 100 µg (por ejemplo, 94 µg) o 120 µg a 130 µg (por ejemplo, 125 µg) una semana por medio de forma subcutánea.

En una modalidad, AVONEX® se administra en dosis de 30 microgramos, una vez por semana, por medio de inyección intramuscular. Luego de la titulación cuando corresponda, Avonex® puede administrarse mediante inyección IM siguiendo los cronogramas de administración y dosificación conocidos en la técnica.

En una modalidad, el agente de IFN-β, por ejemplo, Avonex®, se administra mediante un dispositivo de inyección, por ejemplo, una pluma o dispositivo de autoinyección.

En una modalidad, la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se suministra como un producto farmacológico líquido que contiene 50 mg/mL de opicinumab (BIIB033) (también mencionada en la presente como una molécula de anticuerpo que posee una VH que incluye la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 275 y una VL que incluye la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 276), citrato de sodio 10 mM, clorhidrato de L-arginina 160 mM (pH 6,5) y polisorbato 80 al 0,03 % (peso por volumen). La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 puede administrarse mediante infusión IV luego de dilución salina.

En una modalidad, el agente inmunomodulador es Avonex®, que se formula como un líquido transparente estéril para inyección IM. Cada 0,5 mL de Avonex en una jeringa de vidrio precargada contiene 30 mcg de interferón β-1a. Otros ingredientes incluyen trihidrato de acetato de sodio, ácido acético glacial, clorhidrato de arginina y polisorbato 20 en agua para inyección a un pH de aproximadamente 4,8. El agente inmunomodulador, por ejemplo, Avonex®, puede administrarse a través de cualquier medio adecuado, por ejemplo, una pluma u otro dispositivo.

Manejo de síntomas

El tratamiento de un sujeto con una terapia de combinación descrita en la presente puede combinarse con una o más de las siguientes terapias utilizadas a menudo en el manejo de los síntomas de sujetos que padecen EM: Tegretol® (carbamazepina), Epitol® (carbamazepina), Atretol® (carbamazepina), Carbatrol® (carbamazepina), Neurontin® (gabapentina), Topamax® (topiramato), Zonegran® (zonisamida), Dilantin® (fenitoina), Norpramin® (desipramina), Elavil® (amitriptylina), Tofranil® (imipramina), Imavate® (imipramina), Janimine® (imipramina), Sinequan® (doxepine), Adapin® (doxepina), Triadapin® (doxepina), Zonalon® (doxepina), Vivactil® (protriptilina), Marinol® (cannabinoides sintéticos), Trental® (pentoxifillina), Neurofen® (ibuprofeno), aspirina, acetaminofeno, Atarax® (hidroxizina), Prozac® (fluoxetina), Zoloft® (sertralina), Lustral® (sertralina), Effexor XR® (venlafaxina), Celexa® (citalopram), Paxil®, Seroxat®, Desyrel® (trazodona), Trialodine® (trazodona), Pamelor® (nortriptilina), Aventyl® (imipramina), Prothiaden® (dotiepina), Gamanil® (lofepramina), Parnate® (tranilcipromina), Manerix® (moclobemida), Aurorix® (moclobemida), Wellbutrin SR® (bupropion), Amfebutamone® (bupropion), Serzone® (nefazodona), Remeron® (mirtazapina), Ambien® (zolpidem), Xanax® (alprazolam), Restoril® (temazepam), Valium® (diazepam), BuSpar® (buspirona), Symmetrel® (amantadina), Cylert® (pemolina), Provigil® (modafinilo), Ditropan XL® (oxybutinina), DDAVP® (desmopresina, vasopresina), Detrol® (tolterodina), Urecholine® (betano), Dibenzyline® (fenoxibenzamina), Hytrin® (terazosina), Pro-Banthine® (propantelina), Urispas® (hiosciamina), Cystopas® (hiosciamina), Lioresal® (baclofen), Hiprex® (metenamina), Mandelamine® (meteneamina), Macrodantin® (nitrofurantoina), Pyridium® (fenazopiridina), Cipro® (ciprofloxacina), Dulcolax® (bisacodilo), Bisacolax® (bisacodilo), Sani-Supp® (glicerina), Metamucil® (psyllium muciloide hidrofílico), Fleet Enema® (fosfato de sodio), Colace® (docusato), Therevac Plus®, Klonopin® (clonazepam), Rivotril® (clonazepam), Dantrium® (dantrolen sodio), Catapres® (clonidina), Botox® (toxina de botulinum), Neurobloc® (toxina de botulinum), Zanaflex® (tizanidina), Sirdalud® (tizanidina), Mysoline® (primidona), Diamox® (acetozolamida), Sinemet® (levodopa, carbidopa), Laniazid® (isoniazid), Nydrazid® (isoniazid), Antivert® (meclizina), Bonamine® (meclizina), Dramamine® (dimenhidrinata), Compazine® (proclorperazina), Transderm® (scopolamina), Benadryl® (difenhidramina), Antegren® (natalizumab), Campath-1H® (alemtuzumab), Fampridine® (4-aminopiridina), Gammagard® (inmunoglobulina IV), Gammar-IV® (immunoglobulina IV), Gamimune N® (imunoglobulina IV), Iveegam® (inmunoglobulina IV), Panglobulin® (inmunoglobulina IV), Sandoglobulin® (inmunoglobulina IV), Venoblogulin® (inmunoglobulina IV), pregabalina, ziconotida, Baclofen y AnergiX-MS®.

Evaluaciones/ensayos clínicos para la evaluación de la terapia combinada de anticuerpos anti-LINGO-1 y Avonex®

Los criterios de valoración de eficacia de la terapia en cualquier sujeto pueden evaluarse mediante el uso de pruebas y evaluaciones conocidas en la técnica. Por ejemplo, para un paciente con EMRR, el sujeto puede evaluarse al adquirir el estado del sujeto mediante el uso de EDSS. En otras modalidades en las que el sujeto padece una forma progresiva de EM, por ejemplo, EMSP o EMPP, puede evaluarse al sujeto al obtener una medición de la función de las extremidades superiores y/o inferiores, y/o una medición de la función ambulatoria, por ejemplo, función ambulatoria de distancia corta, además de adquirir el estado del sujeto mediante el uso de EDSS. En determinadas modalidades, puede llevarse a cabo una evaluación de la función ambulatoria en las extremidades inferiores (por ejemplo, una caminata cronometrada de 25 pies (T25FW)) y/o una evaluación de la función ambulatoria en las extremidades superiores (por ejemplo, prueba de varillas en 9 orificios (9HPT)).

Otros ejemplos de criterios de valoración adicionales que pueden evaluarse incluyen uno o más de los que figuran a continuación.

Criterios de valoración de eficacia

Ejemplos de criterios de valoración primarios

Puede evaluarse a los sujetos para detectar una mejora confirmada de la función neurofísica y/o cognitiva durante el tratamiento, tal como se mide mediante un criterio de valoración compuesto que comprende la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS), caminata cronometrada de 25 pies (T25FW), prueba de varillas en 9 orificios (9HPT) y prueba de adición auditiva serial estimulada (3 segundos) (PASAT). La mejora de la función neurofísica y/o cognitiva puede definirse como al menos 1 de los siguientes:

a) una disminución de ≥ 1,0 punto de la EDSS desde un puntaje de referencia de ≤ 6,0 (disminución mantenida durante 3 meses o más);

b) una mejora ≥ 15 % desde un valor de referencia de T25FW (mejora mantenida durante 3 meses o más);

c) una mejora ≥ 15 % desde un valor de referencia de 9HPT (mejora mantenida durante 3 meses o más);

y

d) una mejora 10 % (por ejemplo, 10 %, 12 %, 20 %, 30 %) a partir de un valor de referencia de PASAT (mejora mantenida durante 3 meses o más). De manera alternativa, la mejora puede detectarse mediante el uso de la prueba de modalidades de símbolos y dígitos (SDMT).

En una modalidad, un ejemplo de valor de referencia para medir el estado de un paciente con NOA es la medición de la recuperación o latencia de VEP (por ejemplo, el tiempo de desplazamiento de una señal desde la retina hasta la corteza visual). La latencia es una medición de qué tan bien pueden

conducir las neuronas; por ejemplo, su tiempo de conducción. Las neuronas que poseen mielina intacta pueden tener una mejor conducción (transmiten una señal más rápido) que las neuronas que perdieron mielina o con mielina dañada. La amplitud según se mide mediante VEP es una medición de la cantidad de neuronas funcionales (por ejemplo, que contienen axones capaces de transmitir información) y la cantidad de neuronas inactivas (por ejemplo, muertas/dañadas), donde una amplitud mayor indica una cantidad mayor de neuronas que funcionan normalmente. Dicha medición puede realizarse mediante el uso de métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante el uso de potencial evocado visual de campo completo (FF-VEP). El potencial evocado visual (VEP) puede medirse mediante métodos conocidos en la técnica, que incluyen el método tradicional (denominado VEP de campo completo) o con un VEP multifocal (mfVEP) que mide una muestra mayor de vía visual y con mejor precisión.

Estos métodos pueden aplicarse para aumentar la sensibilidad de la detección. Por ejemplo, el ojo contralateral en NOA puede mostrar cambios de amplitud (en nanovoltios) con el mfVEP como el FF-VEP que mide los cambios de amplitud en microvoltios puede no ser lo suficientemente sensible FF-VEP mide la latencia y amplitud del campo visual central, por ejemplo, la suma de las latencias o amplitudes de la vía visual que representa alrededor de 5 grados de la visión central (visión macular). Las mediciones de mfVEP miden la latencia y la amplitud de hasta 56 segmentos que cubren hasta 60 grados del campo visual para cada ojo individual. (Hood et ál. Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 104(2006):71-77). El mfVEP permite el mapeo de segmentos individuales de la vía visual, que pueden poseer distintas amplitudes y latencias dependiendo del grado de lesión y reparación.

En modalidades, una mejora del retraso de la latencia (por ejemplo, reducción del retraso de latencia de FF-VEP y/o mfVEP en milisegundos) es un indicio de remielinización de lesiones a lo largo de la vía visual, que incluye los nervios ópticos, radiaciones ópticas o corteza visual. En modalidades, una amplitud conservada (por ejemplo, amplitud de FF-VEP o mfVEP conservada) es un indicio de reparación y/o protección neuroaxonal a lo largo de la vía visual en cualquier lugar entre las neuronas de células ganglionares en la retina y las neuronas corticales visuales cerebrales.

Ejemplos de criterios de valoración secundarios

Los sujetos pueden evaluarse para detectar un empeoramiento confirmado de la función neurofísica y/o cognitiva y/o tratamiento de discapacidad según se mide mediante un criterio de valoración compuesto de EDSS, T25FW, 9HPT y PASAT. La evolución de la discapacidad o empeoramiento de la función neurofísica y/o cognitiva se define como al menos 1 de los siguientes:

a) un aumento ≥ 1,0 punto de EDSS a partir de un puntaje de referencia de ≤ 5,5 o un aumento de ≥ 0,5 puntos desde un puntaje de referencia igual a 6,0 (aumento mantenido durante 3 meses o más);

b) un empeoramiento ≥ 15 % desde un valor de referencia de T25FW (empeoramiento mantenido

durante 3 meses o más);

c) un empeoramiento ≥ 15 % desde un valor de referencia de 9HPT (empeoramiento mantenido durante 3 meses o más); y

d) un empeoramiento ≥ 10 % (por ejemplo, 10 %, 12 %, 20 %, 30 %) a partir de un valor de referencia de PASAT (empeoramiento mantenida durante 3 meses o más). De manera alternativa, el empeoramiento desde el valor de referencia puede medirse mediante SDMT.

En una modalidad, los ejemplos de criterios de valoración secundarios para medir el estado del paciente con NOA incluyen medir el cambio del espesor de las capas retinianas (neuronas celulares ganglionares retinianas y segmento axonal no mielinizado) y/o medir la función y estructura retiniana. La estructura retiniana puede medirse a través de métodos conocidos, por ejemplo, tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT, por sus siglas en inglés), mientras que la función visual clínica puede medirse a través de la agudeza visual, por ejemplo, agudeza visual de letras de bajo contraste (1,25 % y 2,5 %), y/o agudeza visual de alto contraste.

Los ejemplos de técnicas descritos en la presente para el análisis de criterios de valoración primarios y secundarios de biomarcadores de eficacia pueden describirse además de la siguiente manera:

Recuperación de latencia según se mide a través de potencial evocado visual de campo completo (FF-VEP) o potencial evocado visual multifocal (mfVEP) que miden si los axones remanentes (vivos) pueden repararse a través de remielinización después de NOA.

En modalidades, la amplitud de FF-VEP y/o mfVEP es una medición distinta, pero de igual importancia, del daño de la vía visual de cada ojo. En modalidades, una amplitud de al menos 40 nanovoltios (por ejemplo, al menos 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 nanovoltios o más) menor que una amplitud de control en mfVEP indica la presencia de daño en la vía visual de cada uno de los dos ojos del sujeto. En modalidades, una amplitud de al menos 20 % (por ejemplo, al menos 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 % o más) menor que una amplitud de control indica la presencia de daño del nervio óptico en uno o ambos ojos del sujeto. En modalidades, una amplitud de mfVEP de alrededor de 180 nanovoltios o menor (por ejemplo, alrededor de 180, 170, 160, 150, 140, 130, 120, 110, 100, 90 nanovoltios o menor) indica la presencia de daño del nervio óptico en uno o ambos ojos del sujeto. En modalidades, una amplitud de control es la amplitud de VEP promedio (por ejemplo, FF-VEP en microvoltios o amplitud de mfVEP en microvoltios) de un ojo normal, por ejemplo, un ojo de un sujeto que no posee uno o más síntomas de una afección o trastorno del nervio óptico (por ejemplo, neuritis óptica aguda); o el ojo contralateral del sujeto en el que este no presenta uno o más síntomas de una afección o trastorno del nervio óptico (por ejemplo, neuritis óptica aguda), pero la vía visual puede verse afectada con el tiempo como resultado del desarrollo de una nueva lesión en cualquier parte de la vía. En modalidades, una amplitud de control es la amplitud de VEP inicial (por ejemplo,

amplitud de FF-VEP o mfVEP) del ojo contralateral normal.

En modalidades, la latencia de FF-VEP y/o mfVEP es una medición de la conductancia del nervio óptico. En modalidades, una latencia al menos 3 milisegundos mayor (por ejemplo, al menos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más milisegundos mayor) que una latencia de control indica un retraso de la conductancia del nervio óptico de uno o ambos ojos del sujeto. En modalidades, una latencia al menos 3 % (por ejemplo, al menos 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 12 %, 15 %, 20 %, 30 %, 40 %, 60 %, 80 % o más) mayor que una latencia de control indica un retraso de la conductancia del nervio óptico en uno o ambos ojos del sujeto. En modalidades, una latencia de FF-VEP de al menos alrededor de 110 milisegundos (por ejemplo, al menos 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180 milisegundos o más) indica un retraso de la conductancia del nervio óptico de uno o ambos ojos del sujeto. En modalidades, una latencia de mfVEP puede ser de al menos alrededor de 155 mseg (por ejemplo, al menos alrededor de 155, 165, 175, 185 milisegundos o más). En modalidades, una latencia de control es la latencia de VEP promedio (por ejemplo, latencia de FF-VEP o mfVEP) de un ojo normal, por ejemplo, un ojo de un sujeto que no posee uno o más síntomas de una afección o trastorno del nervio óptico (por ejemplo, neuritis óptica aguda); o el ojo contralateral del sujeto en el que este no presenta uno o más síntomas de una afección o trastorno del nervio óptico (por ejemplo, neuritis óptica aguda). En modalidades, una latencia de control es la latencia de VEP inicial (por ejemplo, latencia de FF-VEP o mfVEP) del ojo contralateral normal.

En modalidades, la recuperación de la latencia la indica una latencia de FF-VEP y/o mfVEP de un ojo afectado luego del tratamiento dentro de 15 % (por ejemplo, dentro de 15 %, 12 %, 10 %, 8 %, 6 %, 4 % o menor) de la latencia de FF-VEP y/o mfVEP de una latencia de control, por ejemplo, la latencia inicial del ojo contralateral normal de los ojos no afectados de adultos saludables de edad, sexo y circunferencia de la cabeza similares (datos normativos). En modalidades, la recuperación de la latencia la indica una latencia de FF-VEP y/o mfVEP de un ojo afectado luego del tratamiento que se encuentre dentro de 15 milisegundos (por ejemplo, dentro de 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3 o 2 milisegundos) de la latencia de FF-VEP y/o mfVEP de una latencia de control, por ejemplo, la latencia inicial del ojo contralateral normal. En modalidades, la recuperación de la latencia la indica una latencia de FF-VEP de un ojo afectado luego del tratamiento que sea de alrededor de 120 milisegundos o menor (por ejemplo, alrededor de 120, 110, 100, 90, 80 nanovoltios o menos). Sin limitarse a la teoría, se considera que la presencia de la recuperación de la latencia, por ejemplo, según se mide mediante FF-VEP y/o mfVEP, en uno o ambos ojos después del tratamiento, es un indicio de remielinización de los nervios ópticos.

La *Tomografía de coherencia óptica del dominio espectral (SD-OCT)* (criterio de valoración secundario) es distinta, y mide el espesor de la capa de fibra del nervio retiniano (RNFL, por sus siglas

en inglés – parte no mielinizada del nervio óptico dentro de la retina) y la capa de células ganglionares de la retina (RGCL, por sus siglas en inglés – cuerpo de las células neuronales para axones de nervios ópticos dentro de la retina). La reducción del espesor en RNFL y RGCL luego de NOA se consideran evidencia de pérdida (muerte) axonal y neuronal. En modalidades, una reducción de la pérdida del espesor de RNFL y/o RGCL, por ejemplo, una reducción menor que 12 % (por ejemplo, menor que 12 %, 11 %, 10 %, 9 %, 8 %, 6 %, 4 % o menor) del espesor en comparación con el espesor de RNFL y/o RGCL en un ojo normal (por ejemplo, ojo contralateral normal) es una evidencia de reparación y/o protección neuroaxonal.

En modalidades, la función visual se mide mediante la agudeza visual, por ejemplo, agudeza visual de letras de bajo contraste (por ejemplo, 1,25 o 2,5 %) (LCLA) o agudeza visual de alto contraste (por ejemplo, 100 %) (HCVA). ***La agudeza visual de letras de bajo contraste*** (criterio de valoración secundario) es una medición de la capacidad de un paciente de distinguir entre grados de bajo contraste (letras grises suaves sobre un fondo blanco). La agudeza visual de alto contraste es una medición de la capacidad de distinguir entre grados de alto contraste (letras negras sobre un fondo blanco). En modalidades, la agudeza visual se informa en cantidad de letras que puede leer correctamente un sujeto. En modalidades, un aumento de la agudeza visual (por ejemplo, de al menos 6 letras, por ejemplo, al menos 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 30, 40 o más letras), por ejemplo, LCLA y/o HCVA, es evidencia de una mejora o conservación de la función visual en un ojo afectado por NOA.

En modalidades, la calidad visual de vida es un criterio de valoración utilizado de acuerdo con los métodos descritos en la presente. En modalidades, la calidad visual de vida se mide tal como se describe en la presente, por ejemplo, en el Ejemplo 6. Por ejemplo, la calidad visual de vida se mide mediante una prueba de resultado informado de un paciente. Los ejemplos de pruebas de resultados informados de un paciente incluyen, de modo no taxativo, un cuestionario funcional visual NIH-NEI (NEI-VFQ) (ver, por ejemplo, Mangione et ál. Arch. Opthalmol. 116.11(1998): 1496-1504) y un suplemento neurooftálmico (NOS-10) (ver, por ejemplo, Raphael et ál. Am. J. Ophthalmol. 142.6(2006): 1026-35.e2). En modalidades, un aumento de al menos 4 puntos (por ejemplo, al menos 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más puntos) en una prueba de resultado informado de un paciente de la presente, por ejemplo, NEI-VFQ y/o NOS-10, es evidencia de una mejora de la calidad de vida relacionada con la visión.

Criterios de valoración de eficacia clínica adicionales

En determinadas modalidades, los sujetos pueden evaluarse mediante el uso de mediciones clínicas adicionales, que incluyen:

a) un cambio a partir del valor de referencia de la función cognitiva según se mide a través de un

criterio de valoración compuesto cognitivo de EM que comprende 2 pruebas de procesamiento de velocidad (la prueba PASAT y la prueba de modalidades de símbolos y dígitos [SDMT]) y 2 pruebas de memoria y aprendizaje (la prueba de recuerdo selectivo [SRT] para la memoria verbal y la prueba de memoria visoespacial breve revisada [BVMT-R] para la memoria visual);

b) gravedad de reincidencias clínicas, según lo determina la escala de clasificación neurológica de Scripps (SNRS) o examinación de EDSS; y/o

c) un empeoramiento ≥ 10 % (por ejemplo, ≥15 %, ≥20 %, ≥30 %) a partir de un valor de referencia de un tiempo de marcha de seis minutos (6MW) (empeoramiento mantenido durante 3 meses o más).

Ejemplos de criterios de valoración de eficacia de RMI

El análisis de una RMI del cerebro enfocado en las mediciones de reparación en el nivel focal y el nivel difuso con lesiones nuevas y preexistentes puede incluir uno o más de:

(i) Análisis de nuevas lesiones cerebrales:

a) porcentaje de volumen de lesiones por Gd con relación mayor y menor de transferencia por magnetización (MTR);

b) un cambio a partir de la aparición de la MTR promedio de lesiones por Gd nuevas con respecto a la materia blanca de apariencia normal (NAWM) donde la unidad de medida son lesiones por sujeto;

c) un cambio a partir de la aparición de la señal de MTR para vóxeles por barrido, cuya MTR disminuye por debajo del valor normal (nuevas lesiones en MTR) donde la unidad de medida es el sujeto;

d) un cambio a partir de la aparición de la difusividad radial de las lesiones por Gd nuevas donde la unidad de medida es el sujeto;

e) un cambio a partir de la aparición de la difusividad radial para vóxeles por barrido, cuya MTR disminuye por debajo del valor normal (nuevas lesiones en MTR) donde la unidad de medida es el sujeto; o

f) porcentaje de conversión de lesiones por Gd cerebrales nuevas en agujeros negros crónicos, donde los agujeros negros crónicos se definen como hipointensidad de T1 visible aún luego de al menos 6 meses desde la aparición.

(ii) Análisis de lesiones cerebrales preexistentes (lesiones que se encuentran presentes en el barrido inicial):

a. Cambio de MTR a partir del valor de referencia para volumen de T1 anómalo;

b. cambio de MTR a partir del valor de referencia para volumen T2 anómalo;

c. cambio de MTR a partir del valor de referencia para un volumen T2 anómalo no asociado con una hipointensidad de T1;

d. cambio de la imagenología de tensor de difusión (DTI) a partir del valor de referencia para un volumen de T1 anómalo;

e. cambio de DTI a partir del valor de referencia para volumen T2 anómalo; o

f. cambio de DTI a partir del valor de referencia para un volumen T2 anómalo no asociado con una hipointensidad de T1.

(iii) Análisis de parámetros de medición difusos de RMI cerebral:

a) porcentaje de cambio del volumen cerebral;

b) cambio a partir del valor de referencia del volumen cerebral cortical;

c) cambio a partir del valor de referencia del volumen talámico; o

d) cambio a partir del valor de referencia de la difusividad radial del cerebro completo.

e) un cambio a partir del valor de referencia de la MTR del cerebro completo.

Ejemplo de los criterios de valoración de eficacia de los resultados informados por el paciente (PRO, por sus siglas en inglés)

En determinadas modalidades, puede evaluarse a los sujetos mediante resultados informados por el paciente, que incluyen uno o más de:

a) Escala de caminata de esclerosis múltiple de 12 elementos (MSWS-12).

b) Cuestionario de 56 elementos ABILHAND.

c) Escala de impacto de esclerosis múltiple de 29 elementos (MSIS-29).

d) Cuestionario corto (36) de salud (SF-36).

e) MSNQ de informante y MSNQ de paciente

Análisis de criterio de valoración de eficacia

Métodos generales de análisis

Pueden presentarse estadísticas resumidas. Para los criterios de valoración continuos, las estadísticas resumidas pueden incluir, en términos generales: la cantidad de sujetos a los que se dosificó o asignó de forma aleatoria, o la cantidad de sujetos con datos, promedio, SD, mediana e intervalo. Para los criterios de valoración categóricos, las estadísticas resumidas pueden incluir, en términos generales: la cantidad de sujetos a los que se dosificó o asignó de forma aleatoria, la cantidad de sujetos con datos o el porcentaje de sujetos con datos en cada categoría.

Ejemplos de análisis de criterios de valoración primarios

Los ejemplos de criterios de valoración de eficacia primarios pueden incluir el porcentaje de sujetos con mejoras clínicas confirmadas en 1 o más de los componentes del criterio de valoración compuesto (EDSS, T25FW, 9HPT o PASAT). El porcentaje de mejoras confirmadas puede presentarse por grupo de tratamiento, y los datos pueden analizarse mediante un modelo de regresión logística. El tiempo hasta la mejora confirmada puede analizarse mediante el uso del modelo de riesgos proporcionales de Cox. Pueden incluirse como covariables los valores de EDSS, T25FW, 9HPT (manos dominantes y no dominantes), PASAT y factores de estratificación iniciales en el modelo de Cox y en el de regresión

logística. De llevarse a cabo 2 evaluaciones de EDSS iniciales, puede utilizarse para el análisis el puntaje más alto de EDSS. También puede explorarse la actividad de RMI como posible covariable.

Ejemplos de análisis de criterios de valoración secundarios

El criterio de valoración de eficacia secundario puede incluir el porcentaje de sujetos con empeoramientos clínicos confirmados en 1 o más de los componentes del criterio de valoración compuesto (EDSS, T25FW, 9HPT o PASAT). El porcentaje de empeoramientos confirmados puede presentarse por grupo de tratamiento, y los datos pueden analizarse mediante un modelo de regresión logística. El tiempo hasta el empeoramiento confirmado puede analizarse mediante el uso del modelo de riesgos proporcionales de Cox. Pueden incluirse como covariables los valores de EDSS, T25FW, 9HPT (manos dominantes y no dominantes), PASAT y factores de estratificación iniciales en el modelo de Cox y en el de regresión logística. De llevarse a cabo 2 evaluaciones de EDSS iniciales, puede utilizarse para el análisis el puntaje más alto de EDSS. También puede explorarse la actividad de RMI como posible covariable.

Análisis de criterios de valoración exploratorios

Los criterios de valoración exploratorios pueden incluir parámetros de medición clínicos, parámetros de medición de RMI y variables de PRO. Estos pueden resumirse al presentar estadísticas resumidas para variables continuas o distribuciones de frecuencia para variables categóricas. Los métodos estadísticos utilizados dependerán de la naturaleza de las variables. Las variables binarias pueden analizarse mediante el uso de un modelo de regresión logística; las variables continuas pueden analizarse mediante el uso del análisis del modelo de covarianza, con un ajuste para los factores de estratificación y valores iniciales correspondientes. Las variables de tiempo hasta el suceso pueden analizarse mediante el uso del modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, con un ajuste para los factores de estratificación y los valores iniciales correspondientes. Las variables de conteo pueden analizarse mediante un modelo de regresión binomial negativa o una prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

Evaluaciones ambulatorias

T25FW

El T25FW es una caminata cronometrada de 25 pies. El T25W es una medición de capacidad ambulatoria cuantitativa en una distancia corta que responde a la deterioración principalmente para sujetos con un nivel elevado de discapacidad, por ejemplo, etapas 6-6,5 de EDSS. Puede utilizarse como medición cuantitativa de la función de las extremidades inferiores. En líneas generales, se coloca al paciente en el extremo de una trayectoria de 25 pies marcada claramente, y se le indica que camine 25 pies lo más rápido posible, pero de forma segura. Esta tarea puede realizarse nuevamente al indicarle al paciente que camine nuevamente la misma distancia. Los pacientes pueden utilizar

dispositivos de asistencia para completar el T25W. Normalmente se utiliza un límite de tiempo de 3 minutos para completar la prueba. La prueba se interrumpe si el paciente no puede completar la prueba 2 del T25W luego de un período de descanso de 5 minutos, o si el paciente no puede completar una prueba en 3 minutos.

9HPT

El 9HPT es una prueba de varillas en 9 orificios. Es una medida cuantitativa que captura un aspecto clínicamente importante de la función de las extremidades superiores (por ejemplo, brazo y mano) que no se mide mediante la EDSS ni el T25FW. A diferencia de la EDSS y el T25FW, el 9HPT presenta respuestas en una amplia gama de EDSS. A grandes rasgos, se le solicita a un paciente que levante 9 varillas, una por vez, utilizando solo sus manos, y coloque las varillas en los orificios de un tablero para clavijas lo más rápido posible, hasta llenar todos los orificios. Luego, sin pausar, el paciente debe extraer las varillas, una por vez, y devolverlas al recipiente, lo más rápido posible. Se evalúa dos veces tanto la mano dominante como la mano no dominante (dos pruebas consecutivas de la mano dominante, seguidas inmediatamente por dos pruebas consecutivas de la mano no dominante). Normalmente se utiliza un límite de tiempo de 5 minutos para completar la prueba. Se interrumpe la prueba si el paciente no puede completar un pasada de la prueba de 9HPT en 5 minutos; si el paciente no puede completar una pasada con su mano dominante en 5 minutos, normalmente se le indica al paciente que realice la prueba con la mano no dominante.

6MW

La prueba de caminata de 6 minutos (6MW) se utiliza para evaluar la distancia de marcha. En términos generales, se le solicita al paciente que camine a la mayor velocidad posible sin asistencia física durante 6 minutos, y se mide la distancia. Pueden utilizarse dispositivos de asistencia, pero deberían mantenerse coherentes y documentarse de prueba a prueba. El paciente debe caminar de forma continua, de ser posible, pero el paciente puede disminuir la velocidad para detenerse o descansar durante la prueba.

SNRS

La escala de clasificación neurológica de Scripps (SNRS) mide varios parámetros, que incluyen actividad mental y humor; ojos y nervios craneales relacionados, por ejemplo, agudeza visual, campos visuales, movimientos del ojo, nistagmo; nervios craneales inferiores; función motriz en cada extremidad, por ejemplo, superior derecha, superior izquierda, inferior derecha, inferior izquierda; reflejos tendinosos profundos, por ejemplo, extremidades superiores, extremidades inferiores; reflejo de Babinski, por ejemplo, lado izquierdo, lado derecho; función sensorial en cada extremidad, por ejemplo, superior derecha, superior izquierda, inferior derecha, inferior izquierda; reflejos cerebelares, por ejemplo, extremidades superiores, extremidades inferiores; y equilibrio del tronco y andar, por

ejemplo, categoría especial para disfunción autonómica, por ejemplo, disfunción de la vejiga, disfunción sexual.

EDSS

Tal como se describió anteriormente, la EDSS se basa en una examinación neurológica estandarizada que se enfoca en los síntomas que se producen frecuentemente en la EM. La EDSS evalúa los siete sistemas funcionales: visual, tronco del encéfalo, piramidal, cerebelar, sensorial, intestino/vejiga y cerebral, a través de examinación neurológica. Además, la EDSS incluye también una evaluación del alcance de la marcha. Una etapa de EDSS se determina en función de los puntajes del sistema funcional y el alcance de la marcha. El intervalo de la EDSS incluye 19 etapas de 0 a 10, donde la etapa 0 de EDSS corresponde a una examinación completamente normal y la etapa 10 de EDSS equivale a la muerte debido a la EM. Para clasificaciones de EDSS entre 0 y 4, la escala se basa principalmente en los puntajes de los FS individuales. Para clasificaciones mayores que 4, la EDSS se determina principalmente mediante la capacidad y alcance de la marcha.

Evaluaciones de los resultados informados por los pacientes

MSWS-12

La prueba de escala de marcha de esclerosis múltiple 12 elementos (MSWS-12) es una medición autoevaluada de la capacidad de caminar. La prueba contiene 12 preguntas con respuestas tipo Likert que describen el impacto de la EM sobre el caminar. Las preguntas se generaron a partir de entrevistas a 30 pacientes con EM, opiniones de expertos y revisión de la bibliografía.

Cuestionario de 56 elementos ABILHAND

El cuestionario de 56 elementos de ABILHAND es una medición de la capacidad manual diseñado para medir la experiencia de un paciente de problemas para realizar tareas diarias, tales como alimentarse, vestirse y realizar tareas. ABILHAND contiene 56 actividades imparciales para ambas manos, las cuales los pacientes deben considerar en una escala de cuatro niveles: 0 = imposible, 1 = muy difícil, 2 = difícil, 3 = fácil.

MSIS-29

Escala de impacto de esclerosis múltiple de 29 elementos (MSIS-29) es una escala de clasificación de autoinforme de 29 elementos que mide parámetros físicos y psicológicos de EM. Tres de los elementos se refieren a capacidades limitadas y los restantes 26 elementos se relacionan con el impacto de los síntomas o consecuencias de la enfermedad. Veinte de los elementos se refieren a la función física. Las respuestas utilizan un rango de escala de Likert de 5 puntos de 1 a 5.

SF-36

La prueba de formulario corto 36 (SF-36, por sus siglas en inglés) mide la calidad de vida general relacionada con la salud. El SF-36 es un cuestionario de autoinforme estructurado que el paciente

puede completar en general con intervención mínima o nula de un médico. No hay un puntaje general único para el SF-36, sino que este genera 8 subescalas y dos puntajes generales. Las 8 subescalas incluyen el funcionamiento físico, limitaciones en el cargo debidas a problemas físicos, dolores corporales, percepciones de la salud general, vitalidad, funcionamiento social, limitaciones en el cargo debido a problemas emocionales y salud mental. Los dos puntajes generales incluyen un resumen de componente físico y un resumen de componente de salud mental.

Evaluaciones de prueba cognitiva

Pueden utilizarse diversos instrumentos de prueba cognitiva para determinar el valor del parámetro compuesto, de la siguiente manera.

Prueba de modalidades de símbolos y dígitos (SDMT)

La SDMT es una prueba que evalúa la velocidad de procesamiento y la memoria funcional donde se le dan 90 segundos al sujeto para hacer pares de números específicos con figuras geométricas dadas basándose en una clave de referencia. Se modeló a partir de las pruebas de símbolos de dígitos o tareas de codificación, que se han incluido en las escalas de inteligencia de Wechsler por muchos años (por ejemplo, Wechsler et ál. (1974) Manual for the Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised. Nueva York: Psychological Corporation; Wechsler et ál. (1981) WAIS-R Manual. Nueva York: Psychological Corporation). Al reconocer las limitaciones que algunos pacientes tienen con la destreza manual, Rao y colegas modificaron la SDMT para que incluya solo una respuesta oral (Rao et ál. (1991) Neurology 41: 685- 691). En esta SDMT oral seleccionada en la presente invención, se les presenta a los participantes una hoja de 8,5 x 11 pulgadas que contiene los números y símbolos que deben ser procesados. La fila superior de estímulos incluye nueve símbolos, cada uno de los cuales se acompaña por una única cifra en la clave. El resto de la página tiene una secuencia pseudoaleatoria de estos símbolos y la tarea del participante es responder de forma oral la cifra asociada con cada uno de los símbolos tan rápido como le sea posible. El puntaje es la cantidad total de coincidencias correctas (de 110) hechas por un sujeto dentro del marco de 90 segundos.

Se ha establecido una confiabilidad de pruebas y nuevas pruebas satisfactoria ($r = 0,93 - 0,97$, $p < .001$) en sujetos con EM (Benedict et ál. (2006) Journal of the International Neuropsychological Society 12: 549-558; Benedict et ál. (2008) Multiple Sclerosis 14: 940-946). También se confirmó una validez discriminante satisfactoria para distinguir entre pacientes con EM y controles normales ($d= 1,0 - 1,5$, $p < ,001$) (véase, por ejemplo, Deloire et ál. (2005) Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 76: 519-526; Benedict et ál. (2006) Journal of the International Neuropsychological Society 12: 549-558; Houtchens et ál. (2007) Neurology 69: 113-123; Strober et ál. (2009) Multiple Sclerosis 15: 1077-1084; Parmenter et ál. (2010) J Int Neuropsychol Soc 16: 6-16) y para distinguir entre pacientes con EMRR y EMSP ($d= 0,8$, $p < 0,001$) (véase Benedict et ál. (2006) Archives of Neurology

63: 1301-1306). Además, también se han documentado correlaciones entre el rendimiento y RMI cerebral (véase, por ejemplo, Benedict et ál. (2007) Multiple Sclerosis 13: 722-730; Houtchens et ál. (2007) Neurology 69: 113-123; Tekok-Kilic et ál. (2007) Neuroimage 36: 1294-1300).

Prueba de adición serial estimulada (PASAT)

Desarrollada en primer lugar por Gronwall et ál. para evaluar la recuperación de paciente con concusión, la PASAT requiere que los pacientes monitoreen una serie de 61 cifras grabadas en audio mientras suman cada cifra consecutiva con la inmediatamente anterior (Gronwall et ál. (1977) Perceptual and Motor Skills 44: 367-373). La PASAT requiere procesamiento rápido de información y al mismo tiempo prestar atención a dos tareas, así como una capacidad razonablemente intacta para calcular. En su formato original, PASAT se realizaba en cuatro intervalos entre estímulos (2,4 segundos, 2,0 segundos, 1,6 segundos y 1,2 segundos). La cantidad de intervalos entre estímulos y las tasas de presentación fueron modificadas posteriormente por Rao y colegas para utilizarla con pacientes con EM a 3,0 segundos y 2,0 segundos (Rao et ál. (1991) A Manual for the Brief, Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis: National Multiple Sclerosis Society; Rao et ál. (1991) Neuropsychological Screening Battery for Multiple Sclerosis: National Multiple Sclerosis Society; Rao et ál. (1991) Neurology 41: 685-691; Rao et ál. (1991) Neurology 41: 692-696).

Esta última versión de la prueba se seleccionó para que sea un componente de la batería de MACFIMS y el compuesto funcional de EM (MSFC) (Benedict et ál. (2002) Clinical Neuropsychologist 16: 381-397). La confiabilidad de pruebas y pruebas nuevas en poblaciones con EM oscila entre r = 0,78 y 0,93 (Benedict et ál. (2006) Journal of the International Neuropsychological Society 16: 228-237; Drake et ál. (2010) Multiple Sclerosis 16: 228-237). Se confirmó una validez discriminante satisfactoria para distinguir entre pacientes con EM y controles normales (d= 0,5 - 0,7, $p < 0,001$ a 0,34) (Deloire et ál. (2005) Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 76: 519-526; Benedict et al. (2006) Journal of the International Neuropsychological Society 12: 549-558; Houtchens et ál. (2007) Neurology 69: 113-123; Strober et ál. (2009) Multiple Sclerosis 15: 1077-1084; Parmenter et ál. (2010) J Int Neuropsychol Soc 16: 6-16; Drake et ál. (2010) Multiple Sclerosis 16: 228-237) y para distinguir entre pacientes con EMRR y EMSP (d= 0,5, $p < 0,002$) (Benedict et ál. (2006) Archives of Neurology 63: 1301-1306). El puntaje de PASAT de interés es la cantidad total de respuestas correctas en cada tasa de presentación. Se encuentran disponibles dos formas alternativas de la versión de Rao de PASAT (PASAT 3" y PASAT 2") y fueron seleccionadas en la invención actual. En PASAT 3", los estímulos se presentan cada 3 segundos, mientras que en PASAT 2", los estímulos se presentan cada 2 segundos.

Prueba de recuerdo selectivo (SRT)

La SRT fue desarrollada en primer lugar por Buschke et ál. (véase Buschke et ál. (1974) Neurology 24: 1019-1025) quienes llevaron a cabo una investigación en el área de la amnesia anterógrada. En lugar

de pedirles a los pacientes que recuerden una lista de palabras entera en cada intento de aprendizaje sucesivo, el sujeto solo repetía las palabras que no recordó en cada intento de aprendizaje sucesivo. Posteriormente, varios investigadores de la memoria desarrollaron datos normativos para la prueba y formas alternativas. Cabe destacar que las versiones originales se basaban en una forma de la prueba que utilizaba 15 palabras y 12 intentos de aprendizaje. Esto era arduo y consumía tiempo y, por lo tanto, ha habido mucho interés en formas más cortas de la SRT. El procedimiento ampliamente utilizado en la investigación de EM es una forma de seis intentos desarrollada por Rao et ál. (véase, por ejemplo, Rao et ál. (1991) A Manual for the Brief, Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis: National Multiple Sclerosis Society; Rao et ál. (1991) Neuropsychological Screening Battery for Multiple Sclerosis: National Multiple Sclerosis Society; Rao et ál. (1991) Neurology 41: 685-691; Rao et ál. (1991) Neurology 41: 692-696). El formato de seis intentos se utiliza en la versión actual. Existe una cantidad de versiones diferentes de las listas de palabras de SRT. La lista de palabras de Hannay y Levin para adultos y las formas de prueba 1 y 3 se utilizan en la versión actual (Hannay et ál. (1985) J Clin Exp Neuropsychol. 7: 251-263). La validez discriminante de la SRT se ha establecidos en diversos estudios, donde SRT discrimina entre sujetos con EM y controles normales d = 0,6 a d= 1,0 (véase, por ejemplo, Rao et ál. (1991) A Manual for the Brief, Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis: National Multiple Sclerosis Society; Deloire et ál. (2005) Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 76: 519-526; Strober et ál. (2009) Multiple Sclerosis 15: 1077-1084). También se ha observado que los descubrimientos de SRT pueden asociarse con el crecimiento ventricular, tal como se observa en RMI cerebral (R^2 = 0,14; p=0,05) (Christodoulou et ál. (2003) Neurology 60: 1793-1798).

Prueba de memoria visoespacial breve - revisada (BVMT-R)

La BVMT-R se basa en un esfuerzo inicial para desarrollar una prueba de memoria visual de forma alternativa y equivalente similar a la subprueba de reproducción visual de la escala de memoria de Wechsler (Benedict et ál. (1993) Neuropsychological Rehabilitation 3: 37-51; Benedict et ál. (1995) Clinical Neuropsychologist 9: 11-16; Wechsler et ál. (1987) Wechsler Memory Scale-Revised Manual. Nueva York: Psychological Corporation). Inicialmente la BVMT incluía solamente una exposición a una presentación de una página de seis diseños visuales. La versión revisada incluye exposiciones de 10 segundos al estímulo (Benedict et ál. (1997) Brief Visuospatial Memory Test - Revised: Professional Manual. Odessa, Florida: Psychological Assessment Resources, Inc.; Benedict et ál. (1996) Psychological Assessment 8: 145-153). Después de cada exposición, se le pide al sujeto que reproduzca la matriz mediante el uso de un lápiz en una hoja de papel en blanco. Existen criterios de puntuación rígidos para la exactitud y ubicación. Después de una pausa de 25 minutos, se le pide al paciente que reproduzca la información nuevamente sin exposición. Finalmente se presenta una tarea

de reconocimiento del tipo sí/no. La BVMT-R tiene una reproducibilidad excelente, con una confiabilidad de pruebas y pruebas nuevas de r=0,85 a r=.91 (Benedict et ál. (1996) Psychological Assessment 8: 145-153; Benedict et al. (2005) Journal of the International Neuropsychological Society 11: 727-736) así como una validez discriminante satisfactoria entre sujetos con EM y de control normales (d= 0,9, p<0,) (Strober et ál. (2009) Multiple Sclerosis 15: 1077-1084; Parmenter et ál. (2010) J Int Neuropsychol Soc 16: 6-16) y entre pacientes con EMRR y EMSP (d=0,6, p<0,001) (Benedict et ál. (2006) Archives of Neurology 63: 1301-1306). También se estableció su validez predictiva, en la forma de correlacionar entre el rendimiento de BVMT-R y los hallazgos en RMI cerebral. Además, existe amplia investigación que muestra que las 6 formas de la prueba tienen dificultad equivalente. Las variables de interés de la presente invención son los puntajes de recuerdo retrasado y aprendizaje total.

La presente invención se ilustra de manera adicional mediante los ejemplos que siguen a continuación, los cuales no deberían considerarse como taxativos. Los contenidos de todas las referencias, figuras, listados de secuencias, patentes y solicitudes de patente publicadas citadas en la presente solicitud se incorporan a la presente mediante referencia.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Eficacia de anticuerpos anti-LINGO-1 en un estudio clínico

NOA daña el nervio óptico al provocar la pérdida de la vaina de mielina y lesión axonal, y puede dar como resultado la pérdida de la función visual, por ejemplo, dar como resultado déficits visuales funcionales y estructurales permanentes. NOA es una de las manifestaciones iniciales de EM. Existen elementos comunes en la patología de lesiones de NOA y EM (por ejemplo, desmielinización, pérdida axonal, inflamación). El tratamiento actual está limitado a dosis elevadas intravenosas (IV) de corticosteroides que disminuyen la intravenosa en la fase aguda pero no afectan el resultado visual a largo plazo. Por lo tanto, existe una necesidad no satisfecha de terapias que puedan sustentar la reparación y protección en NOA y, más en general, en el sistema nervioso central (SNC) durante una lesión aguda.

NOA se considera un modelo clínico bueno para medir los mecanismos de acción del anticuerpo anti-LINGO-1: remielinización y neuroprotección. El anticuerpo anti-LINGO-1 es un anticuerpo monoclonal humano primero en su clase dirigido anti-LINGO-1 (proteína de interacción con el receptor del inhibidor de sobrecrecimiento de neuritas que contiene un dominio de inmunoglobulina y repeticiones ricas en leucina 1), una glicoproteína de la superficie celular específica del SNC e inhibidor de la diferenciación, mielinización y remielinización de oligodendrocitos. El anticuerpo anti-LINGO-1 ha demostrado eficacia en modelos preclínicos de remielinización y neuroprotección, y ha sido tolerado en estudios clínicos de fase 1. Ver, por ejemplo, Clemens et ál. CNS Drugs 27.7(2013):493-503; y Tran et ál. Neurol.

Neuroimmunol. Neuroinflamm. 1.2(2014):e18.

El ensayo aleatorio, doble ciego, controlado por placebo, de grupos paralelos, de fase 2 (RENEW) (identificador de ClinicalTrials.gov: NCT01721161) apuntaba a determinar la eficacia y seguridad del anticuerpo anti-LINGO-1, por ejemplo, BIIB033, por ejemplo, opicinumab, para la remielinización del SNC después de la aparición de un primer episodio de NOA y establecer prueba de la biología. En el ensayo RENEW, se estudiaron dos mecanismos distintos de acción (MDA) del anticuerpo anti-LINGO-1: (i) remielinización mediante recuperación de latencia como se mide mediante potenciales evocados visuales (VEP, por sus siglas en inglés); y (ii) neuroprotección mediante reducción de la disminución de la capa de fibra retiniana (RNFL) o de la capa de células ganglionares de la retina (RGCL), según se mide mediante tomografía de coherencia óptica del dominio espectral (SD-OCT).

Métodos

Se trató un grupo de 82 pacientes que recibía un total de 6 infusiones intravenosas de 100 mg/kg de anticuerpo anti-LINGO-1 o placebo cada cuatro semanas para evaluar el efecto de un anticuerpo anti-LINGO-1 en pacientes tratados después de un primer episodio de NOA, de acuerdo con RENEW) identificador de ClinicalTrials.gov: NCT01721161.

Los sujetos compatibles tenían de 18-55 años de edad, no tenían historial de esclerosis múltiple (EM) y estaban experimentando un primer episodio de NOA unilateral. Un diagnóstico de NOA se basó en la presencia de al menos dos de los siguientes elementos: agudeza visual reducida; defecto pupilar aferente; pérdida de la visión de colores; anomalía del campo visual; y dolor al mover el ojo. Se permitió la inscripción sin importar la presencia de lesiones desmielinizantes en resonancia magnética por imagen. La NOA como comienzo de esclerosis múltiple (EM, recién diagnosticada) era aceptable. Se excluyeron participantes que presentaron: un episodio anterior de neuritis óptica/evento de desmielinización del sistema nervioso central previo que indica EM; un diagnóstico establecido de EM; errores de refracción de ± 6 dioptrías o más en cualquier ojo; pérdida de visión no debido a NOA; un historial o evidencia de edema o hemorragia de disco grave; un potencial evocado visual de campo completo anómalo (FF-VEP) en el ojo contralateral en la evaluación; un trastorno oftalmológico concomitante, por ejemplo, una retinopatía diabética, degeneración macular, exudado macular, edema macular, glaucoma, astigmatismo grave, trauma ocular, neuromielitis óptica, neuropatía óptica isquémica, nistagmo congénito u otras afecciones oftalmológicas que pudieran confundir la evaluación del criterio funcional o anatómico; un historial de cualquier reacción significativa cardíaca, endocrinológica, hematológica, hepática, inmunológica, metabólica, urológica, pulmonar, neurológica, dermatológica, psiquiátrica, oncológica, renal, alérgica grave o anafiláctica u otra enfermedad importante; un historial de infección de hepatitis C por VIH, o infección de hepatitis B; un historial de abuso de drogas o alcohol en los últimos 2 años; que se haya presentado en otro estudio dentro de los

últimos 3 meses o participado en un estudio anterior con repeticiones ricas en antileucina y proteína 1 de interacción con el receptor inhibidor del crecimiento de neuritas con dominios de inmunoglobulina (anti-LINGO-1); o una incapacidad para cumplir con las exigencias del estudio. También fueron excluidos los participantes si el investigador creyó que había otros motivos para que la participación no fuese adecuada o si una participante estaba embarazada al momento, amamantando o planificando concebir durante el estudio.

Todos los participantes recibieron tratamiento con 1 g de metilprednisolona/día por vía IV durante 3-5 días antes de la aleatorización. Luego del tratamiento con dosis elevada de metilprednisolona, los participantes de aleatorizaron 1:1 con placebo o 100 mg/kg IV de anticuerpo anti-LINGO-1 cada 4 semanas desde el valor de referencia hasta la semana 20 (6 tratamientos) y se continuó hasta la semana 32 **(Figura 1).** Solo los farmacéuticos que prepararon los tratamientos/monitoreos de farmacia sabían lo que recibía cada participante. Los participantes se aleatorizaron mediante el método de bloque permutado mediante el uso de un sistema de respuesta web y de voz interactivo centralizado El tamaño del bloque era de cuatro y la cantidad de bloques fue 50. Un bioestadista independiente fue responsable de supervisar la aleatorización.

Se evaluaron VEP de campo completo (FF-VEP), tomografía de coherencia óptica del dominio espectral (SD-OCT) y agudeza de letras de bajo contraste (LCLA) durante la selección, al inicio y cada 4-8 semanas hasta el final del estudio (semana 32) para evaluar la eficacia. El criterio de valoración principal era la latencia de conducción del nervio óptico en la semana 24 en el ojo afectado en comparación con el ojo contralateral no afectado al inicio, tal como se mide mediante el uso de VEP de campo completo (FF-VEP). La recuperación de la latencia de la conducción del nervio óptico mediante el uso de FF-VEP en comparación con el ojo contralateral no afectado al inicio se realizó para evaluar la remielinización. Se realizó una evaluación de latencia final al final del estudio (semana 32).

Se realizó una cantidad de análisis adicionales basados en la latencia de FF-VEP, inclusive la evaluación de la cantidad de participantes con recuperación de latencia de FF-VEP, definida como latencia de FF-VEP del ojo afectado ≤10 % peor que la del ojo contralateral en la semana 24 (preespecificado). Se realizó un análisis post hoc alrededor de este umbral de recuperación. También se determinó el cambio de latencia de FF-VEP en la semana 24 en la población por intención de tratamiento (ITT) entre los grupos de tratamientos para participantes que recibieron ≥4 infusiones (post hoc).

Los criterios de valoración de eficacia secundarios incluyen un cambio en la semana 24 de los siguientes elementos: (i) espesor de RNFL en el ojo afectado en comparación con el ojo no afectado al inicio; (ii) espesor de la RGCL/capa plexiforme interna (IPL, por sus siglas en inglés) de la retina en el ojo afectado en comparación con el ojo no afectado al inicio; (iii) cambio en la agudeza de letras de

bajo contraste (LCLA) desde el valor de referencia mediante el uso de diagramas de letras de Sloan de 1,25 % y 2,5 %; se utilizó el valor de referencia propio del ojo afectado. El espesor de la capa de fibra retiniana y la capa de células ganglionares de la retina (se midió mediante el uso de tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT)) y el cambio en la agudeza de letras de bajo contraste (LCLA) fueron los métodos utilizados para evaluar la neuroprotección.

Las comparaciones entre tratamientos se evaluaron mediante análisis de covarianza (ANCOVA) y análisis de mediciones repetidas de modelo de efecto mixto (MMRM, por sus siglas en inglés) en las siguientes poblaciones de sujetos: (i) por protocolo (PP; sujetos que completaron el estudio, no perdieron > 1 dosis del tratamiento y no recibieron terapia para modificar la EM) y (ii) por intención de tratamiento (ITT; todos sujetos aleatorizados que recibieron ≥ 1 dosis de tratamiento de estudio).

Para los criterios de valoración de eficacia, se calculó un cambio de promedio ajustado y se evaluaron las comparaciones entre tratamientos mediante análisis de covarianza (ANCOVA) en la semana 24 y mediciones repetidas de modelo de efecto mixto (MMRM) hasta la semana 32. Se utilizaron los datos de la semana 32 como análisis de apoyo para verificar si el efecto del tratamiento se mantenía entre el final del tratamiento (semana 24) y el final del estudio (semana 32).

A continuación, se presenta una descripción más detallada de estas poblaciones de pacientes:

Población por intención de tratamiento (ITT)

Todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis del anticuerpo anti-LINGO-1 o placebo (sin importar si cumplieron con el protocolo), pero no completaron necesariamente el estudio. Conservan los datos observados anteriormente por paciente que discontinuaron hasta el final del estudio. La población ITT recibió menos dosis y los últimos datos de observación se conservaron, lo cual posiblemente tuvo un impacto sobre el efecto observado del tratamiento.

Población por protocolo

La población por protocolo se define como los sujetos de la población ITT que completaron el estudio, no perdieron más de una dosis de anticuerpo anti-LINGO-1 o placebo y no recibieron terapias para modificar EM durante el período de estudio. La última observación realizada se utilizó para imputarla en los análisis de ANOVA.

Los subgrupos de pacientes con recuperación de latencia de FF-VEP en comparación con aquellos sin recuperación, definida como la latencia de FF-VEP del ojo afectado ≤ 10 % peor que la del ojo contralateral en la semana 24, también se compararon (análisis post hoc) entre grupos de tratamiento mediante el uso de una prueba de chi cuadrado; los análisis de sensibilidad alrededor del corte de 10 % para estos análisis utilizaron pruebas de chi cuadrado y exacta de Fisher. El valor de referencia del ojo contralateral no afectado se utilizó como covariable inicial en ANCOVA y MMRM.

Medición de FF-VEP

Se les solicitó a todos los centros que realizaran todos los estudios de FF-VEP mediante el uso de un protocolo estándar que cumpliera tanto con las pautas de la Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica de la Visión como con las de las Sociedad Americana de Neurofisiología Clínica. Cada estudio de VEP fue interpretado independientemente de forma enmascarada por dos electrofisiólogos clínicos. Si la coincidencia de datos no se encontraba dentro de los parámetros especificados, un tercer electrofisiólogo clínico realizaría independientemente el arbitraje de forma enmascarada al reconciliar las discrepancias del lector de acuerdo con su criterio y experiencia, y proporcionar la interpretación final. Cada VEP se interpretó sin referencia a ninguno de los demás datos de VEP del participante. Los lectores centrales no se involucraron en la recopilación y análisis de datos.

Medición de RGCL/IPL y RNFL mediante SD-OCT

Se obtuvieron los barridos por SD-OCT de acuerdo con un protocolo de estudio estandarizado. Las imágenes se obtuvieron en cada sitio a partir del sitio Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania) o Cirrus (Carl Zeiss Meditec, Dublín, CA).

Para cada participante del que se tomaron imágenes en el sistema Spectralis, se obtuvieron los siguientes patrones de barrido en cada ojo: se utilizó un barrido predeterminado denso de 97 líneas que cubre un área de 20^0 x 20^0 de la mácula centrada en el punto central foveal en un modo de alta velocidad con una configuración de ART de 16 para obtener imágenes de las capas neurosensoriales de la retina y la interfaz vitreorretineana; se utilizó un patrón de barrido predeterminado de siete líneas que cubre un área de 30^0 x 5^0 centrada en el punto central foveal en un modo de alta resolución con una configuración de ART de 25 para evaluar la mácula central; se utilizó un barrido predeterminado de 73 líneas de la cabeza del nervio óptico que cubre un área de 15^0 x 15^0 centrado en el nervio óptico en un modo de alta velocidad con una configuración de ART de 9 para obtener imágenes del nervio óptico, el área peripupilar e interfaz vitreoretineana correspondiente; se utilizó un barrido circular de 12^0 diámetro del nervio óptico predeterminado de RNFL centrado en el nervio óptico para medir el espesor de RNFL.

Para cada participante cuyas imágenes se obtuvieron en el sistema Cirrus, se obtuvieron los siguientes patrones de barridos en cada ojo: se utilizó un cubo macula de 512 x 128 que cubre un área de 6mm x 6 mm de la mácula centrado en el punto central foveal para obtener una imagen de las capas de la retina neurosensoriales e interfaz vitroretineana; se utilizó un patrón de barrido trama predeterminado (HD) de cinco líneas centrado en el punto central foveal para evaluar la mácula central; se utilizó un barrido predeterminado de cubo de nervio óptico de 200 x 200 centrado en el nervio óptico para obtener una imagen del nervio óptico, el área peripupilar y la interfaz vítreoretineana correspondiente y para medir el espesor de RNFL.

Dos lectores certificados determinaron de manera independiente y enmascarada el espesor macular y

de la RNFL, y realizaron evaluaciones morfológicas sobre barridos codificados para cada participante. Un especialista en datos ingresó todos los valores concordantes de los dos lectores en la base de datos del ensayo y marcó todos los valores discrepantes. Un tercer lector certificado superior realizó el arbitraje de los valores discrepantes. El lector superior reconcilió todas las discrepancias de lectores de acuerdo con su criterio y experiencia, y registró su decisión como el valor arbitrado final que el especialista de datos ingresó en la base de datos del ensayo. Cada variable categórica de SD-OCT se clasificó como presente, ausente o ilegible (debido a baja calidad o centrado del barrido), ya sea de acuerdo con la decisión acordada de forma enmascarada entre los lectores o la decisión arbitrada cuando hubo un desacuerdo entre lectores. Para la medición del complejo de células ganglionares, dos lectores independientes evaluaron la ubicación de la línea de segmentación y los dos lectores adjudicaron las discrepancias. Después de finalizar el arbitraje, adjudicación e ingreso de datos, otro especialista de datos verificó de forma enmascarada la exactitud de todos los valores ingresados en la base de datos del ensayo.

Se midieron el subcampo central y el espesor de la RNFL en barridos Cirrus y Espectralis maculares y de la RNFL mediante el uso del software Heyex (Heidelberg Engineering) y el software Cirrus (Zeiss Meditech), respectivamente. Los artefactos en la línea de segmentación de RNFL y macular de Spectralis se corrigieron manualmente. Los artefactos en la línea de segmentación macular de Cirrus también se corrigieron manualmente. No fue posible corregir los artefactos de segmentación de RNFL de Cirrus manualmente debido a limitaciones del software. El complejo de células ganglionares que comprendía el espesor de RGCL/IPL se midió mediante el uso de software semiautomatizado personalizado (DOCTRAP). El espesor de RGCL promedio se calculó en cada uno de los nueve sectores correspondientes a la grilla de retinopatía diabética de tratamiento temprano, tal como se muestra en la **Figura 2.** Además, se determinó el espesor promedio general en los nueve sectores.

Resultados

Se aleatorizaron ochenta y dos sujetos con placebo o anticuerpo anti-LINGO-1 en 33 lugares en Europa, Australia y Canadá. Todos los sujetos se incluyeron en los análisis ITT (n=41 en cada grupo). La población PP comprendía 36 sujetos en el grupo de placebo y 33 tratados con anticuerpo anti-LINGO-1 **(Figura 3).** Los grupos fueron similares en el inicio desde el punto de vista demográfico **(Tabla 5)** y las asas del retiro del estudio y discontinuación del tratamiento **(Figura 3).**

Tabla 5. Características demográficas de los sujetos en la referencia

Característica	**ITT**	**PP**

	Placebo n=41	Anti-LINGO-1 n=41	Todos los sujetos N=82	Placebo n=36	Anti-LINGO-1 n=33	Todos los sujetos N=69
Mujeres, %	76	66	71	75	64	70
Blancos, %	95	98	96	97	97	97
Promedio ± SD edad,y	32,4 + 8,85	31,8 ±7,17	32,1 ± 8,01	32,2 + 8,80	31,2 + 7,12	31,7 + 8,00
Mediana de peso (intervalo), kg	75 (47—119)	71,2 (46-106)	72,2 (46-119)	73,8 (50-119)	72,2 (46-106)	72,5 (46-119)
Mediana de altura (intervalo),	169,0a (155-194)	170,0a (158-188)	170,0a (155-194)	169,5b (155-194)	170,0b (158-188)	170,0b (155-194)

[a]n=39 en cada grupo; total N=78. [b]Placebo, n=34; anticuerpo anti-LINGO-1, n=31; total N=65.

Sin embargo, se aleatorizaron los casos más graves de NOA más frecuentemente para el anticuerpo anti-LINGO-1 que para placebo, tal como se muestra mediante la prevalencia del bloqueo de la conducción (falta de cualquier respuesta FF-VEP; 2:1 para el anticuerpo anti-LINGO-1 en comparación con los grupos con placebo) y la gravedad de los signos y síntomas de NOA después del tratamiento con esteroides **(Tabla 6).**

Tabla 6. Características clínicas de los sujetos

Característica	**ITT**			**PP**		
	Placebo n=41	**Anti-LINGO-1 n=41**	**Todos los sujetos N=82**	**Placebo n=36**	**Anti-LINGO-1 n=33**	**Todos los sujetos N=69**
Promedio ± SD de días desde el primer síntoma de NOA hasta la primera dosis[a]	24,6 ± 3,44	23,6 ± 3,98	24,1±3,73	24,3 ± 3,49	24,0 ± 3,75	24,2 ± 3,59

Promedio ± SD de días desde el diagnóstico confirmado de NOA hasta la primera dosis	19,2 ± 4,85	18,7 ± 4,73	19,0 ± 4,77	19,1±4,97,	19,2 ± 4,55	19,1±4,74,
Cantidad con el ojo derecho afectado	19 (46)	25 (61)	44 (54)	16 (44)	20 (61)	36 (52)
Criterios para el diagnóstico de NOA, n (%) Disminución de la agudeza visual Disminución de la visión de colores Defecto pupilar aferente relativo Defecto del campo visual Dolor ocular Otros	36 (88) 30 (73) 34 (83) 32 (78) 31 (76) 5 (12)	41 (100) 33 (80) 31 (76) 37 (90) 36 (88) 4 (10)	77 (94) 63 (77) 65 (79) 69 (84) 67 (82) 9 (11)	31 (86) 27 (75) 29 (81) 27 (75) 27 (75) 5(14)	33 (100) 26 (79) 23 (70) 30 (91) 28 (85) 4(12)	64 (93) 53 (77) 52 (75) 57 (83) 55 (80) 9 (13)

Signos y síntomas de NOA[b] en la evaluación o referencia, n (%) Defecto del campo visual Desaturación de color Síntomas de Uhthoff Disco óptico inflamado Defecto pupilar aferente relativo	29 (71) 33 (80) 8 (20) 8 (20) 33 (80)	34 (83) 32 (78) 18 (44) 12 (29) 30 (73)	63 (77) 65 (79) 26 (32) 20 (24) 63 (77)	25 (69) 28 (78) 6(17) 6(17) 28 (78)	27 (82) 25 (76) 16 (48) 11 (33) 24 (73)	52 (75) 52 (77) 22 (32) 17 (25) 52 (75)
Bloqueo de la conducción de FF-VEP en el ojo afectado en la referencia, n (%)	5(12)	10 (24)	15 (18)	5(14)	6(18)	11 (16)
Promedio ± SD de latencia de FF-VEP en el ojo contralateral en la referencia, ms	101,66 ± 5,248	102,66 ± 6,353	102,16 ± 5,812	101,00 ± 4,905	102,62 ± 6,074	101,78 ± 5,51'
Promedio ± SD de lesiones cerebrales por Gd+ antes de la primera dosis[c]	0,5 ± 1,61	0,2±1,02	0,4±1,35,	0,2 ± 0,65	0,1±0,35	0,1±0,53

Promedio ± SD del espesor de RGCL/IPL en el ojo afectado en la referencia — µm§	66,0±6,9	63,8±7,4	64,8±7,2	65,9±7,2	63,6±8,1	64,8±7,7
Promedio ± SD de volumen de lesiones T2 cerebrales antes de la primera dosis,[a] mL	1,0895 ± 1,31543	1,0900 ± 1,90443	1,0898 ± 1,62570	0,9461 ± 1,03425	0,8419 ± 1,54836	0,8948 ± 1,30383

Gd+ = potenciación de gadolinio. [a]La primera dosis de administró un promedio de 2 semanas después de finalizar el tratamiento con metilprednisolona IV de dosis elevada (1 g por día durante 3-5 días). [b]Los síntomas no se evaluaron de forma uniforme de acuerdo con protocolo definido. [c]Población ITT: n=38 en cada grupo; total N=76. § n=38 en el grupo de placebo y n=40 en el grupo de opicinumab, total=78 para la población ITT; n=34 en el grupo de placebo y n=32 en el grupo de opicinumab, total=66 para la población por protocolo (PP). Población PP: placebo, n=34; anticuerpo anti-LINGO-1, n=33; total N=67.

El tiempo promedio de tratamiento fue de 23,0 ± 4,12 semanas en el grupo de placebo y 22,5 ± 5,01 semanas en el grupo de anticuerpo anti-LINGO-1. En las poblaciones PP e ITT, el grupo con anticuerpo anti-LINGO-1 mostró una latencia de conducción del nervio óptico mejorada en comparación con el grupo con placebo en la semana 24 **(Tabla 7)** y la semana 32. En la población PP, los pacientes tratados con anticuerpo anti-LINGO-1 presentaron una diferencia promedio significativamente mejorada en la recuperación de latencia en comparación con los pacientes con placebo: 7,55 mseg a las 24 semanas (95 % de CI, −15,1 a 0,0, ANCOVA p=0,05) (**Figura 4**) y 9,13 mseg (95 % de CI, −16,1 a -2,1, MMRM p=0,01) a las 32 semanas (**Figura 10B).** Las diferencias correspondientes en la población ITT fueron de 3,48 mseg (95 % de CI, −10,6 a 3,7, p=0,33) a las 24 semanas (**Figura 4**) y 6,06 mseg (95 % de CI, -12,7 a 0,5, p=0,07) a las 32 semanas (**Figura 10B).** En los participantes de la población de ITT que recibieron ≥ 4 infusiones, la mejora en la latencia de FF-VEP en la semana 24 fue similar al análisis de la población de PP: cambio de media ajustado de 22,0 (placebo; n=38) con respecto a 15,8 (anti-LINGO-1; n=37), una diferencia del tratamiento con respecto al placebo de -6,1 ms (95 % de CI, -13,3 a 1,1; P=0,10) mediante el uso de ANCOVA.

Durante el período de 32 semanas, no se observaron diferencias en los criterios de valoración secundarios de eficacia, SD-OCT y LCLA **(Tabla 7 y Figuras 5 y 6).** La incidencia y gravedad generales de eventos adversos (EA) fue similar en todos los grupos de tratamiento. Los EA serios relacionados con la enfermedad fueron reacciones de hipersensibilidad relacionadas con la infusión (N=2) y elevación transitoria asintomática de las transaminasas hepáticas (N=1).

Tabla 7. Resumen de resultados primarios y secundarios de eficacia en la semana 24

	ITT		**PP**		
Criterio de valoración	**Cambio para placebo y anticuerpo anti-LINGO-1, más diferencia en comparación con placebo (95 % de CI)**	**valor *P***	**Cambio para placebo y anticuerpo anti-LINGO-1, más diferencia en comparación con placebo (95 % de CI)**	**valor *P***	
Promedio de cambio en la latencia del nervio óptico (FF-VEP)	20,83 ms; 17,34 ms -3,48 ms (-10,61 a 3,65)	.33	22,24 ms; 14,69 ms -7,55 ms (-15,12 a 0,01)	0,5	
Promedio de porcentaje de cambio en el espesor de RNFL (SD- OCT)	-11,77%;-15,66% -3,89% (-9,70 a 1,92)	.19	-12,22 %; -16,98 % -4,76 %(-11,26 a 1,74)	.15	

Promedio de cambio en el espesor de RGCL/IPL	-9,90 nm;-11,05 µm -1,15 µm (-4,51 a 2,21)	.50	-10,17 µm; -11,93 µm -1,76 µm (-5,50 a 1,98)	.35	
Cambio en LCLA; ojo afectado, diagrama de letras de Sloan de 1,25%	8,1; 6,5 -1,6 (-6,9 a 3,6)	.54	7,2; 6,0 -1,2 (-6,6 a 4,3)	.66	
Cambio en LCLA; ojo afectado, diagrama de letras de Sloan de 2,5 %	11,9; 11,0 -0,8 (-6,5 a 4,9)	.77	11,6; 10,8 -0,8(-6,7 a 5,2)	.80	
CI = intervalo de confianza.					

Entre los participantes en la población ITT cuya latencia de FF-VEP se vio deteriorada en el ojo afectado en la referencia (definida como >3 % peor que el ojo contralateral o con bloqueo de conducción), 53 % de los pacientes (16/30) en el grupo con anticuerpo anti-LINGO-1 tuvo una recuperación de la latencia de FF-VEP en la semana 24 (definida como una latencia de FF-VEP del ojo afectado ≤ 10 % peor que el ojo contralateral) en comparación con 26 % (9/34) del grupo con placebo (P=.0279). En la semana 12, el 29 % (10/35) del grupo de anticuerpo anti-LINGO-1 y 12 % (4/33) del grupo con placebo tuvo una latencia de FF-VEP normal/levemente prolongada (P=0,09). Se observaron resultados similares en la población PP, con 54 % (15/28) del grupo con anticuerpo anti-LINGO-1 y 27 % (9/33) del grupo con placebo tuvieron una latencia de FF-VEP normal/ligeramente prologada en la semana 24 (P=0,04) y 30 % (9/30) del grupo con anticuerpo anti-LINGO-1 y 13 % (4/31) del grupo con placebo en la semana 12 (P=0,10). Los análisis de sensibilidad post hoc realizados en la población PP demostraron que 10 % era un corte adecuado para indicar la recuperación de latencia **Tabla 8).**

Tabla 8. Análisis de sensibilidad a la recuperación de latencia de potencial evocado de campo completo en la población por protocolo.

	Referencia	**Semana 12**	**Semana 24**

	Placebo	Anti-LINGO-1	Placebo	Anti-LINGO-1	Placebo	Anti-LINGO-1
Cantidad con >3 % fallo de conducción o latencia prolongada	34 (n=36)	30 (n=33)				
≤5 % peor que el ojo contralateral	1/34 (3)	2/30 (7)	0/31	4/30 (13)	5/33 (15)	9/28 (32)
>5% peor que el ojo contralateral o bloqueo de conducción - cantidad (%)	33/34 (97)	28/30 (93)	31/31 (100)	26/30 (87)	28/33 (85)	19/28 (68)
Diferencia*	4		13		17	
Valor P de chi cuadrado	0,48		0,04		0,12	
Valor P de prueba exacta	0,60		0,05		0,14	
≤8% peor que el ojo contralateral	1/34 (3)	2/30 (7)	2/31 (6)	7/30 (23)	8/33 (24)	14/28 (50)
>8% peor que el ojo contralateral o bloqueo de conducción - cantidad (%)	33/34 (97)	28/30 (93)	29/31 (94)	23/30 (77)	25/33 (76)	14/28 (50)
Diferencia*	4		17		26	
Valor P de chi cuadrado	0,48		0,06		0,04	
Valor P de prueba exacta de Fisher	0,60		0,08		0,06	

≤10% peor que el ojo contralateral	1/34 (3)	2/30 (7)	4/31 (13)	9/30 (30)	9/33 (27)	15/28 (54)
>10 % peor que el ojo contralateral o bloqueo de conducción - cantidad (%)	33/34 (97)	28/30 (93)	27/31 (87)	21/30 (70)	24/33 (73)	13/28 (46)
Diferencia*	4		17		27	
Valor P de chi	0,48		0,10		0,04	
Valor P de prueba exacta de Fisher	0,60		0,13		0,06	
≤12% peor que el ojo contralateral — cantidad (%)	3/34 (9)	4/30 (13)	7/31 (23)	13/30 (43)	9/33 (27)	15/28 (54)
>12 % peor que el ojo contralateral o bloqueo de conducción — cantidad (%)	31/34 (91)	26/30 (87)	24/31 (77)	17/30 (57)	24/33 (73)	13/28 (46)
Diferencia*	4		20		27	
Valor P de chi cuadrado	0,56		0,08		0,04	
Valor P de prueba exacta de Fisher	0,70		0,11		0,06	

≤15 % peor que el ojo contralateral — cantidad (%)	3/34 (9)	10/30 (33)	11/31 (35)	16/30 (53)	11/33 (33)	16/28 (57)
>15 % peor que el ojo contralateral o bloqueo de conducción - cantidad (%)	31/34 (91)	20/30 (67)	20/31 (65)	14/30 (47)	22/33 (67)	12/28 (43)
Diferencia*	24		18		24	
Valor P de chi cuadrado	0,02		0,16		0,06	
Valor P de prueba exacta de Fisher	0,03		0,20		0,08	
* La diferencia se calculó como un porcentaje de anticuerpo anti-LINGO-1 menos porcentaje de placebo.						

No se observó efecto del tratamiento para los criterios de valoración de eficacia secundarios de espesor de RGCL/IPL y RNFL mediante SD-OCT o cambio en LCLA para el grupo con placebo en comparación con anticuerpo anti-LINGO-1 en la semana 24 (véase la **Tabla 9** para la población PP). Sin embargo, la mayor parte de la disminución de la RGCL/IPL en la población PP se produjo antes de la administración de la primera dosis de estudio y todas se habían producido antes de administrar la segunda dosis en la semana 4 **(Tabla 6, Figura 6**; se proporcionan los datos del ojo contralateral correspondiente en la **Tabla 10)**. Los resultados para los criterios de valoración secundarios fueron similares para la población ITT **(Tabla 11, Figura 5).**

Tabla 9. Resultados secundarios de eficacia en la semana 24 (análisis de covarianza) para la población por intención de tratamiento.

Criterio de valoración	**Placebo (N=36)**	**opicinumab (N=33)**

Promedio de porcentaje de cambio en el espesor de RNFL — SD-OCT*; ojo afectado en la semana 24 en comparación con el ojo contralateral en la referencia	-12,2	-17,0
Diferencia de tratamiento en la semana 24 en comparación con placebo (95 % de CI)*	-4,8 (−11,3 a 1,7)	
valor P	0,15	
Promedio de cambio en el espesor de RGCL/IPL — µm*; ojo afectado en la semana 24 en comparación con el ojo contralateral en la referencia	-10,2	-11,9
Diferencia de tratamiento en la semana 24 en comparación con placebo (95 % de CI)*	-1,8 (−5,5 a 2,0)	
valor P	0,35	
Cambio en LCLA — diagrama de Sloan de 1,25%†; ojo afectado en la semana 24 en comparación con valor de referencia	7,2	6,0
Diferencia de tratamiento en la semana 24 en comparación con placebo (95 % de CI) †	-1,2 (−6,6 a 4,3)	
valor P	0,66	
Cambio en LCLA — diagrama de Sloan de 2,5%†; ojo afectado en la semana 24 en comparación con valor de referencia	11,6	10,8
Diferencia de tratamiento en la semana 24 en comparación con placebo (95 % de CI) †	-0,8 (-6,7 a 5,2)	
valor P	0,80	

CI denota intervalo de confianza, RGCL/IPL capa de células ganglionares de la retina/capa plexiforme interna, RNFL capa de fibra del nervio retiniano y SD-OCT tomografía de coherencia óptica del dominio espectral. * Una disminución (valor negativo) representa una pérdida de capas retinianas; la diferencia en comparación con placebo representa el inicio anterior al tratamiento evidente de neuritis óptica aguda más grave en el grupo con opicinumab (Tabla 6). † Un aumento de la agudeza de letras de bajo contraste (LCLA) a partir del valor de referencia representa una recuperación; un valor negativo en comparación con placebo indica una falta de efecto del tratamiento.

Tabla 10. Promedio de espesor de la capa de células ganglionares de la retina/capa plexiforme interna (RGCL/IPL) (medido mediante tomografía de coherencia óptica del dominio espectral) en el ojo contralateral en las poblaciones por intención de tratamiento (ITT) y por protocolo (PP) durante el transcurso del estudio.

Espesor promedio ± SD de GCL/IPL - µm	**ITT**		**PP**	
	Placebo (N=41)	**Anti-LINGO-1 (N=41)**	**Placebo (N=36)**	**Anti-LINGO-1 (N=33)**
Referencia	69,2±5,7	69,8±5,5	68,9±5,8	70,5±5,7
Semana 12	69,0±6,1	69,8±5,9	68,7±5,9	70,4±6,0
Semana 24	69,1±5,8	69,9±6,5	68,8±5,7	70,2±6,5
Semana 32	68,7±5,7	69,9±6,5	68,7±5,7	69,9±6,4

Tabla 11, Resultados secundarios de eficacia en la semana 24 (análisis de covarianza) para la población por intención de tratamiento.

Criterio de valoración	**Placebo (N=41)**	**Anti-LINGO- 1 (N=41)**

Promedio de porcentaje de cambio en el espesor de RNFL — SD-OCT*; ojo afectado en la semana 24 en comparación con el ojo contralateral en la referencia	-11,8	-15,7
Diferencia de tratamiento en la semana 24 en comparación con placebo (95 % de CI)*	-3,9 (−9,7 a 1,9)	
valor P	0,19	
Promedio de cambio en el espesor de RNFL/IPL — µm*; ojo afectado en la semana 24 en comparación con el ojo contralateral en la referencia	-9,9	-11,1
Diferencia de tratamiento en la semana 24 en comparación con placebo (95 % de CI)*	-1,2 (−4,5 a 2,2)	
valor P	0,50	
Cambio en LCLA — diagrama de Sloan de 1,25%†; ojo afectado en la semana 24 en comparación con valor de referencia	8,1	6,5
Diferencia de tratamiento en la semana 24 en comparación con placebo (95 % de CI)†	-1,6 (−6,9 a 3,6)	
valor P	0,54	
Cambio en LCLA — diagrama de Sloan de 2,5%†; ojo afectado en la semana 24 en comparación con valor de referencia	11,9	11,0
Diferencia de tratamiento en la semana 24 en comparación con placebo (95 % de CI) †	-0,8 (−6,5 a 4,9)	
valor P	0,77	

CI denota intervalo de confianza, RGCL/IPL capa de células ganglionares de la retina/capa plexiforme interna, RNFL capa de fibra del nervio retiniano y SD-OCT tomografía de coherencia óptica del dominio espectral. * Una disminución (valor negativo) representa una pérdida de capas retinianas; se produjo una disminución retiniana muy rápidamente (≥ que la mitad antes de la primera dosis y todos al momento de la segunda dosis), la diferencia en comparación con placebo representa la neuritis óptica aguda más grave evidente en el grupo de tratamiento con anticuerpo anti-LINGO-1. † Un aumento de la agudeza de letras de bajo contraste (LCLA) a partir del valor de referencia representa una recuperación; un valor negativo en comparación con placebo indica una falta de efecto del tratamiento.

El promedio de reducción de la RGCL (según se midió mediante SD-OCT; análisis post hoc) en la semana 24 fue significativamente menor en los sujetos en la población ITT con recuperación de latencia de FF-VEP que sin recuperación. La diferencia promedio fue de 4,92 µm (95 % de CI, 1,39-8,46; P=.0071). El cambio de promedio ajustado en el espesor de RGCL/IPL fue de -7,83 µm en 29 sujetos con recuperación de latencia de FF-VEP (placebo, n=10; anticuerpo anti-LINGO-1, n=19) y -12,75 µm en 40 sujetos sin recuperación (placebo, n=26; anticuerpo anti-LINGO-1, n=14). En la población PP, en la semana 4, la diferencia promedio fue de 3,24 µm (95 % de CI, 0,10-6,39 P=.0435 mediante ANCOVA) en sujetos que tuvieron una recuperación de latencia de FF-VEP en comparación con los que no tuvieron recuperación de latencia de FF-VEP. En la semana 24, la diferencia promedio fue de 4,52 µm (95 % de CI, 0,86-8,17; P=.0164 mediante ANCOVA). Los resultados para la población PP muestran en la **Figura 7,**

El cambio en la latencia de FF-VEP se estratificó en subgrupos mediante características iniciales (post hoc). Los resultados se muestran en la **Tabla 12.** El valor de la mediana se utilizó como el corte para cada característica (excepto para el volumen de lesión cerebral T2).

Tabla 12. Cambio en latencia de FF-VEP estratificado en subgrupos.

Característica		**Diferencia de tratamiento de FF-VEP en la semana 24 en comparación con placebo, ms[a]**	**valor *P*[a]**
Edad	<33 años	-0,89	.87

	≥ 33 años	-14,17	.01
Tratados	< 25 días desde la aparición de NOA	-9,01	.12
	≥ 25 días desde la aparición de NOA	-6,68	.19
Tratados	< 15 después de esteroides	-8,21	.14
	≥ 15 días después de esteroides	-7,16	.20
Puntaje de agudeza de letras de bajo contraste (LCLA)	0, diagrama de Sloan de 2,5 %	-6,46	.27
	> 0, diágrama de Sloan de 2,5 %	-3,79	.48
Puntaje de agudeza visual de alto contraste (HCVA)	< 49	-10,92	.08
	≥ 49	-4,14	.41
Volumen de lesión cerebral T2 =	0[b]	-10,48	.25
	> 0[c]	-5,13	.23
[a]Basado en ANCOVA. [b]n=5, placebo; n=8, anti-LINGO-1. [c]n=29, placebo; n=25, anti-LINGO-1			

Los efectos del tratamiento de anticuerpo anti-LINGO-1 se relacionaron con la edad en la población PP. Los sujetos más jóvenes tuvieron un efecto del anticuerpo anti-LINGO-1 sobre la latencia de FF-VEP menor que los sujetos mayores, tal como se muestra en la **Taba 13.** El cambio en la latencia de FF-VEP en la semana 24 de acuerdo con la edad se muestra en la **Figura 8.** Los sujetos de ≤ 33 años de edad en el grupo tratado presentaron un retraso de 16,93 milisegundos, lo cual da una diferencia de -0,89 mseg en comparación con los sujetos no tratados (95 % de CI −11,43 a 9,65; P=.87 basado en ANCOVA). Sin embargo, los sujetos de > 33 años de edad presentaron un retraso de 12,15 milisegundos, lo cual da una diferencia de -14,17 mseg en comparación con los sujetos no tratados (95 % CI = 95 % de CI −24,83 a -3,52, P=.01 basado en ANCOVA).

Tabla 13

Edad	Latencia en ms para placebo	Latencia en ms para anticuerpo anti-LINGO-1	Valor p
<33	116,9 (10,8)*	118,8 (15,9)	0,86
≥33	127,9 (18,1)	116,9 (17,4)	0,0099**
* Los datos son mseg promedio (SD)			
**valor de p para el tratamiento mediante interacción por edad = 0,081			

Los efectos del anticuerpo anti-LINGO-1 se vieron afectados por el momento de la primera dosis en la población PP. Para los pacientes a los que se les administró la primera dosis <25 días desde la aparición de NOA, el grupo tratado con placebo presentó un retraso de 20,2 mseg en la latencia y el grupo tratado con anticuerpo anti-LINGO-1 presentó un retraso de 11,19 mseg en la latencia, lo cual da una diferencia de -9,01 mseg [95 % de CI -20,44 a 2,42; p=0,12]. Para los pacientes a los que se les administró la primera dosis ≥25 días después de la aparición de NOA, el grupo tratado con placebo presentó un retraso de 23,91 mseg en la latencia y el grupo tratado con anticuerpo anti-LINGO-1 presentó un retraso de 17,23 mseg en la latencia, lo cual da una diferencia de 6,68 mseg [95 % de CI -16,75 a 3,39; p=0,19]. Por lo tanto, la administración del anticuerpo anti-LINGO-1 poco después de la aparición de NOA (por ejemplo, menos de 25 días después de la aparición de NOA) produce una mayor reducción del retraso de latencia en comparación con el grupo tratado con placebo.

De manera adicional, el efecto del tratamiento de anticuerpo anti-LINGO-1 fue más pronunciado en pacientes con deterioro de la agudeza visual inicial más grave, según se determinó mediante agudeza visual de alto contraste (HCVA). En particular, los sujetos con una HCVA menor que 49 letras al inicio (con un deterioro visual más grave al inicio) presentaron una recuperación de latencia de -10,92 milisegundos [95 % de CI -23 a 1,2; p=0,076]. Los sujetos con una HCVA de 49 letras o más en la referencia (con un deterioro visual menos grave en la referencia) presentaron una recuperación de latencia de -4,14 milisegundos [-14,1 a 5,86; p=0,41].

Se muestra un resumen de la eficacia del anticuerpo anti-LINGO-1 sobre la latencia de FF-VEP en la **Tabla 14.**

Tabla 14

	Semana 24 ANCOVA (LOCF)	**Semana 24 MMRM**	**Semana 32 MMRM**
ITT	-3,48	-4,11	-6,06
Δ dif. (valor p)	(0,3337)	(0,2546)	(0,0711)
Mejora respecto al placebo	16,8 %	19,8 %	28,7 %
Por protocolo	-7,55	-7,67	-9,13
Δ dif. (valor p)	(0,0504)	(0,0514)	(0,0112)
Mejora respecto al placebo	33,9 %	34,6 %	40,9 %
Lectura de referencia del ojo contralateral: alrededor de 100 mseg (latencia promedio normal) Placebo afectó la lectura del ojo en la semana 24: alrededor de 123 mseg (~20 % peor que el normal)			

Hubo tres categorías de respuesta a FF-VEP basada en el deterioro al inicio y en la semana 24. Las tres categorías fueron:

(1) sujetos con latencia no registrable en la referencia para el ojo afectado (lo cual indica retraso grave de la latencia inicial) y una primera latencia registrable >3 % peor que la referencia del ojo contralateral no afectado, donde la latencia en la semana 24 para el ojo afectado volvió a un valor dentro del 10 % de la latencia en la semana 24 del ojo no afectado (lo cual indica una mejora ligera);

(2) sujetos con latencia mensurable del ojo afectado que era ≥10 % que la latencia de referencia para el ojo contralateral no afectado, donde (a) la latencia en la semana 24 para el ojo afectado volvió a un valor dentro del 10 % de la latencia en la semana 24 del ojo contralateral no afectado (lo cual indica una mejora ligera) o (b) la latencia en la semana 24 para el ojo afectado era mejoró ≥15 % respecto al valor de referencia (lo cual indica una mejora sustancial); y

(3) sujetos con una latencia de referencia mensurable anómala para el ojo afectado que estaba dentro del 10 % del valor de referencia de la latencia para el ojo contralateral no afectado (lo cual indica un deterioro de latencia leve o moderado), donde la latencia en la semana 24 para el ojo afectado volvió a un valor normal (dentro del 3 % de la latencia en la semana 24 del ojo no afectado).

Además, se utilizó RMI para medir la carga de la enfermedad mediante la detección de lesiones (por ejemplo, lesiones T2 o potenciación de GD) en los grupos con anticuerpo anti-LINGO-1 o placebo. La **Tabla 10** muestra el tamaño de las lesiones T2 en el cerebro de sujetos, la latencia de placebo y la

latencia para los tratados con anticuerpo anti-LINGO-1. Una latencia de anticuerpo anti-LINGO-1 baja pareció correlacionarse con lesiones T2 más pequeñas.

Tabla 15

Carga de la enfermedad (BOD) T2 en mL	Sujetos con placebo	Latencia del placebo (mseg)	Sujetos anti LINGO	Latencia de anti LINGO (mseg)	Diferencia de tratamiento (valor p)
0	4	17,72	8	7,35	-10,37 (0,24)
>0 pero <0,78	14	20,13	15	13,08	-7,05 (0,207)
≥0,78	13	24,43	9	24,31	-0,1 (0,59)

Ejemplo 2: Eficacia mediante potenciales evocados visuales multifocales en sujetos tratados con el anticuerpo monoclonal anti-LINGO-1 BIIB033 en NOA

El aumento de latencia de respuestas corticales a la estimulación monocular, que indica eventos desmielinizantes en el nervio óptico, es una característica distintiva de NOA y se ha demostrado mediante el uso de potenciales evocados visuales (VEP) de campo completo (FF) y VEP multifocal (mfVEP). Con mfVEP, los estímulos visuales se proporcionan de forma simultánea a múltiples regiones del campo visual para proporcionar una estimulación de un campo visual más amplio y un análisis más preciso. Véase Klistorner A, et ál. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010;51(5):2770-2777).

Tal como se describe en el Ejemplo 1, el ensayo RENEW apuntaba a determinar la eficacia y seguridad del anticuerpo anti-LINGO-1 para la remielinización del SNC después de la aparición de un primer episodio de NOA. En el ensayo RENEW descrito en el Ejemplo 1, también se llevó a cabo un subestudio de mfVEP para explorar el uso de mfVEP como una medición potencialmente mejorada de la eficacia del tratamiento en ensayos de NOA en comparación con FF-VEP tradicional (el criterio de valoración primario preespecificado para el estudio). El subestudio de mfVEP se describe en este ejemplo.

Métodos

Los protocolos para el ensayo RENEW se describen en detalle en el Ejemplo 1. En el subestudio de mfVEP, la latencia de potencial evocado visual medida mediante mfVEP se incluyó como criterio de valoración exploratorio en sitios de estudio seleccionados. Los segmentos individuales evaluados mediante el uso de mfVEP se muestran en la **Figura 9.** Se realizó mfVEP a intervalos de 4 semanas a partir de la aleatorización hasta la semana 24 (análisis primario de eficacia) y la semana 32 (seguimiento al final del estudio). El cambio en la latencia de mfVEP desde su propio valor de

referencia en el ojo contralateral y el ojo afectado hasta las semanas 24 y 32 se determinó mediante el uso de análisis de evolución por un examinador de forma enmascarada. Se utilizó un centro de lectura central para capacitación, calificación, control de calidad y análisis de datos del subestudio de mfVEP (Duke Reading Center en cooperación con Vision Search, Sídney Australia).

Las comparaciones entre tratamientos se evaluaron mediante ANCOVA y MMRM. Las correlaciones con FF-VEP y espesor de la capa de células ganglionares de la retina/capa plexiforme interna se evaluaron mediante el uso de correlación en pares y el coeficiente de correlación de Pearson. Los grupos de sujetos analizados (ITT, PP, aquellos con y sin recuperación de latencia de FF-VEP) se describen en detalle en el Ejemplo 1).

Resultados

El subestudio de mfVEP comprendía 48 % de los sujetos que participaron en el ensayo RENEW (N = 39/82); 18 fueron tratados con placebo y 21 con anticuerpo anti-LINGO-1. Los grupos tuvieron características demográficas similares a la referencia **(Tabla 16).** Dieciséis participantes tratados con placebo y 15 tratados con anticuerpo anti-LINGO-1 fueron parte de la población PP en el ensayo RENEW.

Tabla 16: Características demográficas de los sujetos en el subestudio de mfVEP al inicio

Característica	**Todos los pacientes (n = 39)**	**Placebo (n=18)**	**anti- LINGO-1 100 mg/kg (n = 21)**
Sexo, % femenino	72	78	67
Raza, % blanca	97	94	100
Edad promedio (años ± SD)	32,3 ± 8,78	31,8 ±9,93	32,7 ± 7,90
Peso, kg (mediana, intervalo)	75,0 (47-119)	75,0 (47-119)	72,2 (57-106)
Altura, cm (mediana, intervalo)	170,0 (155-194)*	170,0 (155-194)	171,0 (158-185)*
Promedio ± SD de latencia del ojo contralateral, ms		144,4 ± 6,2	147,7 ± 5,3
Promedio ± SD de amplitud del ojo afectado, nV		87,2 ± 48,6	78,4 ± 57,6
Promedio ± SD de amplitud del ojo contralateral, nV		156,8 ± 57,3	167,4 ± 34,6

Sujetos con < 60 % segmentos mensurables, n (%)	13 (34)	4 (22)	9 (45)

mfVEP = potenciales evocados visuales multifocales; SD = desviación estándar *n = 20; total = 38.

En los sujetos del subestudio de mfVEP como un todo (ITT) e incluidos en la población PP, el grupo tratado con anticuerpo anti-LINGO-1 presentó una mejora de la latencia de VEP en comparación con placebo en la semana 24 (diferencia de -4,97 ms [P=.37] en la población de subestudio ITT y -11,78 ms [P=.06] en la población de subestudio PP; **Figura 10).** Una mejora en comparación con placebo de -3,82 ms (P=.50) se observó en la semana 32 en el subestudio ITT y de -9,38 ms (P 15) en el subestudio de la población de PP (mediante MMRM).

Se identificó que un total de 13 sujetos (4 asignados a placebo y 9 asignados a anticuerpo anti-LINGO-1) que participaron en el subestudio tuvieron una recuperación de latencia mediante el uso de FF-VEP (la latencia del ojo afectado a las 24 semanas volvió a un valor dentro del 10 % de la latencia inicial del ojo contralateral) en comparación con 18 sin recuperación (11 con placebo; 7 con anticuerpo anti-LINGO-1). Se comparó la extensión de la recuperación de latencia mediante mfVEP en estos sujetos. Hubo significativamente menos retraso de latencia de mfVEP en la semana 24 en los que tuvieron recuperación de latencia de FF-VEP **(Figura 11).** También hubo una tendencia hacia una diferencia significativa en la recuperación de amplitud de mfVEP **(Figura 11**) en los que tuvieron recuperación de latencia de FF-VEP que no fue evidente mediante el uso de FF-VEP.

Se muestra un resumen de la eficacia del anticuerpo anti-LINGO-1 sobre la latencia de mfVEP en la **Tabla 17,**

Tabla 17

	Semana 24 ANCOVA (LOCF)	**Semana 24 MMRM**	**Semana 32 MMRM**
Población ITT	-4,970	-5,636	-3,592
Δ dif. (valor de p)	(0,3680)	(0,3127)	(0,5543)
Mejora respecto al placebo	22,1 %	25 %	18,5 %
Por protocolo	-11,78	-10,720	-9,379
Δ dif. (valor de p)	(0,0638)	(0,0962)	(0,1456)
Mejora respecto al placebo	47,5 %	44,9 %	42,2 %

Promedio del ojo contralateral de referencia de RENEW = 146 mseg
Promedio del ojo afectado con placebo de RENEW en la semana 24 = 169 mseg

La comparación de los cambios de amplitud o latencia de mfVEP del subestudio con otros criterios de valoración de eficacia en las poblaciones PP e ITT del ensayo RENEW reveló varias correlaciones **(Tabla 18).**

Tabla 18: Correlaciones elevadas identificadas para el cambio en la semana 24 para el ojo afectado a partir del valor de referencia del ojo contralateral no afectado*

	Subestudio y PP (n = 31)			**Total del subestudio (n = 39)**		
	Placebo n=16	**100 mg/kg de anti-LINGO-1 n=15**	**Total**	**Placebo n=18**	**100 mg/kg de anti-LINGO-1 n=21**	**Total**
Promedio de latencia de mfVEP y latencia de FF-VEP	r = 0,98	r=0,93	r=0,96	r=0,98	r=0,91	r=0,95
Promedio de latencia de mfVEP y promedio de espesor de RGCL/IPL		r=-0,50			r=-0,50	
Promedio del latencia de mfVEP	r=-0,54			r=-0,54		

y promedio de amplitud de mFVEP				
Promedio de amplitud de mfVEP y latencia de FF-VEP		r=0,52		r=-0,58
Promedio de amplitud de mfVEP y latencia de FF-VEP	r=0,63		r=0,63	
Promedio de amplitud de mfVEP y promedio de espesor de RGCL/IPL		r=0,51		r=0,51

FF-VEP = potenciales evocados visuales de campo completo; ITT = intención de tratamiento; mfVEP = potenciales evocados visuales multifocales;

PP = según protocolo; RGCL/IPL = capa de células ganglionares/capa plexiforme interna.

*Los resultados de amplitud o latencia del subgrupo de mfVEP se compararon con otros criterios de valoración de eficacia en las poblaciones ITT y PP del ensayo RENEW.

De manera adicional, se observó la condición del ojo contralateral en el tiempo durante el estudio mediante amplitud y latencia de mfVEP. La amplitud de mfVEP del ojo contralateral en el tiempo se muestra en la **Tabla 19.**

Tabla 19

Consulta	**Placebo (N = 18) nanovoltios**	**Anti-LINGO-1 (N = 21) nanovoltios**	**Valor p**
referencia	180,927 (72,75)	196,237 (55,89)	
Semana 4	161,802 (54,83)	183,7 (52,55)	0,236
Semana 8	165,581(58,5)	179,5 (52,36)	0,78
Semana 12	159,456 (57,28)	182,16 (45,28)	0,18
Semana 16	165,748 (58,34)	186,14 (49,15)	0,18
Semana 20	153,78 (55,74)	191,54 (49,4)	0,0019
Semana 24	162,726 (58,81)	182,875 (61,89)	0,048
Semana 32	146,142 (51,14)	186,218 (55,57)	0,0006

Se observó un efecto fuerte del tratamiento mediante mfVEP sobre la prevención de pérdida de amplitud y preservación de la amplitud en el ojo contralateral. Véase la **Figura 12.** Tal como se muestra **en la Figura 12**, la amplitud de mfVEP cayó en el ojo contralateral en el grupo tratado con placebo incluso en la semana 20, lo cual indica la presencia de daño en el ojo contralateral. En los grupos tratados con anticuerpo anti-LINGO-1, la amplitud de mfVEP se preservó hasta la semana 32 del estudio. Por lo tanto, el anticuerpo anti-LINGO-1 previno que se estableciera el daño en el ojo contralateral de los sujetos después de un primer episodio de NOA.

Tanto en el ojo afectado como en el no afectado, se determinó el cambio en la amplitud de MF-VEP desde el valor de referencia en el mismo ojo durante 32 semanas. El cambio de promedio en la amplitud de MF-VEP por el tratamiento en el ojo afectado desde el valor de referencia en el ojo afectado (nV) se muestra en la **Tabla 20** y la **Figura 13.**

Tabla 20. Cambio promedio en la amplitud de MF-VEP por el tratamiento en el ojo afectado desde el valor de referencia en el ojo afectado durante 32 semanas.

Ojo afectado[a]	**Amplitud promedio, nV; 56 segmentos**	**Diferencia con respecto a placebo**

	Placebo	Anti-LINGO-1	Diferencia estimada	95 % de CI	Valor P
Cambio en la semana 4	23,548	25,210	1,662	-18,462 a 21,786	.8678
Cambio en la semana 8	30,743	30,335	-0,408	-21,083 a 20,267	.9683
Cambio en la semana 12	29,920	41,556	11,636	-13,257 a 36,528	.3491
Cambio en la semana 16	34,443	43,119	8,677	-15,225 a 32,578	.4662
Cambio en la semana 20	29,547	50,178	20,631	-3,621 a 44,883	.0930
Cambio en la semana 24	29,864	43,516	13,652	-11,658 a 38,962	.2808
Cambio en la semana 32	25,882	48,198	22,316	-1,261 a 45,893	.0628

El cambio promedio en la amplitud de MF-VEP por el tratamiento en el ojo no afectado desde el valor de referencia en el ojo no afectado (nV) durante 32 semanas se muestra en la **Tabla 21** y la **Figura 14,**

Tabla 21. Cambio promedio en la amplitud de MF-VEP por el tratamiento en el ojo no afectado desde el valor de referencia en el no ojo afectado durante 32 semanas.

Ojo contralateral	Amplitud promedio, nV; 56 segmentos		Diferencia con respecto a placebo		
	Placebo	Anticuerpo anti-LINGO-1	Diferencia estimada	CI al 95 %	Valor P
Cambio en la semana 4	-14,017	-6,126	7,891	-5,926 a 21,708	.2543
Cambio en la semana 8	-12,361	-4,814	7,547	-9,399 a 24,493	.3723
Cambio en la semana 12	-18,452	-2,628	15,824	-0,608 a 32,256	.0585
Cambio en la semana 16	-17,522	-2,845	14,677	-1,456 a 30,809	.0731
Cambio en la semana 20	-24,336	1,120	25,456	8,150 a 42,762	.0053

Cambio en la semana 24	-17,565	-0,588	16,977	-0,225 a 34,178	.0529
Cambio en la semana 32	-31,407	1,926	33,333	16,408 a 50,258	.0004

Además, el cambio en la latencia (mseg) del ojo contralateral se midió mediante mfVEP en el tiempo durante el estudio. Se realizó un análisis de MMRM-ITT mediante el uso de todos los puntos temporales y se muestra en la **Tabla 22.** No hubo diferencia significativa en la latencia medida mediante mfVEP en el tiempo en el ojo contralateral cuando se trató con placebo en comparación con el anticuerpo anti-LINGO-1,

Tabla 22

Consulta	**Placebo mseg**	**Anti-LINGO-1 mseg**	**Diferencia**	**Valor p**
referencia	144,45(6,2)	147,68(5,33)		
Semana 4	145,35(6,8)	148,68(4,78)	0,623	0,43
Semana 8	145,405(6,4)	148,37(4,8)	-0,442	0,63
Semana 12	146,65(5,8)	149,110(4,7)	-0,772	0,41
Semana 16	145,83(6,18)	149,56(4,3)	-0,487	0,59
Semana 20	146,55(6,5)	148,7(5,1)	-1,885	0,09
Semana 24	146,95(5,1)	148,18(5,28)	-1,749	0,11
Semana 32	145,94(5,29)	149,14(4,68)	-0,771	0,39

Una comparación de las mediciones de resultado de eficacia en la latencia de FF-VEP en los que la recuperaron en comparación con los que no la recuperaron se muestra en la **Tabla 23** (las cantidades indican el cambio a las 24 semanas en comparación con el valor de referencia (ITT)).

Tabla 23

Mediciones de eficacia	**Recuperación en anti-LINGO-1 o placebo**	**Sin recuperación en anti-LINGO-1 o placebo**	**valor P**
Latencia de FF-VEP (mseg)*	4,51 (N=29)	29,33 (N=37)	**<**0,0001
Amplitud de FF-VEP (uV)*	-3,22 (N=29)	-2,64 (N=37)	0,587
Latencia de mfVEP (mseg)*	6,10 (N=13)	29,53 (N=16)	**<**0,0001

Amplitud de mfVEP (nV)*	-42,47 (N=13)	-65,92 (N=16)	0,098
Espesor de RGCL (micrones)*	-7,83(N=29)	-12,75(N=40)	0,0071
LCLA de 1,25 % (cantidad de letras)**	9,8 (N=27)	6,09 (40)	0,206
LCLA de 2,5 % (cantidad de letras)**	13,47 (N=27)	11,44 (N=40)	0,512
HCVA (cantidad de letras)**	10,78 (N=28)	12,40 (N=40)	0,528
VFQ de 39 ítems	14,87 (N=28)	15,24 (N=39)	0,828
NOS de 10 ítems	17,65 (N=27)	16,78 (N=38)	0,780
*Promedio ajustado en comparación con valor de referencia del ojo contralateral; ** Promedio ajustado en comparación con valor de referencia del ojo afectado			

Conclusiones para el ensayo RENEW

Los resultados descritos en el Ejemplo 1 muestran una mejora en la recuperación de latencia (una mayor reducción del retraso de latencia) medida mediante FF-VEP en el grupo con anticuerpo anti-LINGO-1 en comparación con placebo. El análisis en la población PP fue estadísticamente significativo; el análisis en la población ITT mostró una tendencia positiva (MMRM; semana 32). A nivel individual, el análisis de recuperación de latencia de FF-VEP mostró que la latencia en el ojo afectado se recuperó hasta un valor normal o casi normal, en casi el doble de sujetos tratados con anticuerpo anti-LINGO-1 (53 %) que con placebo (26 %). Los sujetos cuya latencia de FF-VEP se recuperó hasta un valor normal o casi normal habían experimentados una reducción de RGCL significativamente menor (promedio -7,83 µm) que los que no la recuperaron (promedio, -12,75 µm). La magnitud del efecto del tratamiento (alrededor de 40-50 % de mejora en el retraso de conducción o reducción de alrededor de 8-10 seg en la latencia P100) es congruente con la remielinización del nervio óptico mediante el anticuerpo anti-LINGO-1 después de la aparición de NOA.

No se observó un efecto del tratamiento detectable sobre los criterios de valoración secundarios de reducción mediante SD-OCT, LCLA y agudeza visual de alto contraste que midieron los efectos neuroprotectores. Sin embargo, los resultados revelaron que la reducción retinal se producía muy rápidamente, al menos la mitad antes de la primera dosis y el resto después de la segunda dosis.

Además, el efecto del tratamiento mediante anticuerpo anti-LINGO-1 fue mejor en el grupo de mayor edad, en pacientes con un deterioro de agudeza inicial superior y en pacientes con inicio de tratamiento temprano.

El anticuerpo anti-LINGO-1, opicinumab, mostró una mejora en el criterio de valoración primario del

estudio, recuperación de la latencia (tiempo para que una señal viaje desde l aretina hasta la corteza visual), tal como se mide mediante potencial evocado visual de campo completo (FF-VEP) en comparación con placebo. El estudio no mostró un efecto detectable sobre los criterios de valoración secundarios, inclusive el cambio en el espesor de las capas retinianas (neuronas y axones del nervio óptico) y la función visual, tal como se mide mediante tomografía de coherencia óptica (SD-OCT) y agudeza de letras de bajo contraste, respectivamente, tal como se describe en la presente. Los criterios de valoración primarios y secundarios midieron dos aspectos diferentes del impacto potencial del fármaco sobre el sistema visual (remielinización y neuroprotección). La falta de efectos del tratamiento en ambos criterios de valoración secundarios, agudeza visual de bajo contraste y OCT, es congruente. No se detectó efecto neuroprotector sobre la retina en la lesión de NOA en este estudio. Sin embargo, se observó un efecto protector del tratamiento con anticuerpo anti-LINGO-1 sobre la amplitud del mfVEP tanto en las vías visuales tanto del ojo afectado como del ojo contralateral durante 32 semanas, lo cual tuvo una significancia estadística elevada a las 32 semanas para la amplitud de mfVEP del ojo contralateral.

NCT01721161 se diseñó para estudiar la capacidad del anticuerpo anti-LINGO-1 de permitir la reparación de una lesión del nervio óptico por medio de remielinización axonal después de la aparición de un primer episodio de NOA. Este caracteriza los efectos sobre la remielinización mediante la medición de la latencia de la conducción del nervio entre la retina y la corteza visual en el cerebro mediante el uso de FF-VEP. El criterio de valoración primario midió la latencia de FF-VEP para el ojo afectado en la semana 24 en comparación con el valor de referencia del ojo contralateral no afectado. Los resultados mostraron un 34 por ciento de mejora (p=0,0504) en la recuperación de la latencia del nervio óptico en comparación con el placebo en la población por protocolo en a las 24 semanas e incluso mayor a las 32 semanas.

El análisis de la población por intención de tratamiento (ITT), que incluye pacientes en ambos grupos que no completaron el estudio, mostró una tendencia positiva pero no alcanzó una significancia estadística.

Los resultados en la presente muestran que el anticuerpo anti-LINGO-1 fue eficaz para provocar la remielinización del nervio óptico en pacientes que experimentaron un primer episodio de NOA, pero que todavía no tienen EM diagnosticable. Además, mostró claramente efectos protectores sobre la amplitud de mfVEP en las vías visuales del ojo afectado y el ojo contralateral durante 32 semanas. Por lo tanto, la administración del anticuerpo anti-LINGO-1 de forma temprana, tan pronto como aparece un primer episodio de NOA o antes de desarrollar EM diagnosticable, puede prevenir el empeoramiento de NOA y/o prevenir el desarrollo de EM.

RENEW es el primer ensayo clínico que demuestra la eficacia clínica del anticuerpo anti-LINGO-1 con

el acortamiento observado de la latencia de FF-VEP congruente con la remielinización del nervio óptico después de un primer episodio de NOA. Se observaron resultados congruentes en un subestudio que midió la latencia mediante el uso de VEP multifocal (mfVEP) y se describen en el Ejemplo 2. Se observaron efectos protectores de la amplitud mediante mfVEP tanto en el ojo afectado como el contralateral, y mediante amplitud de FF-VEP para el ojo afectado (no se muestran los datos). Los resultados de los análisis de seguridad muestran que el anticuerpo anti-LINGO-1 fue bien tolerado, con una incidencia y gravedad general de EA similar a los sujetos tratados con placebo. Los análisis de tolerabilidad y seguridad del ensayo se describen en el Ejemplo 3 y los resultados informados por los pacientes del ensayo se describen en el Ejemplo 4.

Se describe un segundo estudio en curso de descubrimiento de intervalo de dosis de fase 2 (SYNERGY) que investiga el anticuerpo anti-LINGO-1 en participantes con formas recurrentes de EM, por ejemplo, con el identificador de ensayos clínicos, n.º de identificador en ClinicalTrials.gov: NCT01864148.

La población por protocolo se define como los sujetos de la población ITT que completaron el estudio, no perdieron más de una dosis de anticuerpo anti-LINGO-1 o placebo y no recibieron terapias para modificar EM durante el período de estudio.

El ejemplo 2 describe el primer uso informado de mfVEP en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado. Los resultados del subestudio de mfVEP mostraron una mejora en la latencia de mfVEP (una mayor reducción del retraso de latencia) en el grupo con anticuerpo anti-LINGO-1 en comparación con placebo tanto en la semana 24 como en la semana 32. Las diferencias entre los grupos con placebo y anticuerpo anti-LINGO-1 fueron mayores cuando se compararon los sujetos del subestudio incluidos en la población PP en lugar de todos los participantes del subestudio. Los sujetos cuya latencia de FF-VEP (criterio de valoración primario del estudio RENEW) se recuperó hasta un valor normal o casi normal experimentaron menor retraso en la latencia de mfVEP desde el valor de referencia hasta la semana 24 (promedio de 6,1 ms) y una tendencia hacia una mejor recuperación de la amplitud ($P<.10$) que los que no la tuvieron (promedio 29,53 ms). Los cambios en la latencia de mfVEP se correlacionaron ampliamente con los cambios en la latencia de FF-VEP ($r > 0,91$), mientras que la correlación entre los cambios de amplitud fueron inferiores ($r = 0,63$).

Los resultados del subestudio de mfVEP son congruentes con los resultados generales de eficacia para el criterio de valoración primario (FF-VEP), tal como se describe en el Ejemplo 1. Esto sugiere que mfVEP podría ser un criterio de valoración potente en ensayos clínicos que investiguen la eficacia de agentes neuroprotectores y remielinizantes del SNC candidatos. Además, al generar resultados confiables e informativos en un subestudio internacional de múltiples centros, se ha establecido la factibilidad de esta técnica.

Los efectos del tratamiento del estudio RENEW (inclusive el subestudio de mfVEP) se produjeron en pocos meses (3-6 meses) y tuvo una magnitud (alrededor de 8-10 mseg) congruente con un mecanismo de acción de remielinización del SNC mediante el anticuerpo anti-LINGO-1. Debido a la pérdida significativamente reducida de amplitud de mfVEP en el ojo contralateral en el tiempo en el grupo tratado con anticuerpo anti-LINGO-1, es probable que el anticuerpo anti-LINGO-1 también tenga efectos neuroprotectores. Estos resultados sugieren que el anticuerpo anti-LINGO-1 puede ser neuroprotector en EM cuando se utiliza de forma profiláctica. Estos resultados también sugieren que el mFVEP de ojos sanos podría ser una forma de diagnosticar la EM de forma temprana, antes del desarrollo de síntomas de EM diagnosticable y/o antes de la aparición de NOA. Aunque no se observó una pérdida reducida de amplitud en el estudio de FF-VEP, esto se debió probablemente a la falta de sensibilidad de la medición de FF-VEP para cambios de amplitud. No se observó protección neuroaxonal en el estudio RENEW, probablemente debido a que la mayor parte de la reducción ya se había producido al momento de la primera dosis. Sin embargo, probablemente se observó neuroprotección cerebral en la vía visual con el tratamiento con anticuerpo anti-LINGO-1 durante el seguimiento longitudinal de la semana 32 de los sujetos de RENEW inscriptos en el subestudio de mfVEP.

Ejemplo 3: Seguridad y tolerabilidad del anticuerpo anti-LINGO-1 en NOA

Se evaluó la seguridad y tolerabilidad del anticuerpo anti-LINGO-1 en participantes del ensayo RENEW (NCT01721161) descrito en la presente (Ejemplos 1 y 2).

El protocolo de ensayo RENEW se describe en detalle en los ejemplos anteriores. Las evaluaciones de seguridad y tolerabilidad incluyeron eventos adversos (EA) y EA graves, resultados clínicos de laboratorio (hematología, química sanguínea, análisis urológico), descubrimientos de examen físico, anomalías clínicamente relevantes en los signos vitales, resultados de resonancia magnética por imagen del cerebro, lecturas de electrocardiograma de 12 derivaciones, medición del anticuerpo anti-LINGO-1 en la sangre y signos y síntomas de NOA. Todos los sujetos que recibieron ≥ 1 dosis de tratamiento de estudio se incluyeron en la población de seguridad.

Resultados

Ochenta y dos sujetos recibieron placebo (n=41) o anticuerpo anti-LINGO-1 (n=41) y tuvieron características iniciales sustancialmente similares **(Tabla 5).** La cantidad de sujetos con EA y la gravedad de los EA fueron similares entre los grupos con placebo y anticuerpo anti-LINGO-1 (**Tablas 24 y 25**). La cantidad de sujetos con un EA grave y que discontinuaron el tratamiento fue mayor en el grupo con anticuerpo anti-LINGO-1 que en el grupo con placebo **(Tabla 24).**

Tabla 24. Resumen de EA

EA, n (%)	Placebo n=41	Anti-LINGO-1 n=41	Todos los sujetos N=82
Cualquier EA	34 (83)	34 (83)	68 (83)
EA serio	2(5)	5(12)	7(9)
EA serio relacionado con el tratamiento	0	3(7)	3(4)
Discontinuación de tratamiento debido a EA	1(2)	3(7)	4(5)
Se retiró del estudio debido a EA	2(5)	3(7)	5(6)

Tabla 25 Gravedad de EA

EA, n (%)	Placebo n=41	Anti-LINGO-1 n=41	Todos los sujetos N=82
Cualquier EA	34 (83)	34 (83)	68(83)
EA leve	12 (29)	13 (32)	25 (30)
EA moderado	20 (49)	18(44)	38 (46)
EA grave	2(5)	3(7)	5(6)

Cuatro sujetos discontinuaron el tratamiento debido a un EA. En el grupo con placebo, un paciente discontinuó el tratamiento (debido a EM). En el grupo tratado con anticuerpo anti-LINGO-1, 3 pacientes discontinuaron el tratamiento debido a EA serios relacionados con el tratamiento. Dos de los tres pacientes tuvieron hipersensibilidad y en ambos pacientes se produjeron reacciones poco después del comienzo de la segunda infusión y se resolvieron completamente poco después de discontinuar la infusión. El tercer paciente tuvo un caso asintomático de aumento de alanina y aspartato aminotransferasas que se informó como hepatopatía, se observó primero después de la segunda infusión y se resolvió después de discontinuar el tratamiento.

Ocurrieron EA serios en 7 sujetos. Dos sujetos en el grupo con placebo experimentaron EA serios. Además del sujeto que discontinuó el tratamiento, un segundo sujeto tuvo una pericarditis viral y dio positivo en una prueba de citomegalovirus. Cinco sujetos tuvieron EA serios en el grupo con anticuerpo anti-LINGO-1; 3 tuvieron que discontinuar el tratamiento (ver anteriormente), 1 sufrió una reincidencia de EM y 1 contrajo neuritis óptica en el ojo contralateral.

La incidencia de EA por clase de sistema de órganos (SOC, por sus siglas en inglés) fue en general similar entre grupos **(Tabla 26).** Sin embargo, se produjeron trastornos gastrointestinales más frecuentemente en las personas tratadas con anticuerpo anti-LINGO-1 que con placebo. Los síntomas gastrointestinales informados más comúnmente fueron náuseas (anticuerpo anti-LINGO-1, 12 % en

comparación con placebo, 7 %) y dispepsia (anticuerpo anti-LINGO-1, 5 % en comparación con placebo, 2 %). Se produjeron EA en ≥ 10 % de todos los sujetos, sin importar el grupo de tratamiento **(Tabla 27).** De estos, 3 se produjeron más frecuentemente con anticuerpo anti-LINGO-1 que con placebo: (i) fatiga (15 % contra 12 %), (ii) náuseas (12 % contra 7 %) y (iii) parestesia (10 % contra 0). Los restantes se produjeron con una frecuencia similar entre grupos o más frecuentemente en el grupo con placebo (fenómeno de Uhthoff). Los EA que se produjeron ≤ 4 horas después de la infusión fueron mayores en el grupo con anticuerpo anti-LINGO-1 que en el grupo con placebo **(Tabla 28).** El mismo evento no se produjo con cada infusión y los eventos fueron más frecuentes después de la segunda y tercera infusiones. Los eventos relacionados con la infusión más comunes fueron cefalea (7 %) y náuseas (7 %). Ambos eventos de hipersensibilidad se produjeron durante la segunda infusión.

Tabla 26. Incidencia de EA por clase de sistema de órganos

EA, n (%)	**Placebo n=41**	**Anti-LINGO-1 n=41**
Infecciones e infestaciones	22 (54)	19 (46)
Trastornos del sistema nervioso	22 (54)	22 (54)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración	10 (24)	9(22)
Trastornos oculares	7(17)	8(20)
Trastornos del tejido conjuntivo y musculoesquelético	7(17)	8(20)
Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel	7(17)	6(15)
Trastornos gastrointestinales	5(12)	12 (29)
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	4(10)	4(10)
Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimientos	3(7)	2(5)
Investigaciones	3(7)	6(15)
Trastornos psiquiátricos	3(7)	3(7)
Trastornos renales y urinarios	2(5)	2(5)
Trastornos del sistema reproductivo y las mamas	2(5)	1(2)

Tabla 27 Incidencia de EA que se producen en ≥ 10 % de los sujetos

EA, n (%)	**Placebo n=41**	**Anti-LINGO-1 n=41**
Nasofaringitis	13 (32)	12 (29)
Cefalea	11(27)	11 (27)
Fatiga	5 (12)	6 (15)
Náuseas	3 (7)	5 (12)
Parestesia	0	4 (10)

Fenómeno de Uhthoff	6 (15)	3 (7)

Tabla 28 Cantidad de sujetos con EA que se produjeron ≤ 4 horas después de la infusión

	Dosis 1 (Referencia)	**Dosis 2 (semana 4)**	**Dosis 3 (semana 8)**	**Dosis 4 (semana 12)**	**Dosis 5 (semana 16)**	**Dosis 6 (semana 20)**
Placebo						
Cantidad que recibió la dosis	41	39	40	37	37	37
Cantidad con EA	1	0	0	0	0	0
Anti-LINGO-1						
Cantidad que recibió la dosis	41	40	38	37	35	36
Cantidad con EA	3	8[a]	6	4	5	2
[a]Incluye 2 casos de hipersensibilidad que llevaron a discontinuar el tratamiento.						

Diecisiete sujetos tuvieron un aumento de peso > 7 % al valor de referencia. Placebo, n=4 (10 %) en comparación con anti-LINGO-1, n=13 (32 %). El análisis de subgrupo mostró que los sujetos que aumentaron > 7 % durante el estudio tenían una enfermedad inicial peor (inclusive mayores frecuencias de bloqueo de conducción, deterioro de la agudeza visual de alto contraste y retraso de latencia del potencial evocado visual). Tres participantes tuvieron una disminución de peso > 7 % (placebo, n=2; anticuerpo anti-LINGO-1, n=1). Otras investigaciones de seguridad y tolerabilidad fueron similares entre grupos.

Conclusiones de la seguridad y tolerabilidad

Los resultados muestran que el anticuerpo anti-LINGO-1 a la dosis de 100 mg/kg fue en general bien tolerado y la incidencia y gravedad general de EA fue similar a la de los sujetos tratados con placebo. En este estudio, se observaron pocos EA serios relacionados con el tratamiento y todos se resolvieron al discontinuar el tratamiento. La incidencia de EA graves no relacionados con el tratamiento también fue baja y la mayoría estaba relacionada con EM.

Los EA más comunes, sin importar el tratamiento, fueron nasofaringitis, cefalea, fatiga, fenómeno de Uhthoff y náuseas. Los EA más comunes que ocurren a una tasa mayor en el grupo con anticuerpo anti-LINGO-1 que con placebo fueron fatiga, náuseas y parestesia. No hubo muertes durante el ensayo. La incidencia de efectos adversos serios (EAS) fue mayor en el grupo tratado con anticuerpo anti-LINGO-1 (12 %) que en el grupo tratado con placebo (5 %). Dos pacientes tratados con el anticuerpo anti-LINGO-1 tuvieron EAS de reacciones de hipersensibilidad que se produjeron alrededor del momento de la infusión. Un paciente tuvo un EAS de elevación asintomática de transaminasas hepáticas, que se resolvió después de discontinuar el fármaco.

No se observó inmunogenicidad. Se observaron cantidades mayores de elevación asintomática en transaminasas en suero >3x ULN en el grupo tratado con anticuerpo anti-LINGO-1 que en el grupo tratado con placebo (anticuerpo anti-LINGO-1 7 % en comparación con placebo 0). Se observó una mayor incidencia de cambios en el peso posterior a la referencia mayores al 7 % (aumento en cualquier momento después de la referencia) en los sujetos tratados con anticuerpo anti-LINGO-1 (anticuerpo anti-LINGO-1 32 % en comparación con placebo 10 %).

La seguridad y tolerabilidad del anticuerpo anti-LINGO-1 en el tratamiento de NOA sustenta el uso y desarrollo clínico continuo del anticuerpo anti-LINGO-1 para enfermedades desmielinizantes del SNC.

Ejemplo 4: Efectos del anticuerpo anti-LINGO-1 sobre la calidad de vida relacionada con la visión en sujetos con NOA

El ensayo clínico RENEW se describe en detalle en los ejemplos anteriores. No hay actualmente resultados informados por el paciente (PRO) establecidos para NOA o para medir la remielinización. Por lo tanto, en el ensayo RENEW, se evaluó un criterio de valoración exploratorio adicional. En particular, se realizó una medición de PRO para la calidad de vida (QoL, por sus siglas en inglés) relacionada con la visión, el Cuestionario 25 de la función visual del Instituto Nacional de Ojos (NEI VFQ-25) (Mangione CM, et ál. Arch Ophthalmol. 1998;116(11): 1496-1504) para evaluar el beneficio del tratamiento de anticuerpo anti-LINGO-1. Este análisis evaluó la función visual autoinformada de pacientes con NOA aleatorizados para anticuerpo anti-LINGO-1 o placebo en RENEW.

El protocolo del ensayo RENEW se describe en detalle en los ejemplos anteriores. El NEI-VFQ-25, inclusive sus 13 elementos agregados, y el suplemento neuro-oftálmico de 10 elementos (NOS-10

(Raphael BA, et ál. Am j Ophthalmol. 2006; 142(6): 1026-1035.e2); criterios de valoración exploratorios), oscila entre 0 (deterioro grave) a 100 (sin deterioro). Un cambio de 4 puntos se considera clínicamente significativo (Suner IJ, et ál. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2009;50(8):3629-3635). Se realizó NEI VFQ-25 al inicio en las semanas 4, 8, 12,16, 20, 24 y 32. Los resultados de NEI VFQ-25 y NOS-10 se presentan por separado y combinados.

Análisis estadísticos:

La población PP se definió como sujetos que completaron el estudio, no perdieron > 1 dosis de tratamiento y no recibieron terapia de modificación de esclerosis múltiple. Los datos de la población PP se presentan en este ejemplo. Las diferencias entre tratamientos en el cambio de promedio en puntaje a partir del valor de referencia para cada una de las evaluaciones de QoL relacionada con la visión se analizaron mediante mediciones repetidas de modelo de efecto mixto (MMRM) y análisis de covarianza (ANCOVA). Los modelos de MMRM y ANCOVA se ajustaron para el valor de evaluación de QoL relacionada con la visión inicial y el grupo de tratamiento. La última observación realizada (LOCF, por sus siglas en inglés) se utilizó para imputarla en los análisis de ANOVA.

Resultados

Un total de 69 se incluyó en la población PP de RENEW y recibió ya sea placebo (n=36) o anticuerpo anti-LINGO-1 (n=33). Las características demográficas fueron similares al inicio (**Tabla 5**). Los puntajes de los pacientes reflejaron un deterioro considerable al inicio en el compuesto NEI VFQ-25 (Tabla 29). Los pacientes en el grupo con placebo tuvieron puntajes promedio ligeramente mayores al inicio en comparación con el grupo con anti-LINGO-1 (**Tabla 29**). Ambos grupos experimentaron mejoras sustanciales a partir del inicio en compuesto NEI VFQ-25 promedio ajustado, NOS-10, y puntajes de compuesto de NOS-10 y NEI VFQ-25 combinados hasta la semana 24 (**Figura 15**). Las diferencias entre tratamientos en el cambio de promedio de puntaje a partir del valor de referencia para cada una de las evaluaciones de QoL relacionada con la visión no fueron significativamente diferentes en ningún momento (**Figura 15**).

En la semana 24, la mayoría de los pacientes en ambos grupos tuvo una mejora ≥ 4 puntos en el puntaje del compuesto de NEI VFQ-25, mientras que unos pocos pacientes experimentaron una disminución ≥ 4 puntos (Figura 16). El cambio promedio a partir del valor de referencia para el compuesto de NEI VFQ-25, NOS-10, y el compuesto de NOS-10 y NEI VFQ-25 combinados no difería entre grupos de tratamiento basados en modelos de ANCOVA (Tabla 30).

Tabla 29. Características demográficas y QoL relacionada con la visión inicial (población PP)

Parámetro	**Placebo n=36**	**Anti-LINGO-1 n=33**	**Todos los sujetos N=69**
Mujeres, %	75	64	70

Blancos, %	97	97	97
Edad promedio ± SD, años	32,2 ± 8,80	31,2 ± 7,12	31,7 ± 8,00
Mediana de peso (intervalo), kg	73,8 (50-119)	72,2 (46-106)	72,5 (46-119)
Mediana de altura (intervalo), cm[a]	169,5 (155-194)	170,0 (158-188)	170,0 (155-194)
Promedio ± SD de puntaje compuesto de NEI VFQ-25[b]	79,0±16,6	75,5 ± 17,6	77,3 ± 17,02[d]
Promedio ± SD de puntaje de NOS-10[a]	69,8 ± 21,2	63,6±19,8	66,9 ± 20,6
Promedio ± SD del puntaje de compuesto de NOS-10 y NEI VFQ-25	77,2±16,9	70,4±18,3	74,0±17,8
[a]Placebo, n=34; anti-LINGO-1, n=31; total N=65. [b]Placebo, n=35; anti-LINGO-1, n=32; total N=67.			

Tabla 30. Cambio desde el valor de referencia del promedio en puntajes del compuesto de NEI VFQ-25, NOS-10. y compuesto de NOS-10 y NEI VFQ-25 combinados en la semana 24 analizados mediante ANCOVA[a] (población PP)

Parámetro	**Placebo n=36**	**Anti-LINGO-1 n=33**
Puntaje de compuesto de NEI VFQ-25		
Cambio promedio a partir del valor de referencia	15,17	13,51
Diferencia en comparación con placebo (95 % de CI)	—	-1,66 (-5,11% a 1,78 %)
valor *P*	—	.3374
Puntaje NOS-10		
Cambio promedio a partir del valor de referencia	17,40	16,04
Diferencia en comparación con placebo (95 % de CI)	—	-1,35 (-7,38% a 4,67%)
valor *P*	—	.6550
Puntaje compuesto de NOS-10 y NEI VFQ-25 combinados		
Cambio promedio a partir del valor de referencia	15,83	14,88
Diferencia en comparación con placebo (95 % de CI)	—	-0,95 (-5,08% a 3,19%)
valor P	—	.6487

[a]Ajustados para el valor de evaluación de QoL relacionada con la visión inicial y el grupo de tratamiento.

Conclusiones para los resultados informados por el paciente

El ensayo RENEW evaluó la función visual informada por el paciente en un episodio de NOA con una intervención. Los puntajes de NOS-10 y compuesto de NEI VFQ-25 de referencia indicaron que todos los pacientes tuvieron deterioro de la función visual al comienzo del estudio. Sin importar la lesión inicial o el grupo de tratamiento, los pacientes mostraron mejoras notables en puntajes de QoL relacionada con la visión a partir del valor de referencia hasta la semana 24. A pesar de las mejoras, el puntaje promedio del compuesto de NEI VFQ-25 a la semana 24 para cada grupo permaneció por debajo del puntaje posible de 100 (sin deterioro visual). El deterioro de la función visual de PRO residual es congruente con la pérdida permanente de neuronas que se produce temprano (véase el Ejemplo 3) y probablemente evitó el efecto del tratamiento sobre las evaluaciones de QoL relacionada con la visión y neuroprotección. No queda claro si alguno de los 49 elementos incluidos en NEI VFQ-25 o NOS-10 es sensible a la desmielinización o remielinización en el nervio óptico. NOS-10 puede ser más sensible, dado que mostró un mayor deterioro de la función visual en la referencia y fue más sensible al cambio durante el tiempo.

Ejemplo 5: Eficacia de anticuerpos anti-LINGO-1 en un estudio clínico para mejorar la EM recurrente-remitente (EMRR) y EM secundaria progresiva (EMSP)

La prueba de SYNERGY fue un estudio clínico de fase 2 llevado a cabo para evaluar la eficacia de anti-LINGO-1, por ejemplo BIIB033, por ejemplo opicinumab, para mejorar y enlentecer el empeoramiento de la EM recurrente-remitente (EMRR) y la EM secundaria progresiva (EMSP).

Métodos

Los pacientes recibieron placebo o un anti-LINGO-1 cada 4 semanas durante 72 semanas seguido de un período de seguimiento de doce semanas (ver **Figura 17).** El período de tratamiento fue precedido por un período de análisis de 28 días. 93 pacientes se encontraron en el grupo de placebo. Los pacientes en el grupo de tratamiento recibieron una de cuatro dosificaciones: 3 mg/kg (45 pacientes); 10 mg/kg (95 pacientes); 30 mg/kg (94 pacientes); o 100 mg/kg (92 pacientes). Los pacientes en ambos grupos de tratamiento y el grupo del placebo también se trataron con 30 microgramas de Avonex (IFN-β1) suministrados de forma intramuscular una vez por semana durante la duración del estudio.

Los sujetos elegibles tenían 18 a 58 años (inclusive) y tuvieron un diagnóstico confirmado de EMRR (mediante el criterio McDonald) o EMSP (mediante los criterios de Lublin y Reingold), un puntaje de EDSS de referencia de 2,0 a 6,0 y la actividad de la enfermedad durante el año anterior. Para los

sujetos con EMRR, la actividad de la enfermedad se definió como 2 o más ocurrencias de cualquiera de los siguientes 3 eventos dentro de los 12 meses anteriores al registro: una recurrencia clínica; una imagenología de resonancia magnética (RMI) de una lesión potenciada por gadolinio en el cerebro o la médula espinal; y/o una RMI de una lesión T2 nueva en el cerebro o médula espinal. Para los sujetos con EMSP, la actividad de la enfermedad se definió como 1 o más ocurrencias de cualquiera de los siguientes 2 eventos dentro de los 12 meses anteriores al registro: una recurrencia clínica y/o una RMI de una lesión nueva en el cerebro o médula espinal con potenciamiento de gadolinio. No se incluyeron las lesiones T2 nuevas para participantes con EMSP, ya que no son un indicador confiable en esta población para calificar individuos con una enfermedad "activamente recurrente". 80 % de sujetos tienen EMRR y 20 % de los sujetos tienen EMSP. Los sujetos no fueron expuestos a terapias de modificación de la enfermedad (DMT) o recibieron DMT previamente. Los sujetos fueron excluidos si tuvieron historial de resultados de laboratorio anómalos indicativos de una enfermedad significativamente más importante. Los sujetos con EMRR que anteriormente tuvieron una respuesta inadecuada a cualquier tratamiento con IFN beta aprobado también fueron excluidos. Esto se debe a que los participantes de SYNERGY recibieron una terapia de modificación de la enfermedad con IFN beta (IM IFN beta-1a) para tratar el componente inflamatorio de la enfermedad. Además, los sujetos con EM también fueron excluidos si recibieron tratamiento con: cualquier fármaco de EM de investigación dentro de 3 semanas o 5 semividas (la que tenga más duración) antes de la referencia; si recibieron una dosis alta de esteroides orales o IV dentro de los 30 días antes de la referencia; o si recibieron fingolimod o natalizumab dentro de los 3 meses anteriores a la referencia. Este período de interrupción de 3 meses se utilizó para asegurar que no hubiera ningún efecto antiinflamatorio producido por el tratamiento anterior con fingolimod o natalizumab en la referencia. Las características demográficas de referencia previas de los pacientes se muestran en la **Tabla 31.**

Tabla 31: Las características demográficas de referencia de los pacientes tratados con anti-LINGO-1

Característica	**Placebo (n=91)**	**3 mg/kg (n = 45)**	**10 mg/kg (n = 94)**	**30 mg/kg (n = 91)**	**100 mg/kg (n = 91)**	**Todos los pacientes (N = 412)**
Sexo, %	71	53	63	66	71	66
Raza, % **blanca**[a]	40	44	39	38	38	40
Edad promedio (años ± SD)	39,7 ± 9,27	36,5 ± 9,47	40,5 ± 9,60	40,9 ± 9,60	39,8 ± 9,14	39,8 ± 9,51

Peso, kg (media, intervalo)	71,0 (44-129)	67,0 (47-110)	69,0 (43-140)	69,8 (40-116)	71,8 (46-123)	70,0 (40-140)
Altura, cm (media, intervalo)	168,0 (147-193)	172,0 (152-188)	167,0 (154-195)	170,5 (151-193)	168,0 (152-197)	168,0 (147-197)

Los criterios de valoración primarios y secundarios de la prueba SYNERGY comprendieron 4 elementos característicos, como se muestra en la **Figura 18.** Los criterios de valoración primarios y secundarios compuestos utilizados en SYNERGY utilizan medidas establecidas de discapacidad, función cognitiva y función física en EM; EDSS; PASAT-3; T25FW; y/o 9HPT con mano dominante y no dominante. El uso de un criterio de valoración de múltiples componentes aseguró que los efectos del tratamiento fueron mejor detectados en el contexto de este estudio de prueba de concepto de fase 2. Un cambio en PASAT, T25FW y 9HPT (mano dominante y no dominante) definido como un cambio de ≥15 % a partir de la referencia confirmada 3 meses o más. Un cambio en el EDSS definido en la forma tradicional, confirmado 3 meses o después. Las características clínicas de referencia previas de los pacientes se muestran en la **Tabla 32.**

Tabla 32: Las características clínicas de referencia de los pacientes tratados con anti-LINGO-1

Características[a]	**Placebo (n=91)**	**3 mg/kg (n = 45)**	**10 mg/kg (n = 94)**	**30 mg/kg (n = 91)**	**100 mg/kg (n = 91)**
EDSS	3,66±1,45	3,34±1,39	3,39±1,52	3,54±1,40	3,42± 1,48
T25W	8,18 ± 7,76	6,36 ± 2,42	7,39 ± 5,10	7,21±4,30	7,56 ± 4,78
9HPT	25,12± 10,25	27,06± 13,12	27,74 ± 20,53	24,52 ± 9,19	25,17± 12,26
9HPT no - dominante	25,57 ± 8,00	27,87± 13,88	35,67 ± 78,50	24,93 ± 7,60	26,71 ± 13,63
PASAT-3	44,6±13,05	49,4±10,63	46,9±10,80	46,3 ± 12,60	46,1 ± 12,99
Enfermedad duración (años)	11,2 ± 9,18	9,4 ± 9,23	9,9 ± 8,35	10,7 ± 8,42	8,8±7,52
Cantidad (%) **con EMRR**	72 (77)	37 (82)	73 (77)	72 (77)	72 (78)
Recaídas en el año anterior	1,4 ± 0,66	1,5 ± 0,66	1,4 ± 0,71	1,5 ± 0,67	1,5±0,70

Volumen de cerebro completo (mL)	1421,9 ± 86,0	1442,0 ± 96,4	1416,4 ± 85,6	1416,5±92,0	1410,2 ± 86,2
MTR del cerebro completo (nMTRu)	0,19 ± 0,21	0,20 ± 0,27	0,25 ± 0,24	0,25 ± 0,22	0,17 ± 0,27
DTI-RD de cerebro completo	0,74 ± 0,04	0,74 ± 0,05	0,74 ± 0,04	0,73 ± 0,04	0,74 ± 0,05
Cantidad (%) **con lesiones Gd^+**	41 (44)	21 (47)	38 (40)	52 (56)	42 (46)

El EDSS se utilizó para evaluar el daño neurológico (que incluye discapacidad) en personas con EM. Se les proporciona a los pacientes con EM un puntaje de EDSS en función de su grado de anomalías en los 7 sistemas funcionales, además de su habilidad para caminar. Los puntajes varían de 0,0 (para un examen neurológico normal) a 10,0 (fallecimiento debido a EM); los puntajes en el medio indican un aumento en la discapacidad. Por lo tanto, una reducción en el puntaje de EDSS indica una mejora.

En el PASAT-3, los sujetos escuchan una serie de números hablados (1 número cada 3 segundos) y deben sumar cada uno al número anterior. El puntaje final es la cantidad total de sumas correctas realizadas en serie. Para este elemento, un aumento en el puntaje final indica un funcionamiento cognitivo mejorado, específicamente el procesamiento de la información.

El T25FW y el 9HPT miden de forma cuantitativa la función de las piernas y deambulación y la función de brazos y manos, respectivamente. En el T25FW, es necesario que los sujetos completen una caminata de 25 pies tan rápido como sea posible. La prueba de caminata se lleva a cabo una segunda vez, y el puntaje final es el tiempo promedio de las 2 caminatas completadas. Los registros de 9HPT registran el tiempo que le toma a un sujeto insertar y retirar 9 varillas de una tabla, con su mano dominante primero y luego con su mano no dominante. La prueba se lleva a cabo dos veces y el puntaje final es el tiempo promedio para ambas pruebas para cada una de las 2 manos. Para ambos de estos elementos, una reducción en el tiempo representa una mejora.

EDSS, PASAT-9, T25FW y 9HPT se mide cada 12 semanas durante 84 semanas. Los cambios en

PASAT-9, T25FW y 9HPT (cualquier mano) se definieron como un cambio de ≥15 % a partir de la referencia confirmada 3 meses o más. El cambio fue EDSS definido en la forma tradicional, confirmado 3 meses o después.

El uso de un criterio de valoración de múltiples componentes aseguró que los efectos del tratamiento fueron mejor detectados en el contexto de este estudio de prueba de concepto de fase 2. Los participantes del estudio exhibieron un intervalo de daños neurológicos en la referencia; según el criterio de inclusión, los participantes pueden tener EMRR o EMSP con una discapacidad mínima a grave.

También se utilizó un criterio de valoración de discapacidad funcional (FDE). El FDE comprende T25FW, 9HPT y la prueba de modalidades de símbolos y dígitos (SDMT). La SDMT es una prueba que evalúa la velocidad de procesamiento y la memoria funcional donde se le dan 90 segundos al sujeto para hacer pares de números específicos con figuras geométricas dadas basándose en una clave de referencia. Para esto el umbral para el cambio fue de 5 o más dígitos.

Resultados

Análisis de criterios de valoración primarios

La Figura 19 muestra la cantidad de sujetos en la prueba de SYNERGY en cada grupo de tratamiento que mejora el criterio de valoración primario al final de las 72 semanas. Se consideró que los sujetos mejoraron si mejoraron en cualquiera de EDSS, PASAT-3, T25FW y/o 9HPT con mano dominante y/o no dominante. Como se muestra en **Figura 19** 51,6 % de los sujetos en el grupo placebo mostró una mejora en 72 semanas, 51,1 % de sujetos en el grupo de tratamiento con 3 mg/kg mostró mejoras en las 72 semanas, 65,6 % de los sujetos en el grupo de tratamiento con 10 mg/kg mostró mejoras en las 72 semanas, 68,8 % de los sujetos en el grupo de tratamiento con 30 mg/kg mostró una mejora a 72 semanas, y 41,2 % de sujetos en el grupo de tratamiento con 100 mg/kg mostró una mejora a 72 semanas. Los sujetos en el grupo de tratamiento con 10 mg/kg y 30 mg/kg mostró una mejora con respecto al grupo de placebo, que tiene relaciones de probabilidades de 1,79 (95 % de CI 0,97-3,31; p=0,0636) y 2,06 (95 % de CI 1,11-3,84; p=0,022), respectivamente. Los sujetos en los grupos de tratamiento con 3 mg/kg y 100 mg/kg no muestran mejoras con respecto al placebo, con relaciones de probabilidades de 0,98 (95 % de CI 0,46-2,07; p=0,9584) y 0,66 (95 % de CI 0,36-1,21; p=0,1771), respectivamente. La evolución estimada de los que presentaron respuestas, relaciones de probabilidades, 95 % de intervalos de confianza y valores p mostrados en la **Figura 19** en función de la regresión logística ajustada para las evaluaciones del tipo de EM, región y componente de referencia. El valor p de prueba de tendencia se basa en un contraste lineal en la regresión logística. La **Figura 20** muestra la relación de probabilidades en función de la dosificación de anti-LINGO-1. Los resultados presentados en la presente sugieren que la respuesta a anti-LINGO-1 no es monotónica.

Las **Figuras 21A-21D** son gráficas que muestran el puntaje de respuesta general en 72 semanas mediante el modelo mixto para mediciones repetidas (MMRM) en cada dosificación. Los datos se ajustaron para las evaluaciones del tipo de EM, región y componente de referencia. El puntaje de respuesta general incorpora un aumento de la mejora y una reducción del empeoramiento y se basa en todos los componentes de los criterios de valoración primarios y secundarios salvo PASAT-3.

Como se muestra en la **Tabla 33** los datos del criterio de valoración primario se estratificaron de acuerdo con la edad, el subtipo de la enfermedad y la duración de la enfermedad. La **Figura 22**muestra la relación de probabilidades en función de la dosificación de anti-LINGO-1 para cada uno de los subgrupos.

Entre los sujetos que tenían menos de 40, los sujetos en el grupo de tratamiento con 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg mostraron una mejora con respecto al grupo de placebo, que tiene relaciones de probabilidades de 1,81 (95 % de CI 0,70-4,66, p=.2180), 2,69 (95 % de CI 1,09-6,63, p=.0318) y 4,05 (95 % de CI 1,60-10,24, p=.0031), respectivamente. Los sujetos en el grupo de tratamiento con 100 mg/kg no muestran mejoras con respecto al placebo, con una relación de probabilidades de 0,91 (95 % de CI 0,38-2,17; p=8341), respectivamente. Entre los sujetos que tenían 40 años o más, los sujetos en el grupo de tratamiento con 10 mg/kg y 30 mg/kg mostraron una mejora con respecto al grupo de placebo, que tiene relaciones de probabilidades de 1,19 (95 % de CI 0,51-2,79, p=.6919) y 1,12 (95 % de CI 0,47-2,65, p=.7986), respectivamente. Los sujetos en el grupo de tratamiento con 3 mg/kg y 100 mg/kg no muestran mejoras con respecto al grupo de placebo, con relaciones de probabilidades de 0,33 (95 % de CI 0,08-1,29; p=11080) y 0,47 (95 % de CI 0,19-1,13, p=.0915), respectivamente. Los resultados presentados en la presente sugieren un efecto del tratamiento más potente para la mejora de una discapacidad preexistente y un daño a la función neurológica en los sujetos de menos de 40 años de edad.

Entre los sujetos con EMRR, los sujetos en el grupo de tratamiento con 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg mostraron una mejora con respecto al grupo de placebo, que tiene relaciones de probabilidades de 1,08 (95 % de CI 0,47-2,45, p=.8610), 2,14 (95 % de CI 1,06-4,29, p=.0326) y 2,24 (95 % de CI 1,11-4,50, p=.0237), respectivamente. Los sujetos en el grupo de tratamiento con 100 mg/kg no muestran mejoras con respecto al placebo, con una relación de probabilidades de 0,62 (95 % de CI 0,31-1,23; p=1708), respectivamente. Entre los sujetos con EMSP, los sujetos en el grupo de tratamiento con 30 mg/kg mostraron mejoras con respecto al grupo de placebo, con una relación de probabilidades de 1,46 (95 % de CI 0,36-5,90, p=.5916). Los sujetos en los grupos de tratamiento con 3 mg/kg, 10 mg/kg y 100 mg/kg no mostraron una mejora con respecto al placebo, que tiene relaciones de probabilidades de 0,61 (95 % de CI 0,10-3,74, p=.5913), 0,93 (95 % de CI 0,25-3,51, p=.9137) y 0,81 (95 % de CI 0,21-3,12, p=.7629), respectivamente. Los resultados presentados en la presente sugieren un efecto

de tratamiento más potente para los sujetos que tienen EMRR que para los sujetos que tienen EMSP. Entre los sujetos con una duración de la enfermedad de menos de 8 años, los sujetos en el grupo de tratamiento con 3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg y 100 mg/kg mostraron una mejora con respecto al placebo, que tiene relaciones de probabilidades de 3,05 (95% de CI 1,01-9,25, p=0482), 3,12 (95% de CI 1,25-7,83=.0152), 1,98 (95% de CI 0,80-4,92, p=.1401), y 1,19 (95% de CI 0,50-2,82, p=.6888), respectivamente. Entre los sujetos con una duración de la enfermedad de 8 años o más, los sujetos en el grupo de 10 mg/kg y 30 mg/kg mostraron una mejora con respecto al placebo, que tiene relaciones de probabilidades de 1,12 (95 % de CI 0,48-2,61, p=.7951) y 2,18 (95 % de CI 0,92-5,14, p=.0763), respectivamente. Los sujetos en los grupos de tratamiento con 3 mg/kg y 100 mg/kg no muestran mejoras con respecto al placebo, con relaciones de probabilidades de 0,28 (95 % de CI 0,08-0,93; p=0370) y 0,33 (95 % de CI 0,13-0,82; p=0169), respectivamente. Los resultados presentados en la presente sugieren que los sujetos con una duración de la enfermedad de menos de 8 años experimentan un efecto del tratamiento mayor que cuando se trataron con anti-LINGO-1.

Tabla 33, Eficacia en el criterio de valoración primario mediante análisis del subgrupo demográfico de referencia preespecificado con respecto a placebo; en función de la regresión logística ajustada para las evaluaciones del tipo EM, región y componente de referencia.

	3 mg/kg	**10 mg/kg**	**30 mg/kg**	**100 mg/kg**
Edad <40 y, n **Relación de probabilidades (95% de CI)**	32 1,81 (0,70-4,66) .2180	41 2,69(1,09-6,63) .0318	41 4,05 (1,60-10,24) .0031	47 0,91 (0,38-2,17) .8341
Edad >40 y, n **Relación de probabilidades (95% de CI)**	13 0,33 (0,08-1,29) .1108	53 1,19(0,51-2,79) .6919	50 1,12(0,47-2,65) .7986	44 0,47 (0,19-1,13) .0915
EMRR, n **Relación de probabilidades (95% de CI)**	37 1,08 (0,47-2,45) .8610	73 2,14(1,06-4,29) .0326	72 2,24(1,11-4,50) .0237	72 0,62 (0,31-1,23) .1708

EMSP, n **Relación de probabilidades (95% de CI)**	8 0,61 (0,10-3,74) .5913	21 0,93 (0,25-3,51) .9137	19 1,46 (0,36-5,90) .5916	19 0,81 (0,21-3,12) .7629
Duración de la enfermedad <8 y, n relación de probabilidades (95 % de CI) valor *p*.	23 3,05 (1,01-9,25) .0482	44 3,12(1,25-7,83) .0152	40 1,98 (0,80-4,92) .1401	48 1,19(0,50-2,82) .6888
Duración de la enfermedad ≥8 y, n relación de probabilidades (95 % de CI) valor *p*	22 0,28 (0,08-0,93) .0370	50 1,12(0,48-2,61) .7951	51 2,18 (0,92-5,14) .0763	43 0,33 (0,13-0,82) .0169

Se proporcionan mediciones para los componentes individuales del criterio de valoración primario en la **Tabla 34.** Los sujetos en los grupos de tratamiento con 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg mostraron mejora en el puntaje de EDSS con respecto al placebo, que tiene relaciones de probabilidades de 1,08 (95 % de CI 0,36-3,26, p=.8938), 1,58 (95 % de CI 0,67-3,72, p=.2967) y 1,09 (95 % de CI 0,44-2,72, p=.8464), respectivamente. Los sujetos en el grupo de tratamiento con 100 mg/kg no muestran mejoras en el puntaje de EDSS con respecto al placebo, con una relación de probabilidades de 0,97 (95 % de CI 0,38-2,45; p=9433), respectivamente. Los sujetos en el grupo de tratamiento con 10 mg/kg mostró mejora en el 9HPT con mano dominante con respecto al placebo, con una relación de probabilidades de 1,25 (95 % de CI 0,58-2,70; p=5767), respectivamente. Los sujetos en los grupos de tratamiento de 3 mg/kg, 30 mg/kg y 100 mg/kg no muestran una mejora en 9HPT de mano dominante con respecto al placebo, que tiene relaciones de probabilidades de 0,84 (95 % de CI 0,31-2,30, p=.7296), 0,96 (95 % de CI 0,43-2,17, p=.9293), y 0,83 (95 % de CI 0,36-1,91, p=.6624), respectivamente. Los sujetos en los grupos de tratamiento con 10 mg/kg y 30 mg/kg mostró mejoras en 9HPT con mano no dominante con respecto al placebo, con relaciones de probabilidades de 2,42 (95 % de CI 1,03-5,68; p=0415) y 1,36 (95 % de CI 0,54-3,42; p=5080), respectivamente. Los sujetos en los grupos de tratamiento con 3 mg/kg y 100 mg/kg no mostró mejoras en 9HPT con mano no dominante al placebo, con relaciones de probabilidades de 0,88 (95 % de CI 0,26-3,03; p=8392) y 0,99 (95 % de CI 0,37-2,61; p=9767), respectivamente. Los sujetos en los grupos de tratamiento con 3 mg/kg y 10 mg/kg mostró mejoras en T25FW con respecto al placebo, con relaciones de

probabilidades de 1,81 (95 % de CI 0,69-4,76; p=2269) y 1,31 (95 % de CI 0,57-3,00; p=5261), respectivamente. Los sujetos en los grupos de tratamiento con 30 mg/kg y 100 mg/kg no muestran mejoras en T25FW con respecto al placebo, con relaciones de probabilidades de 0,77 (95 % de CI 0,30-1,93; p=5724) y 0,94 (95 % de CI 0,39-2,28; p=8981), respectivamente. Los sujetos en los grupos de tratamiento con 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg mostraron mejora en el puntaje de PASAT-3 con respecto al placebo, que tiene relaciones de probabilidades de 1,21 (95 % de CI 0,45-3,25, p=.7048), 1,24 (95 % de CI 0,58-2,68, p=.5823) y 1,60 (95 % de CI 0,74-3,44, p=.2312), respectivamente. Los sujetos en el grupo de tratamiento con 100 mg/kg no muestran mejoras en PASAT-3 con respecto al placebo, con una relación de probabilidades de 0,51 (95 % de CI 0,22-1,20; p= 1213).

Tabla 34. Mejoradores confirmados en componentes individuales del criterio de valoración primario con respecto a placebo; en función de la regresión logística ajustada para las evaluaciones del tipo EM, región y componente de referencia.

	3 mg/kg (n = 45)	**10 mg/kg (n = 94)**	**30 mg/kg (n = 91)**	**100 mg/kg (n = 91)**
EDSS Relación de probabilidad (95 % de CI) valor *p*	1,08 (0,36-3,26) .8938	1,58 (0,67-3,72) .2967	1,09 (0,44-2,72) .8464	0,97 (0,38-2,45) .9433
Relación de probabilidad de 9HPT con mano dominante (95 % de CI) valor *p*	0,84 (0,31-2,30) .7296	1,25 (0,58-2,70) .5767	0,96 (0,43-2,17) .9293	0,83 (0,36-1,91) .6624
9HPT con mano no Relación de probabilidad (95 % de CI) valor *p*	0,88 (0,26-.8392	2,42(1,03-5,68) .0415	1,36 (0,54-.5080	0,99 (0,37-.9767
T25FW Relación de probabilidad (95 % de CI) valor *p*	1,81 (0,69-4,76) .2269	1,31 (0,57-3,00) .5261	0,77 (0,30-1,93) .5724	0,94 (0,39-2,28) .8981
PASAT-3 Relación de probabilidad (95 % de CI) valor *p*	1,21 (0,45-3,25) .7048	1,24 (0,58-2,68) .5823	1,60 (0,74-3,44) .2312	0,51 (0,22-1,20) .1213

Análisis de DTI de cerebro completo

Los datos del criterio de valoración primario estratificado de acuerdo con la imagenología del tensor de difusión (DTI) difusividad radial (RD) de cerebro completo en la referencia. Se cree que un aumento en

la DTI (RD) se relaciona con la desmielinización y un aumento en la gravedad de la enfermedad de EM. Los datos del criterio de valoración primario se estratificó de acuerdo con si el paciente tuvo una DTI (RD) de cerebro completo de referencia de menos de la media de la población (0,73 x10^-3mm^2/s) o mayor que o igual a la media de la población (0,73 x10^-3mm^2/s).

Tal como se muestra en la **Tabla 35 y 36** en pacientes con DTI (RD) de cerebro completo de menos de 0,73 x10^-3mm^2/s, todos los grupos de tratamiento (por ejemplo, 3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg y 100 mg/kg) mostró una mejora en el criterio de valoración primario con respecto al grupo de placebo. Los grupos de tratamiento con 3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg y 100 mg/kg tuvo relaciones de probabilidades de 3,55 (95 % de CI 1,18-10,69, p=.0242), 6,35 (95 % de CI 2,43-16,62, p=.0002), 2,90 (1,17-7,19, p=.0217), y 1,59 (95 % de CI 0,64-3,98, p=.3193), respectivamente. De forma similar, cuando se evaluó el criterio de valoración primario sin PASAT-3 o cuando se utilizó solamente el EDSS como un criterio de valoración en 72 semanas, todos los grupos de tratamiento (por ejemplo, 3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg y 100 mg/kg) mostraron una mejora con respecto al grupo de placebo.

En contraste, en pacientes que tienen una DTI (RD) de cerebro completo de referencia de más de o igual a 0,73 x10^-3mm^2/s, solamente un grupo de tratamiento, 30 mg/kg, mostró la mejora en el criterio de valoración primario con respecto al placebo, con una relación de probabilidades de 1,75 (95 % de CI 0,68- 4,53, p=.2488). Los grupos de tratamiento 3 mg/kg, 10 mg/kg y 100 mg/kg no mostraron una mejora, con relaciones de probabilidades de 0,33 (95 % de CI 0,10-1,07, p=.0645), 0,76 (95 % de CI 0,31-1,88, p=.5581) y 0,34 (95 % de CI 0,14-0,85, p=.0204), respectivamente.

La Figura 23 muestra la relación de probabilidades en función de una dosificación anti-LINGO-1 para la DTI (RD) de cerebro completo o menos de 0,73 x10^-3mm^2/s y para la DTI (RD) de cerebro completo de más de o igual a 0,73 x10^-3mm^2/s.

Cuando se evaluó el criterio de valoración primario sin PASAT-3, los grupos de tratamiento con 10 mg/kg y 30 mg/kg mostraron mejora. Cuando se utilizó solamente el EDSS como un criterio de valoración en 72 semanas, ninguna de los grupos de tratamiento mostró mejora (ver **Tabla 35) Tabla 35:** Mejora de la DTI (RD) de cerebro completo

% Relación de posibilidades	**Placebo n=91**	**3 mg/kg n=45**	**10 mg/kg n=94**	**30 mg/kg n=91**	**100 mg/kg n=91**
DTI (RD) de cerebro completo de referencia < 0,73 x 10^-3mm^2/s (media)					
Primarios	39,7%	**70,1%** **3,55**	**80,7%** **6,35**	**65,6%** **2,90**	**51,2%** **1,59**

Primarios sin PASAT3	30,8%	**56,2%** **2,89**	**66,0%** **4,38**	**38,1%** **1,69**	**40,5%** **1,53**
EDSS	9,0%	**26,2%** **3,57**	**25,9%** **3,53**	**12,4%** **1,43**	**18,3%** **2,26**
DTI (RD) de cerebro completo de referencia < 0,73 x 10^-3mm^2/s (media)					
Primarios	60,8%	34,2% 0,33	54,3% 0,76	**73,1%** **1,75**	34,6% 0,34
Primarios sin PASAT3	47,0%	28,1% 0,44	**48,8%** **1,07**	**49,8%** **1,12**	29,3% 0,47
EDSS	16%	0	11%	15%	9%

En pacientes con una MTR de cerebro completo de menos de o igual a 0,26 nMTRu, los grupos de tratamiento de 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg mostraron una mejora en el criterio de valoración primario con respecto al grupo de placebo. Los grupos de tratamiento con 3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg y 100 mg/kg tuvieron relaciones de probabilidades de 1,05 (95 % de CI 0,34-3,23, p=.9307), 2,20 (95 % de CI 0,90-5,38, p=.0849), 2,31 (95 % de CI 0,93-5,70, p=.0703), y 0,70 (95 % de CI 0,27-1,85, p=.4764), respectivamente. En contraste, en pacientes con una MTR de cerebro completo de referencia de más de 0,26 nMTRu, solamente los sujetos en el grupo de tratamiento con 10 mg/kg y 30 mg/kg mostraron una mejora en el criterio de valoración primario con respecto al grupo de placebo, que tiene relaciones de probabilidades de 1,45 (95 % de CI 0,60-3,53, p=.4084) y 1,82 (95 % de CI 0,74-4,47, p=.1926), respectivamente. Los sujetos en los grupos de tratamiento con 3 mg/kg y 100 mg/kg no muestran mejoras en el criterio de valoración primario con respecto al grupo de placebo, con relaciones de probabilidades de 0,95 (95 % de CI 0,33-2,72; p=.9294) y 0,56 (95 % de CI 0,25-1,26; p=.1622), respectivamente.

La **Figura 23** muestra la relación de probabilidades en función de una dosificación de anti-LINGO-1 para el MTR de cerebro completo de menos de o igual a 0,26 nMTRu y para MTR de cerebro completo de más de 0,26 nMTRu. nMTRu son unidades de MTR normalizadas. Con el fin de comparar directamente los datos adquiridos en diferentes centros, los valores de MTR se mapean en una escala normalizada donde 0 es la MTR media de materia gris normal y 1 es la MTR meda de la materia blanca normal. Estos valores de referencia se miden para un escáner particular mediante una ejecución de prueba para el sitio, que se lleva a cabo en un sujeto saludable. Mediante los valores de referencia de la ejecución de prueba, se construye una función de mapeo lineal que traduce los valores

de MTR de ese escáner en valor de MTR calibrados en la escala normalizada. En la escala normalizada, los valores de MTR en el tejido cerebral, que incluye lesiones no agudas, típicamente varían de alrededor de -0,5 a 1,5. La MTR en lesiones agudas puede ser mucho más baja. (Ver Brown RA, et ál. Proc Inti Soc Mag Reson Med. 2011; 19:4082).

En pacientes con un volumen de cerebro completo normalizado de menos de o igual a 1419,94 mL, los grupos de tratamiento de 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg mostraron una mejora en el criterio de valoración primario con respecto al grupo de placebo. Los grupos de tratamiento 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg tuvieron relaciones de probabilidades de 1,16 (95 % de CI 0,43-3,12, p=.7626), 2,38 (95 % de CI 1,01-5,63, p=.0483) y 2,93 (95 % de CI 1,23-6,96, p=.0151), respectivamente. Los sujetos en el grupo de tratamiento con 100 mg/kg no muestran mejoras en el criterio de valoración primario con respecto al grupo de placebo, con una relación de probabilidades de 0,72 (95 % de CI 0,30-1,73; p=4650), respectivamente.En pacientes con un volumen de cerebro completo de referencia de más de 1419,94 mL, los sujetos en el grupo de tratamiento con 10 mg/kg y 30 mg/kg mostraron una mejora en el criterio de valoración primario con respecto al grupo de placebo, que tiene relaciones de probabilidades de 1,32 (95 % de CI 0,55-3,18, p=.5337) y 1,41 (95 % de CI 0,58-3,44, p=.4523), respectivamente. Los sujetos en los grupos de tratamiento con 3 mg/kg y 100 mg/kg no muestran mejoras en el criterio de valoración primario con respecto al grupo de placebo, con relaciones de probabilidades de 0,80 (95 % de CI 0,25-2,52; p=7041) y 0,58 (95 % de CI 0,24-1,38; p=2161), respectivamente.

La **Figura 23** muestra la relación de probabilidades en función de una dosificación de anti-LINGO-1 para el volumen de cerebro completo normalizado de menos de o igual a 1419,94 mL y para un volumen de cerebro completo normalizado de más de 1419,94 mL.

Tabla 36. Eficacia en el criterio de valoración primario mediante análisis del subgrupo con RMI de referencia preespecificado con respecto a placebo; en función de la regresión logística ajustada para las evaluaciones del tipo EM, región y componente de referencia.

	3 mg/kg	**10 mg/kg**	**30 mg/kg**	**100 mg/kg**
MTR de cerebro completo ≥0,26 nMTRu, n relación de probabilidad (95% CI) valor *p*	21 1,05 (0,34-3,23) .9307	53 2,20 (0,90-5,38) .0849	50 2,31 (0,93-5,70) .0703	37 0,70 (0,27-1,85) .4764
MTR de cerebro completo <0,26 nMTRu, n relación de probabilidad (95% CI) valor *p*	22 0,95 (0,33-2,72) .9294	40 1,45 (0,60-3,53) .4084	41 1,82 (0,74-1,47) .1926	53 0,56 (0,25-1,26) .1622

DTI (RD) de cerebro completo <0,73x10^{-3}mm^2/s, n Relación de probabilidades (95% de CI)	22 3,55 (1,18-10,69) .0242	45 6,35 (2,43-16,62) .0002	46 2,90(1,17-7,19) .0217	42 1,59 (0,64-3,98) .3193
DTI (RD) de cerebro completo ≥0,73x10^{-3} mm^2/s, n Relación de probabilidades (95% de CI)	21 0,33 (0,10-1,07) .0645	45 0,76 (0,31-1,88) .5581	39 1,75 (0,68-1,53) .2488	46 0,34 (0,14-0,85) .0204
Volumen de cerebro completo ≥1419,94 mL, n relación de probabilidad (95% CI) valor p	26 1,16(0,43-3,12) .7626	45 2,38 (1,01-5,63) .0483	47 2,93 (1,23-6,96) .0151	42 0,72 (0,30-1,73) .4650
Volumen de cerebro completo <1419,94 mL, n relación de probabilidad (95% CI) valor p	19 0,80 (0,25-2,52) .7041	49 1,32 (0,55-3,18) .5337	44 1,41 (0,58-3,44) .4523	49 0,58 (0,24-1,38) .2161

Los resultados presentados en la presente demuestran que pacientes con una DTI (RD) de cerebro completo inferior tienen más probabilidades de mostrar mejora en respuesta al tratamiento anti-LINGO-1 en un intervalo de dosis de opicinumab. Por consiguiente, los resultados presentados en la presente sugieren que los sujetos con una DTI (RD) de cerebro completo tienen más probabilidades de responder al tratamiento con anti-LINGO-1.

Análisis de criterios de valoración de FDE

Los datos de la prueba clínica SYNERGY también se analizaron mediante el uso de un criterio de valoración de la discapacidad funcional (FDE) de múltiples componentes. El FDE comprende T25FW, 9HPT y SDMT. **La Figura 24** muestra la cantidad de sujetos en cada grupo de tratamiento que mejora el FDE al final de las 72 semanas. Se consideró que los sujetos mejoraron si mejoraron en cualquiera de T25FW, 9HPT y SDMT. Como se muestra en **Figura 24,** 27,6% de los sujetos en el grupo placebo mostró una mejora en 72 semanas, 45,5 % de sujetos en el grupo de tratamiento con 3 mg/kg mostró mejoras en las 72 semanas, 32,0 % de los sujetos en el grupo de tratamiento con 10 mg/kg mostró mejoras en las 72 semanas, 28,8 % de los sujetos en el grupo de tratamiento con 30 mg/kg mostró una mejora a 72 semanas, y 17,5 % de sujetos en el grupo de tratamiento con 100 mg/kg mostró una

mejora a 72 semanas. Los sujetos en el grupo de tratamiento con 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg mostró una mejora con respecto al grupo de placebo, con relaciones de probabilidades de 2,19 (95 % de CI 1,01-4,72; p=0,0465), 1,24 (95 % de CI 0,65-2,34; p=0,5180) y 1,06 (95 % de CI 0,55-2,04; p=0,8563), respectivamente. Los sujetos en el grupo de tratamiento con 100 mg/kg no muestran mejoras con respecto al placebo, con una relación de probabilidades de 0,56 (95 % de CI 0,27-1,13; p=0,1066), respectivamente. La evolución estimada de los que presentaron respuestas, relaciones de probabilidades, 95 % de intervalos de confianza y valores p mostrados en la **Figura 24** en función de la regresión logística ajustada para las evaluaciones del tipo de EM, región y componente de referencia. El valor p de prueba de tendencia se basa en un contraste lineal en la regresión logística.

En la prueba SYNERGY, 80 % de sujetos tienen EMRR y 20 % de los sujetos tienen EMSP. Los datos de la los sujetos con EMRR también se analizaron mediante el uso de un criterio de valoración de la discapacidad funcional (FDE) de múltiples componentes. Como se muestra en **Figura 25**, 28,1% de los sujetos en el grupo placebo mostró una mejora en 72 semanas, 49,2 % de sujetos en el grupo de tratamiento con 3 mg/kg mostró mejoras en las 72 semanas, 31,8 % de los sujetos en el grupo de tratamiento con 10 mg/kg mostró mejoras en las 72 semanas, 36,0 % de los sujetos en el grupo de tratamiento con 30 mg/kg mostró una mejora a 72 semanas, y 16,5 % de sujetos en el grupo de tratamiento con 100 mg/kg mostró una mejora a 72 semanas. Los sujetos en el grupo de tratamiento con 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg mostró una mejora con respecto al grupo de placebo, que tiene relaciones de probabilidades de 2,48 (95 % de CI 1,05-5,85; p=0,0387), 1,19 (95 % de CI 0,57-2,47; p=0,6398) y 1,44 (95 % de CI 0,70-2,96; p=0,3262), respectivamente. Los sujetos en el grupo de tratamiento con 100 mg/kg no muestran mejoras con respecto al placebo, con una relación de probabilidades de 0,50 (95 % de CI 0,22-1,16; p=0,1078), respectivamente. La evolución estimada de los que presentaron respuestas, relaciones de probabilidades, 95 % de intervalos de confianza y valores p mostrados en la **Figura 25** en función de la regresión logística ajustada para las evaluaciones del tipo de EM, región y componente de referencia. El valor p de prueba de tendencia se basa en un contraste lineal en la regresión logística.

De acuerdo con los resultados presentados en la presente, el FDE muestra la mejora en 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg en ambas poblaciones de pacientes con EMRR y EMSP combinados y en la población de paciente con EMRR. La mejora en ambas poblaciones de pacientes con EMRR y EMSP y en la población de pacientes con EMRR fue mayor en 3 mg/kg. En ambos 3 mg/kg y 30 mg/kg, el efecto es mayor en la población de pacientes con EMRR que en las poblaciones de pacientes con EMRR y EMSP combinadas. En 3 mg/kg, la relación de probabilidades en la población de pacientes con EMRR y EMSP es 1,06 y es 1,44 en la población de pacientes con EMRR. En 30 mg/kg, la relación de probabilidades en la población de pacientes con EMRR y EMSP es 2,19 y es 2,48 en la

población de paciente con EMRR. Por consiguiente, los resultados presentados en la presente sugieren un aumento en la respuesta de EMRR al tratamiento con anti-LINGO-1 con respecto a EMSP.

Exposición acumulativa total

Los datos de la prueba clínica SYNERGY también se analizaron de acuerdo con la exposición acumulativa total. La exposición acumulativa es una medida de la dosis total que un sujeto ha recibido en el tiempo. En cada punto temporal, la exposición acumulativa total pude determinarse mediante la dosificación del anticuerpo anti-LINGO-1 que se administra y la cantidad de dosis recibidas.

Las **Figuras 26-31** muestra una exposición acumulativa como un área acumulativa debajo de la curva (AUC) en µm*día/ml. El AUC acumulativo para los sujetos tratados se dividió en 10 conjuntos, donde cada uno de los conjuntos comprende aproximadamente 200 puntos de datos. El conjunto del placebo comprende 573 puntos de datos. En **las Figuras 26-31** cada uno de los 10 conjuntos está representado mediante 10 líneas verticales, que son el valor de AUC acumulativo promedio para cada uno de los conjuntos 1-10, La línea 11, que se encuentra más a la izquierda, representa el placebo. Los intervalos del AUC acumulativo y la AUC acumulativo promedio para cada conjunto se resumen en la **Tabla 37**. También se muestra la cantidad de puntos de datos que comprende cada conjunto. La primera fila de la **Tabla 37** muestra el placebo, con un AUC acumulativo de 0. El conjunto 1 tiene un intervalo de AUC acumulativo de 1 a 1, 11 700 µg*día/ml. El AUC representativo promedio para el conjunto 1 es 7517,426 µg *día/ml. El conjunto 2 tiene un intervalo de AUC acumulativo de 11 700 a 20 800 µg*día/ml. El AUC representativo promedio para el conjunto 2 es 16 020.197. El conjunto 3 tiene un intervalo de AUC acumulativo de 20 800 a 34 900 µg*día/ml. El AUC representativo promedio para el conjunto 3 es 28 025,722 µg *día/ml. El conjunto 4 tiene un intervalo de AUC acumulativo de 34 900 a 54 300 µg*día/ml. El AUC representativo promedio para el conjunto 4 es 43 978,674 µg *día/ml. El conjunto 5 tiene un intervalo de AUC acumulativo de 54 300 a 71 900 µg*día/ml. El AUC representativo promedio para el conjunto 5 es 63 071,467 µg *día/ml. El conjunto 6 tiene un intervalo de AUC acumulativo de 71 900 a 106 000 µg*día/ml. El AUC representativo promedio para el conjunto 6 es 86 778,400 µg *día/ml. El conjunto 7 tiene un intervalo de AUC acumulativo de 106 000 a 166 000 µg*día/ml. El AUC representativo promedio para el conjunto 7 es 134 934,113 µg *día/ml. El conjunto 8 tiene un intervalo de AUC acumulativo de 166 000 a 240 000 µg*día/ml. El AUC representativo promedio para el conjunto 8 es 200.708,540 µg *día/ml. El conjunto 9 tiene un intervalo de AUC acumulativo de 240.000 a 486.000 µg*día/ml. El AUC representativo promedio para el conjunto 9 es 350.064,450 µg *día/ml. El conjunto 10 tiene un intervalo de AUC acumulativo de 486 000 a 1.370.000 µg*día/ml. El AUC representativo promedio para el conjunto 10 es 655.217.980 µg *día/ml.

Tabla 37: Intervalos de AUC para los conjuntos 1-10 y el placebo

Conjuntos	Intervalo de AUC (µg*día/ml)	AUC promedio (µg*día/ml)	n (puntos de datos)
Placebo	-1 , 1	0	573
1	1, 11.700	7517,426	203
2	11.700, 20.800	16.020,197	203
3	20.800, 34.900	28.025,722	202
4	34.900, 54.300	43.978.674	203
5	54.300, 71.900	63.071,467	204
6	71.900, 106.000	86.778.400	201
7	106.000, 166.000	134.934,113	203
8	166.000, 240.000	200.708.540	202
9	240.000, 486.000	350.064,450	203
10	486.000, 1.370.000	655.217,980	203

La **Figura 26** muestra un puntaje de respuesta general promedio en función de la exposición acumulativa. El puntaje de respuesta general promedio comprende la suma de puntajes obtenidos en cada visita clínica cada vez que cada uno de las 4 mediciones clínicas (EDSS, 9HPT con mano dominante, 9HPT con mano no dominante y T25FW) mejoró o empeoró. Cada evento de mejora en cada visita tiene un puntaje de +1 y cada evento de empeoramiento tiene un puntaje de -1. Todos los cambios se refirieron a la vista de referencia. El puntaje máximo en cada visita es +4 si todos los 4 componentes mejoran a partir de la referencia y el puntaje de empeoramiento es -4 si cada componente empeoró a partir de la referencia. El umbral para el cambio fue al menos 1 punto en el EDSS y al menos 15 % en el 9HPT (cualquier mano) y el T25FW.

La **Figura 26** muestra que el conjunto 3 (por ejemplo, la tercera línea a la derecha del placebo) tiene un puntaje de respuesta general promedio y el conjunto 4 tiene el segundo punto de respuesta general superior. De esta manera, los resultados presentados en la presente sugieren que existe un nivel de exposición acumulativa total que es menor que la exposición acumulativa total máxima producida en el estudio, que tiene el efecto terapéutico mayor.

Las dosificaciones que comprenden el Conjunto 3 se muestran en **la Figura 27** Se muestra la cantidad de sujetos (sujetos (int)), la cantidad de puntos de datos (n(int)), la dosificación (DOSIS(dbl)), la cantidad de dosis (N_DOSIS(dbl) y si el subconjunto es EMRR o EMSP (EMTIPO(chr)). Como se muestra en esta tabla, entre los pacientes con EMRR, el grupo 3 comprende sujetos que tuvieron, en promedio, 17,9 dosis de anti-LINGO-1 3 mg/kg, 7.7 dosis de anti-LINGO-1 10 mg/kg, 3,1 dosis de anti-LINGO-1 30 mg/kg y 1 dosis de anti-LINGO-1 100 mg/kg.

Cuando se analiza mediante exposición acumulativa total, los datos presentados en la presente que determinados regímenes de dosificación que logran una exposición acumulativa total determinada se

relacionan con el efecto terapéutico mayor. Esta exposición acumulativa total puede lograrse mediante más dosis de una dosis inferior de anti-LINGO-1 o menos dosis de una dosis superior de anti-LINGO.-1.

Exposición acumulativa total en EMSP y EMRR

En la**s Figura 28A** y **28B** los datos de SYNERGY se estratifican de acuerdo con el tipo de EM y luego se grafica el puntaje de respuesta general en función de la exposición acumulativa. La **Figura 28A** muestra EMSS y **la Figura 28B** muestra EMSP. Con ambos EMRR y EMSP, el puntaje de respuesta general promedio más alto se observa en el conjunto 3. Una diferencia entre los datos de EMSP y EMRR es que, con los datos de EMRR, el único conjunto con un puntaje de respuesta general promedio inferior que el placebo es el conjunto 9. En contraste, para los datos de EMSP, los conjuntos 6, 7, 9 y 10 tienen puntajes de respuesta generales promedio inferiores al placebo. Los resultados presentados en la presente sugieren que, para el EMSP, tener una exposición más alta de anti-LINGO-1 puede hacer que los sujetos tengan un rendimiento peor que los que reciben un placebo, por ejemplo, el anti-LINGO-1 puede ser dañino.

Exposición acumulativa total y edad

En las **Figura 29A** y **29B** los datos de SYNERGY se estratifican de acuerdo con la edad y luego se grafica el puntaje de respuesta general en función de la exposición acumulativa. La **Figura 29A** muestra sujetos menores a cuarenta años de edad y la **Figura 29B** muestra sujetos de cuarenta años o más. Para sujetos de menos de cuarenta, el puntaje de respuesta promedio mayor se observó en el conjunto 8 y los conjuntos 4-7 y 9 tuvieron un rendimiento peor que el placebo. Existe una tendencia ascendente en los conjuntos 1-3 que sugiere que el conjunto 3 tiene un efecto terapéutico optimizado. Dado que los conjuntos 7 y 9 son inferiores al placebo, el conjunto 8 puede ser un valor atípico. Para los sujetos de más de cuarenta años, se observa el puntaje de respuesta general promedio superior con el conjunto 3 y solamente los conjuntos 8 y 9 tienen un puntaje de respuesta general promedio que es menor que el placebo. Los resultados presentados en la presente sugieren que los sujetos de cuarenta años de edad y mayores tienen un aumento en la respuesta a anti-LINGO-1 con respecto a los sujetos de menos de cuarenta.

Exposición acumulativa total y 9HPT

Las **Figuras 30A** y **30B** muestra el puntaje de 9HTP en función de la exposición acumulativa para tanto la mano dominante **(Figura 30A)** como no dominante **(Figura 30B).** El 9HPT registra el tiempo que le toma a un sujeto insertar y retirar 9 varillas de un tablero. Para tanto la mano dominante como la no dominante, el 9HTP fue en el Conjunto 4.

Exposición acumulativa total y cambio de T25FW

La **Figura 31** muestra el cambio promedio de T25FW en función de la exposición acumulativa. En los

conjuntos 1-3, el cambio promedio de T25FW se encuentra debajo de 1, lo que sugiere que los sujetos fueron capaces de caminar más rápido que cuando se trataron con un placebo en exposiciones acumulativas inferiores de anti-LINGO-1.

Farmacocinética

La **Figura 32A** muestra una concentración en suero en función de la dosificación en un estado estable con respecto al EC50 y EC90 previsto. **La Figura 32B** muestra el AUC del anti-LINGO-1 en función de la dosificación en el estado estable. Los resultados presentados en la presente sugieren que las farmacocinéticas son lineales y que la exposición aumentan proporcionalmente a la dosis.

Seguridad

La **Tabla 38** muestra los resultados de seguridad para el estudio de SYNERGY.

Tabla 38. Datos de seguridad para el estudio de SYNERGY

	Placebo (n=93)	**3 mg/kg (n = 45)**	**10 mg/kg (n = 95)**	**30 mg/kg (n = 93)**	**100 mg/kg (n = 92)**	**Todos los pacientes (N = 418)**
Cantidad (%) **con un evento**	79 (85)	39 (87)	84 (88)	79 (85)	73 (79)	354 (85)
Cantidad (%) **con un evento relacionado con opicinumab o placebo**	8(9)	8(18)	15 (16)	12(13)	16(17)	59 (14)
Cantidad (%) **con un evento grave**	7(8)	2(4)	6(6)	6(6)	7(8)	28 (7)
Cantidad (%) **con un evento grave**	13 (14)	4(9)	11(12)	20 (22)	16(17)	64 (15)
Cantidad (%) **con un evento grave relacionado con opicinumab o placebo**	1 (1)	0	0	1 (1)	5(5)	7(2)

Incidencia del aumento post-referencia >7 % **en la semana 72**	3/75 (4%)	1/42 (2%)	12/84 (14%)	13/76 (17)	15/72 (21%)	

Conclusiones

No se cumplió con un criterio de valoración primario preespecificado que utiliza una prueba de tendencia lineal a través de los 5 grupos, aunque existió una proporción mayor (no significativo estadísticamente) de sujetos que respondieron a la mejora en opicinumab con respecto al placebo 10 mg/kg y 30 mg/kg. Esto corresponde a una respuesta a la dosis con forma de U invertida. Se observó una proporción mayor de mejora con una duración de la enfermedad, EMRR o pérdida de volumen de cerebro completo menos grave o daño de DTI-RD de cerebro completo en la referencia.

Cuando se analiza de acuerdo con una exposición acumulativa total, los grupos 3 y 4 (correspondiente a 20 800-54 300 µg*día/ml) mostró el efecto del tratamiento superior.

Ejemplo 6: Biomarcadores de RMI exploratorios de la reparación con opicinumab (anti-LINGO-1) de diemilinización preexistente en EM recurrente: Resultados de la prueba de SYNERGY de fase 2b

Introducción

No existen actualmente biomarcadores validados para la remilinización del SNC. SYNERGY (fase 2b; NCT01864148) la primera prueba internacional, multicéntrica, aleatorizada, dobleciega, controlada por placebo para evaluar el efecto de opicinumab (anti-LINGO-1) con respecto al placebo en participantes discapacitados recurrentes activos (puntaje en la escala del estado de discapacidad expandida [EDSS] 2-6] con esclerosis múltiple. El objetivo principal de SYNERGY fue evaluar la mejora clínica de discapacidad preexistente. Los estudios preclínicos y de unicéntricos sugieren que una relación de transferencia de la magnetización (MTR) e imagenología del tensor de difusión (DTI) son medidas semicuantitativas de desmielinización/remielinización. (Mallik S, et ál. J Neurol Neurosurg. Psychiatry 2014;85(12): 1396-1404; Galetta SL, et ál. Neuro Neuroimmunol Neuroinflammation. 2015;2(4):e135). El cambio en la MTR y/o DTI en lesiones T2 sin aumento de referencia fue el biomarcador de RMI candidato principal de reparación de la discapacidad preexistente en SYNERGY. El objetivo de este estudio fue informar sobre resultados iniciales a partir de los análisis exploratorios de los datos de imagenología de resonancia magnética (RMI) del cerebro en SYNERGY, concentrándose en los cambios en MTR y DTI en las lesiones T2 preexistentes.

Métodos

Se llevaron a cabo escaneos de RMI cerebrales en cada visita:

- Antes de la inyección de gadolinio (Gd^+):

- Sagital T-1 global
- Ponderación de la densidad de protones
- Ponderación de T2
- MT-OFF
- MT-ON
- Secuencia DTI
- Ponderación de T1

- Inmediatamente después de la inyección de Gd^+ (durante un período de espera de 10 minutos)
  - Recuperación de la inversión atenuada con fluido
- Luego de la inyección de Gd^+ (luego de un período de espera de 10 minutos)
  - Ponderación de T1

Se llevaron a cabo controles de calidad (QC) y análisis de imágenes por un tercero (NeuroRx Research, Montreal, QC, Canadá) ciego a la asignación del tratamiento/estado clínico.

Las imágenes de MT fueron normalizadas a una escala calibrada, en función de los datos de voluntarios saludables adquiridos de forma similar para cada escaneo. (Brown RA, et ál. Proc Inti Soc Mag Reson Med. 2011;19:4-082).

Los resultados fueron informados por: aleatorización a opicinumab o placebo en población con intención de tratamiento (ITT); un subgrupo de referencia preespecificado relacionado con el efecto de tratamiento en el criterio de valoración de eficacia primaria de SYNERGY; y mejora y empeoramiento clínico como se define en los criterios de valoración primarios y secundarios.

Todos los análisis de RMI fueron exploratorios y no llevados a cabo por importancia estadística.

Los análisis de biomarcador de RMI exploratorio de lesiones T2 preexistentes en SYNERGY incluyeron el cambio en MTR a partir de la referencia para lesiones T2 no aumentadas anómalas y cambio en DTI-difusividad radial (RD) y anisotropía fraccional (FA) a partir de la referencia para lesiones T2 no potenciadas anómalas. Una lista completa de los biomarcadores exploratorios se muestra en la **Tabla 39.**

Tabla 39. Análisis de biomarcadores exploratorios en SYNERGY (la unidad de medición es el participante no la lesión)

Nuevas lesiones cerebrales	• Porcentaje de conversión de lesiones cerebrales con Gd^+ nuevas a CBH (definidas como T1 hipointensidad aun visible luego de ≥6 meses a partir del inicio) • Porcentaje del volumen de la lesión Gd^+ con MTR significativamente aumentado/disminuido. • Cambio del origen en la MTR promedio de la lesión de Gd* nueva con respecto a NAWM[4,5] • Cambio a partir de la aparición de la señal de MTR para vóxeles por barrido, cuya MTR disminuye por debajo del valor normal (nuevas lesiones en ΔMTR)[4,5] • Cambio a partir del origen en DTI de lesión Gd^+ • Cambio a partir de la aparición de la DTI para vóxeles por barrido, cuya MTR disminuye por debajo del valor normal (nuevas lesiones en ΔMTR)
Lesiones cerebrales preexistentes (presentes en	• Cambio en MTR a partir de la referencia para el volumen de T2 sin • Cambio en DTI-RD a partir de la referencia para el volumen de T2 • Cambio en DTI-FA a partir de la referencia para el volumen de T2 sin aumento anómalo
Mediciones de RMI de cerebro difuso	• Porcentaje de cambio del volumen cerebral[6]; • Cam bio a partir del valor de referencia del volumen cerebral cortical[6]; • Cambio a partir del valor de referencia del volumen talámico[6] • Cambio a partir del valor de referencia de la MTR del cerebro completo. • Cambio a partir del valor de referencia de la MTR NAWM • Cambio a partir del valor de referencia de la DTI-RD • Cambio a partir del valor de referencia de la DTI-FA

CBH, agujeros negros crónicos; **FA,** anisotropía funcional; **NAWM,** materia blanca RD, difusividad radial.

Resultados

Cuatrocientos dieciocho participantes fueron aleatorizados y 412 analizados (6 excluidos debido a violaciones a la buena práctica clínica [GCP]; Tabla). Se llevaron a cabo 4360 escaneos totales; 4325

(99,2 %) pasaron el CC y 35 (0,8 %) no cumplieron y fueron excluidos de los análisis. Se muestran las características de RMI de referencia en la **Tabla 40**.

Tabla 40. Características de RMI de referencia

Media + SD (promedio) característica	**Placebo (n=91)**	**3 mg/kg (n=45)**	**10 mg/kg (n=94)**	**30 mg/kg (n=91)**	**100 mg/kg (n=91)**	**Adultos saludables (n=47“)**
Volumen del cerebro completo (mL)	1421,9 ±86,0 (1421,0)	1442,0 ± 96,4 (1443,2)	1416,4 ±85,6 (1411,5)	1416,5 ±92,1 (1425,6)	1410,2 ±86,2 (1418.2)	1497,1 ±75,4 (1498.7)
Volumen del cerebro cortical cerebral (mL)	535,7 ±49,4 (534,5)	540,9 ± 55,7 (554,4)	534,5 ± 48.5 (536,1)	530,6 ±51,3 (534,3)	527,2 ± 45,9 (527,7)	575,1 ±44,7 (585,7)
Volumen talámico (mL)	15,0 ±2,2 (15,2)	15,1 ±2,2 (15,6)	15,1 ±2,1 (15,6)	15,0 ±2,0 (15,2)	15,0 ± 1,9 (15,2)	17,3 ±1,3 (17,3)
MTR promedio del cerebro completo (nMTRu)	0,193 ±0,21 (0,202)	0,200 ± 0,27 (0,258)	0,246 ± 0,24 (0,287)	0,248 ± 0,22 (0,273)	0,165 ±0,27 (0,215)	0,310 ±0,17 (0,350)
MTR promedio NAWM (nMTRu)	0,764 ±0,18 (0,777)	0,756 ± 0,24 (0,793)	0,790 ± 0,20 (0,827)	0,783 ± 0,22 (0,796)	0,725 ± 0,23 (0,739)	0,933 ± 0,05 (0,950)
DTI (RD) de cerebro completo (10^3 mm^2/s)	0,736 ± 0,04 (0,736)	0,741 ± 0,05 (0,728)	0,737 ± 0,04 (0,732)	0,732 ± 0,04 (0,726)	0,740 ± 0,05 (0,734)	0,705 ± 0,04 (0,699)
DTI-FA de cerebro completo	0,280 ± 0,03 (0,281)	0,281 ± 0,03 (0,279)	0,280 ± 0,02 (0,278)	0,284 ± 0,03 (0,287)	0,282 ± 0,03 (0,281)	0,288 ± 0,03 (0,288)

Volumen de la lesión T1 (mL)	4,66 ± 6,4 (1,71)	4,54 ± 6,5 (2,07)	3,90 ±6,8 (1,36)	3,62 ±5,1 (1,41)	4,57 ± 6,6 (1,96)	-
Volumen de la lesión T2 (mL)	12,36 ± 14,76 (6,27)	12,94 ± 15,27 (6,26)	10,24 ± 12,85 (5,51)	10,54 ± 12,58 (5,47)	12,50 ± 15,1 (7,23)	-
Conteo de la lesión Gd* de consenso de resumen	2,0 ±4,13 (0,0)	1,5 ±3,62 (0,0)	1,3 ±2,79 (0,0)	1,9 ±4,10 (0,0)	2,1 ±6,39 (0,0)	-

[a]De 47 voluntarios saludables escaneados en sitios de participación. mL = mililitros; nMTRu = unidades de transferencia de magnetización normalizada

Las **Figuras 33A y 33B** muestran el cambio en MTR y DTI, respectivamente, a partir de la referencia en el período de tratamiento. No se observó un efecto de tratamiento claro en el cambio de la referencia en MTR o DTI en lesiones de T2 no potenciadas preexistentes entre el placebo y 4 grupos de tratamiento de opiciniumab en la población ITT.

Las **Figuras 34A-34C** muestran el cambio neto en el volumen cerebral a partir de la referencia en 48 semanas y 72 semanas en la totalidad del cerebro (**Figura 34A**)**,** cerebro cortical (**Figura 34B**) y cerebro talámico **(Figura 34C).** Las mediciones de RMI del cerebro difuso demuestran pérdida de volumen a través de todos los grupos de tratamiento, sin diferencias claras entre el opicinumab y el placebo.

Se observó un beneficio potencial donde el grupo de tratamiento de 10 mg/kg mostró la tasa más inferior de conversión de lesión Gd-i a agujeros negros crónicos **(Figura 35).**

La evaluación de RMI cerebral de referencia preespecificada en subgrupos identificó que los participantes con un volumen de cerebro completo, volumen talámico, MTR mayores y DTI-RD inferior tienen más probabilidades de cumplir con el criterio de valoración de mejora clínica. El efecto del tratamiento de acuerdo con la DTI-RD, MTR, volumen de cerebro completo y volumen talámico de referencia se muestra en la **Tabla 40.**

En sujetos que tienen una DTI (RD) de cerebro completo de referencia de $<0{,}73 \times 10^{-3}$ mm^2/s, los sujetos en los cuatro grupos de tratamiento mostraron una mejora en el criterio de valoración primario con respecto al grupo de placebo, que tiene relaciones de probabilidades de 3,55, 6,35, 2,90 y 1,59, respectivamente. Por el contrario, en sujetos que tienen una DTI (RD) de cerebro completo de

referencia de ≥0,73x10^{-3} mm^2/s, solamente los sujetos en el grupo de tratamiento con 30 mg/kg mostraron una mejora en el criterio de valoración primario con respecto al grupo de placebo, con una relación de probabilidades de 1,75. Los sujetos en los grupos de tratamiento con 3 mg/kg, 10 mg/kg y 100 mg/kg no mostraron mejoras en el criterio de valoración primario con respecto al grupo de placebo, con relaciones de probabilidades de 0,33, 0,76 y 0,34, respectivamente.

En pacientes con una MTR de cerebro completo de menos de o igual a 0,26 nMTRu, los grupos de tratamiento de 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg mostraron una mejora en el criterio de valoración primario con respecto al grupo de placebo. Los grupos de tratamiento con 3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg, y 100 mg/kg tuvo relaciones de probabilidades de 1,05, 2,20, 2,31 y 0,70, respectivamente. En contraste, en pacientes con una MTR de cerebro completo de referencia de más de 0,26 nMTRu, solamente los sujetos en el grupo de tratamiento con 10 mg/kg y 30 mg/kg mostraron una mejora en el criterio de valoración primario con respecto al grupo de placebo, que tiene relaciones de probabilidades de 1,45 y 1,82, respectivamente. Los sujetos en los grupos de tratamiento con 3 mg/kg y 100 mg/kg no muestran mejoras en el criterio de valoración primario con respecto al grupo de placebo, con relaciones de probabilidades de 0,95 y 0,56 respectivamente.

En pacientes con un volumen de cerebro completo de menos de o igual a 1419,94 mL, los grupos de tratamiento de 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg mostraron una mejora en el criterio de valoración primario con respecto al grupo de placebo. Los grupos de tratamiento con 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg tuvieron relaciones de probabilidades de 1,16, 2,38 y 2,93 respectivamente. Los sujetos en los grupos de tratamiento con 100 mg/kg no mostraron mejoras en el criterio de valoración primario con respecto al grupo de placebo, con una relación de probabilidades de 0,72. En pacientes con un volumen de cerebro completo de referencia de más de 1419,94 mL, los sujetos en el grupo de tratamiento con 10 mg/kg y 30 mg/kg mostraron una mejora en el criterio de valoración primario con respecto al grupo de placebo, con relaciones de probabilidades de 1,32 y 1,41, respectivamente. Los sujetos en los grupos de tratamiento con 3 mg/kg y 100 mg/kg no mostraron mejoras en el criterio de valoración primario con respecto al grupo de placebo, con relaciones de probabilidades de 0,80 y 0,58 respectivamente.

En pacientes con un volumen talámico de referencia de ≥ 15,31 mL, los grupos de tratamiento de 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg mostraron una mejora en el criterio de valoración primario con respecto al grupo de placebo. Los grupos de tratamiento con 3 mg/kg, 10 mg/kg y 30 mg/kg tuvieron relaciones de probabilidades de 1,15, 2,43 y 2,65, respectivamente. Los sujetos en los grupos de tratamiento con 100 mg/kg no mostraron mejoras en el criterio de valoración primario con respecto al grupo de placebo, con una relación de probabilidades de 0,90. En pacientes con un volumen talámico de referencia de 15,31 mL, los sujetos en el grupo de tratamiento con 10 mg/kg y 30 mg/kg mostraron una

mejora en el criterio de valoración primario con respecto al grupo de placebo, que tiene relaciones de probabilidades de 1,24 y 1,67, respectivamente. Los sujetos en los grupos de tratamiento con 3 mg/kg y 100 mg/kg no muestran mejoras en el criterio de valoración primario con respecto al grupo de placebo, con relaciones de probabilidades de 0,79 y 0,52 respectivamente.

Tabla 40. Porcentaje de sujetos que respondieron a la mejora y relaciones de probabilidad en función del criterio de valoración primario clínico de SYNERGY mediante biomarcadores de RMI de referencia preespecificados

	Placebo (n = 91)	**opicinumab 3 mg/kg (n=45)**	**10 mg/kg opicinumab (n=94)**	**opicinumab 30 mg/kg (n=91)**	**opicinumab 100 mg/kg (n=91)**
DTI-RD de cerebro completo $<0,73x10^{-3}$ mm^2/s (mejor que la media)	39,7 %	70,1 % 3,55	80,7 % 6,35	65,6 % 2,90	51,2 % 1,59
DTI-RD de cerebro completo $\geq 0,73x10^{-3}$ mm^2/s (peor que la media)	60,8 %	34,2 % 0,33	54,3 % 0,76	73,1 % 1,75	34,6 % 0,34
MTR de cerebro completo ≥0,26 nMTRu (mejor que la media)	50,8 %	52,1 % 1,05	69,4 % 2,20	70,5 % 2,31	42,2 % 0,70
MTR de cerebro completo <0,26 nMTRu (peor que la	54,1 %	52,9 % 0,95	63,1 % 1,45	68.2 % 1,82	39,7 % 0,56

media)					
Volumen de cerebro completo ≥1419,94 mL (mejor que la media)	47,6 %	51,4 % 1,16	68.4 % 2,38	72,7 % 2,93	39,6 % 0,72
Volumen de cerebro completo <1419,94 mL (peor que la media)	56,2 %	50,7 % 0,80	62,9 % 1,32	64,4 % 1,41	42,6 % 0,58
Volumen talámico ≥15,31 mL (mejor que la media)	48.6 %	52,1 % 1,15	69,7 % 2,43	71,5 % 2,65	46 % 0,90
Volumen talámico <15,31 mL (peor que la media)	53,6 %	47,8 % 0,79	59 % 1,24	65,9 % 1,67	37,5 % 0,52

Las letras grises indican los parámetros que predecirán más probablemente una respuesta a la mejora clínica en una discapacidad /daño a la función neurológica preexistente.

[a]El criterio de valoración primario fue el porcentaje de experimentó una mejora confirmada de la función neurofísica y/o cognitiva en 72 semanas, tal como se mide mediante un compuesto que comprende la escala expandida del estado de discapacidad (EDSS), caminata cronometrada de 25 pies (T25FW), prueba de varillas en 9 orificios (9HPT) y prueba de adición auditiva serial estimulada (PASAT) de 3 segundos.

En los análisis de subgrupos de referencia preespecificados, los participantes con una DTI-RD de cerebro completo mejor (<media, población de ITT) mostraron el mejor efecto del tratamiento en el criterio de valoración primario de SYNERGY **(Tabla 40).** Esto también se cumple cuando se busca en

otros criterios de valoración, por ejemplo, DTI-RD y DTI-FA. Entre los sujetos con una DTI-RD de cerebro completo de referencia <0,732 x 10^{-3} mm^2/s, se observó un efecto de tratamiento para ambos DTI-RD y DTI-FA en la dosis de 10 mg/kg. Esto se muestra para DTI-RD en **Figura36A,** y para DTI-FA en **Figura 36B.**

Los participantes con una duración de la enfermedad de menos de 8 años también mostraron una respuesta clínica mejor, como se muestra mediante la DTI-RD **(Figura 37).** Entre los sujetos con una duración de la enfermedad menor a 8años, se observó un efecto del tratamiento para la DTI-RD en la dosis de 10 mg/kg.

Se observó un cambio de la evolución de MTR y DTI-RD en el volumen de la lesión T2 no aumentada de acuerdo con la respuesta clínica (en el criterio de valoración de SYNERGY, sin importar el grupo de tratamiento). Como se muestra en las **Figuras 38A y 38B** los sujetos que respondieron a la mejora clínica (criterio de valoración primario) demostraron efectos en MTR **(Figura 38A)** y DTI **(Figura 38B)** mejores en el tiempo que los sujetos que no respondieron (criterio de valoración secundario). El criterio de valoración primario fue el porcentaje de participantes que experimentaron una mejora confirmada a partir de la referencia de la discapacidad y la función neurológica y/o función cognitiva en 72 semanas medidas mediante el uso de un criterio de valoración de múltiples componentes que comprende el EDSS, la caminata de 25 pies cronometrada, la prueba de las varillas en 9 orificios y la prueba de adición serial auditiva estimulada de 3 segundos; el criterio de valoración secundario fue el porcentaje de participantes que experimentaron un empeoramiento confirmado de la referencia de la discapacidad y función neurológica y/o función cognitiva en 72 semanas medidas mediante el uso de los mismos componentes.

Conclusiones

El estudio de SYNERGY demostró que es factible llevar a cabo una imagenología de MTR y DTI en las pruebas clínicas globales. En la población de ITT, no se observó evidencia clara de un efecto de tratamiento con anti-LINGO-1 en ninguno de los grupos de tratamiento con anti-LINGO-1 en lesiones T2 preexistentes. En los análisis de subgrupos de referencia preespecificados, los participantes con una DTI-RD de cerebro completo inferior (<media, población de ITT) mostraron un efecto del tratamiento en el criterio de valoración primario de SYNERGY. En este subgrupo, la dosis de opicinumab de 10 mg/kg demostró una tendencia favorable en el placebo en DTI (RD y FA) en lesiones T2 preexistentes. En participantes que experimentaron una mejora clínica, MTR y DTI mostraron cambios favorables en lesiones T2 preexistentes.

Ejemplo 7: Biomarcadores de RMI exploratorios de Opicinumab (Anti-LINGO-1) muestran estabilización de las lesiones T2 preexistentes en esclerosis múltiple recurrente: Resultados de la prueba de SYNERGY de fase 2b

Introducción

Los marcadores de RMI de la integridad y/o reparación de la mielina son importantes para evaluar el tratamiento de opicinumab. El objetivo de este análisis fue determinar el efecto del tratamiento en mediciones de RMI/respuesta clínica en la prueba clínica SYNERGY descritos en el Ejemplo 5. El SYNERGY (NCT01864148= evaluó opicinumab (BIIB033) con respecto a placebo en participantes con esclerosis múltiple recurrente activa.

Métodos

En la prueba de SYNERGY descrita en el Ejemplo 5, los participantes recibieron 3, 10, 30 o 100 mg/kg de opicinumab intravenoso o placebo cada 4 semanas (19 dosis) y 30 meg intramuscular de interferón beta-1a una vez por semana durante 72-84 semanas. Se llevaron a cabo los escaneos de RMI que incluyen secuencias clínicas convencionales, relación de transferencia de magnetización (MTR) e imagenología del tensor de difusión (DTI), con mediciones derivadas de anisotropía fraccional (FA) y difusividad radial (RD). Los marcadores de integridad de mielina putativos examinados fueron cambios a partir de la referencia en MTR, DTI-RD y DTI-FA promedio dentro de lesiones T2 no aumentadas, preexistentes, observadas como $MTR_{T2\text{-lesión}}$, $DTI\text{-}RD_{T2\text{-lesión}}$ y $DTI\text{-}FA_{T2\text{-lesión}}$, respectivamente. Los resultados se analizaron mediante: grupo de tratamiento (intención de tratamiento; población ITT); subgrupos de referencia relacionados con el efecto del tratamiento en el criterio de valoración primario SYNERGY (mejora clínica); y subgrupos basados en la respuesta clínica sin importar el tratamiento.

Resultados

Se aleatorizaron 418 pacientes y se dosificaron; 412 se analizaron. No se observó ningún efecto de tratamiento claro en el cambio a partir de la referencia en $MTR_{T2lesión}$, $DTI\text{-}RD_{T2lesión}$ y $DTI\text{-}FA_{T2\text{-lesión}}$ en la población de ITT. En los participantes con una DTI-RD de cerebro completo de referencia (media ($<0{,}732 \times 10^{-3}$ mm^2/s), se observaron cambios favorables en $DTI\text{-}RD_{T2\text{-lesión}}$ y $DTI\text{-}FA_{T2\text{-lesión}}$ en participantes en el grupo de tratamiento con 10-mg/kg. Adicionalmente, un cambio en $MTR_{T2\text{-lesión}}$, $DTI\text{-}RD_{T2\text{-lesión}}$ y $DTI\text{-}FA_{T2\text{-lesión}}$ mostró cambios más favorables en sujetos que respondieron a las mejoras puros (sin empeoramiento) con respecto a un sujeto con una evolución pura (empeoramiento; sin mejora).

Conclusiones

SYNERGY demostró que puede llevar a cabo una imagenología de MTR y DTI en las pruebas clínicas globales. En participantes con una mejora clínica (con respecto al empeoramiento), MTR y DTI mostraron cambios favorables en lesiones T2 preexistentes. Se observó eficacia biológica potencia para el grupo con 10 mg/kg en participantes con una DTI inferior a la DTI de cerebro completo promedio de la población.

Incorporación mediante referencia

Los contenidos de todas las referencias, figuras, listados de secuencias, patentes y solicitudes de patente publicadas citadas en la presente solicitud se incorporan a la presente mediante referencia. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente que se mencionan en la presente se incorporan en su totalidad mediante referencia como si cada publicación, patente o solicitud patente individual se indicara específica e individualmente como incorporada mediante referencia. En caso de conflicto, prevalecerá la presente solicitud, incluyendo las definiciones en la presente.

También se incorporan mediante referencia en su totalidad las secuencias de polinucleótidos y polinucleótidos que hacen referencia a un número de acceso que se correlaciona con una entrada en una base de datos pública, tales como las que mantiene el Instituto de Investigación Genómica (TIGR, por sus siglas en inglés) en la página web tigr.org y/o el Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI, por sus siglas en inglés) en la página web ncbi.nlm.nih.gov.

Equivalentes

Los expertos en la técnica reconocerán o podrán determinar, usando solamente la experimentación de rutina, muchos equivalentes de las modalidades específicas de la invención descrita en la presente. Se pretende que dichos equivalentes se encuentren abarcados.

REIVINDICACIONES

Se reivindica lo siguiente:

1. Una molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso en el tratamiento de un sujeto que tiene esclerosis múltiple (EM), donde dicha molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra sola o en combinación con un agente inmunomodulador, en una cantidad y/o en una frecuencia suficiente como para tener como resultado una exposición acumulativa de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL en el sujeto, donde la administración de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 es continua hasta lograr la exposición acumulativa de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1.

2. Una molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso en el tratamiento de un sujeto que tiene esclerosis múltiple progresiva secundaria (EMSP), donde dicha molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra en una cantidad y/o en una frecuencia suficiente como para tener como resultado una exposición acumulativa de molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 35.000 µg*día/mL en el sujeto, donde la administración de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 continúa hasta que se logra la exposición acumulativa de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1.

3. Una molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para mejorar una discapacidad, por ejemplo, una discapacidad al caminar, en un sujeto con EM, donde dicha molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra en una cantidad y/o en una frecuencia suficiente como para tener como resultado una exposición acumulativa de molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 35.000 µg*día/mL en el sujeto, donde la administración de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 continúa hasta que se logra la exposición acumulativa de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1.

4. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la administración de la molécula de anticuerpo anti-LINOG-1 se discontinúa una vez que se logra la exposición acumulativa del agente reparador.

5. Un método para monitorear un sujeto que tiene esclerosis múltiple (EM) que recibió o recibe, una molécula de anticuerpo anti-LINGO, sola o en combinación con un agente inmunodulador, que comprende: adquirir un valor para el nivel de molécula de anticuerpo anti-LINGO en el sujeto en uno o más intervalos de tiempo, por ejemplo, antes, durante o luego de la administración de la molécula de anticuerpo anti-LINGO, mediante lo cual se monitorea el sujeto, donde la administración de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se continúa hasta que se logra una expresión acumulativa de la molécula de anticuerpo anti.LINGO-1 entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*días/mL en el sujeto.

6. Un método para tratar esclerosis múltiple (EM) en un sujeto que lo necesita que comprende: administrarle al sujeto una molécula de anticuerpo anti-LINGO-1, sola o en combinación con un agente inmunomodulador, en una cantidad y/o en una frecuencia suficiente como para tener como resultado una exposición acumulativa de molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 55.000 µg*día/mL en el sujeto, donde la administración de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se continúa hasta lograr la exposición acumulativa de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1.

7. Un método para tratar EM progresiva secundaria (EMSP) en un sujeto, que comprende: administrarle al sujeto una molécula de anticuerpo anti-LINGO-1, en una cantidad y/o en una frecuencia suficiente como para que tenga como resultado una exposición acumulativa de molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 35.000 µg*día/mL en el sujeto mediante lo cual se trata el trastorno de EMSP, donde la administración de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se continúa hasta lograr la exposición acumulativa de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1.

8. Un método para tratar una discapacidad, por ejemplo, una discapacidad al caminar, en un sujeto con EM, que comprende: administrarle al sujeto una molécula de anticuerpo anti-LINGO-1, en una cantidad y/o en una frecuencia suficiente como resultado en una exposición acumulativa de molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 35.000 µg*día/mL en el sujeto mediante lo cual se mejora la discapacidad, donde la administración de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se continúa hasta lograr la exposición acumulativa de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1.

9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 6-8, donde la administración de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se discontinúa una vez que se logra la exposición acumulativa de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1.

10. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de las reivindicaciones 1, 4, 5-6 o 9, donde la exposición acumulativa de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se encuentra entre alrededor de 20.000 µg*día/mL a alrededor de 35.000 µg*día/mL, o entre alrededor de 35.000 µg*día/mL a alrededor de 55 000 µg*día/mL.

11. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 4, 5-6 o 9, donde la administración de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se discontinúa cuando la exposición acumulativa de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 es alrededor de 55.000 µg*día/mL.

12. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde la administración de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 es

discontinúa cuando la exposición acumulativa de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 es alrededor de 35.000 µg*día/mL.

13. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-9, donde la administración de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 es intermitente.

14. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de la reivindicación 13, donde la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra en 10 mg/kg una vez cada 3 meses durante 2 años durante un total de 8 dosis.

15. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-14, donde la exposición acumulativa de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 en el sujeto se determina mediante la exposición al fármaco total en el tiempo, por ejemplo, área acumulativa bajo la curva (AUC).

16. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-15, donde el sujeto que recibe la exposición acumulativa de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 muestra un puntaje de respuesta general mejorada, por ejemplo, en comparación con un sujeto que no recibió la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1.

17. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, donde la molécula de anticuerpo anti-LINGO se administra como una monoterapia.

18. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-16, donde la molécula de anticuerpo anti-LINGO se administra como una terapia de combinación.

19. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-18, donde la molécula de anticuerpo anti-LINGO se administra en una cantidad que varía de alrededor de 3 a 100 mg/kg, 50 a 50 mg/kg, 10 a 30 mg/kg, 20 a 30 mg/kg, o alrededor de 3 mg/kg, alrededor de 10 mg/kg, alrededor de 30 mg/kg, o alrededor de 100 mg/kg; o una dosis fija de alrededor de 150 mg a alrededor de 7500 mg, alrededor de 100 mg a alrededor de 7000 mg, alrededor de 200 mg a alrededor de 3500 mg, alrededor de 250 mg a alrededor de 3000 mg, alrededor de 300 mg a alrededor de 2000 mg, alrededor de 350 mg a alrededor de 1500 mg, alrededor de 500 mg a alrededor de 1000 mg, alrededor de 700 mg a alrededor de 900 mg, alrededor de 200 mg a alrededor de 350 mg, o alrededor de 7000 mg, alrededor de 5000 mg, alrededor de 2000 mg, alrededor de 750 mg, alrededor de 700 mg, alrededor de 500 mg, alrededor de 350 mg o alrededor de 200 mg.

20. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de la reivindicación 19, donde la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra una vez, o cada 4 semanas, por ejemplo, por vía

intravenosa.

21. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-20, donde la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra en uno o más de los regímenes de dosificación que siguen:

(i) una dosis única de 100 mg/kg, o 7000 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa;

(ii) una dosis de 30 mg/kg, o 2000 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 3 dosis;

(iii) una dosis de 10 mg/kg, 700 mg o 750 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 8 dosis;

(iv) una dosis de 3 mg/kg, o 200 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 18 dosis;

(v) una dosis de 3-5 mg/kg, o 200-350 mg, por ejemplo, administrada de forma subcutánea, cada cuatro semanas, hasta un total de 18 dosis;

(vi) una dosis de 10 mg/kg, o 750 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada 12 semanas, hasta un total de 8 dosis; o

(vii) una dosis de 30 mg/kg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada 24 semanas, hasta un total de 4 dosis.

22. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-21, donde el sujeto es un ser humano que tiene o tiene riesgo de tener EM.

23. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de la reivindicación 22, donde el sujeto tiene alrededor de 40 años o más.

24. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de la reivindicación 22, donde el sujeto tiene alrededor de 40 años o menos.

25. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, donde el sujeto tiene uno o más síntomas relacionados con EM.

26. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 3-6 o 8-25 donde el sujeto tiene una forma recurrente de EM.

27. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 3-6 o 8-26 donde el sujeto se elige de un ser humano que tiene uno o más de: EMRR (por ejemplo, EMRR inactiva, EMRR activa), EM progresiva primaria (EMPP) o EM progresiva secundaria (EMSP), o EMSP activa.

28. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1, 3-6 o 8-26 donde el sujeto tiene EMRR.

29. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las

reivindicaciones 1, 3-6 o 8-26 donde el sujeto tiene EMSP.

30. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-29 donde el sujeto mostró una actividad recurrente dentro de 2 años, dentro de 1,5 años, dentro de 1 año, dentro de 8 meses, dentro de 6 meses, o dentro de 3 meses o menos, antes de comenzar la administración de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1.

31. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-30, donde el sujeto no fue tratado o tratado previamente con una terapia de modificación de la enfermedad.

32. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso del método de la reivindicación 31, donde la terapia de modificación de la enfermedad comprende un agente de IFNP, Avonex ®.

33. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-32, donde el sujeto tiene un puntaje de EDSS de referencia de 2-6 antes de comenzar la administración de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1.

34. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-33, donde el sujeto se evalúa en uno, dos, tres o todos de:

(i) evaluación neurológica por ejemplo, imagenología del tensor de difusión-difusividad radial (DTI-RD, por ejemplo, DTI de la totalidad del cerebro);

(ii) una medición de la discapacidad (por ejemplo, EDSS donde una reducción del puntaje indica una mejora y un aumento del puntaje indica un empeoramiento).

(iii) una medición de la función física, por ejemplo función de las extremidades superiores, por ejemplo, mediante el uso de la prueba de varillas en 9 orificios (9HPT con mano dominante y no dominante, donde una reducción en el tiempo indica mejora y un aumento en el tiempo indica empeoramiento), una medición de la función ambulatoria de corta distancia, por ejemplo, mediante el uso de una caminata cronometrada de 25 pies (T25FW, donde una reducción en el tiempo indica mejora y un aumento en el tiempo indica empeoramiento) o una medición de la función ambulatoria de larga distancia, por ejemplo, mediante el uso de una prueba de caminata de 6 minutos (6MW, por sus siglas en inglés, donde una reducción en el tiempo indica mejora y el aumento en el tiempo indica empeoramiento).

(iv) una medición de la función cognitiva, por ejemplo, PASAT-3, donde un aumento del puntaje indica una mejora y una disminución del puntaje indica empeoramiento; o

(v) una medición de la función cognitiva, por ejemplo, SDMT, donde un aumento del puntaje indica una mejora y una disminución del puntaje indica empeoramiento.

35. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-34, donde el sujeto es un paciente con EM que muestra un resultado terapéutico

mejorado con el uso de una prueba de varillas en 9 orificios (9HPT) de alrededor de -1,5 a -2 como se muestra en las **Figuras 26A** y **26B,** por ejemplo, en comparación con un sujeto que no recibe la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1.

36. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-34, donde el sujeto es un paciente con EM que muestra un resultado terapéutico mejorado con el uso de una prueba T25FW de menos de 1 como se muestra en la **Figura 27,** por ejemplo, en comparación con un sujeto que no recibe la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1.

37. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para su uso, o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-34, donde el sujeto tiene, o se identifica que tiene, 1, 2, 3, 4 o 5 de:

(i) una relación de transferencia de magnetización (MTR, por sus siglas en inglés) de referencia en la lesión T2 de menos de o igual a alrededor de -.25 a alrededor de -.35 por ejemplo, menos de o igual a alrededor de -0,31 nMTRu;

(ii) una MTR normalizada en la lesión T2 de menos de o igual a 0 nMTRu;

(iii) una duración de la enfermedad de menos de o igual a alrededor de 15 años a alrededor de 35 años; por ejemplo, menor o igual a alrededor de 20 años;

(iv) una imagenología del tensor de difusión-difusividad radial (DTI-RD) de referencia en la lesión T2 menor o igual a 0,9x10-3 mm^2/s para 1,0x10-3 mm2/s, por ejemplo, menor o igual a alrededor de 0,95x10-3 mm^2/s; o

(v) una DTI-RD en un valor de menor de o igual a 1,2 $x10^{-3}$ mm^2/s.

38. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-34, donde el sujeto tiene, o se identifica que tiene uno, dos o todos de:

(i) una relación de transferencia de magnetización (MTR) de referencia en una lesión T2 de menos de o igual a alrededor de -.25 a -.35, por ejemplo, menos de o igual a alrededor de -0,31 nMTRu o una MTR normalizada en una lesión de T2 o menos de o igual a 0 nMTRu;

(ii) una imagenología del tensor de difusión-difusividad radial de referencia (DTI-RD) en la lesión T2 menor o igual a 0,95x10^{-3} mm^2/s o una DTI-RD en un valor menor o igual a 1,2x10-3 mm^2/s; o

(iii) una duración de la enfermedad de menos de o igual a alrededor de 15 años a alrededor de 35 años; por ejemplo, menor o igual a alrededor de 20 años.

39. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-34, donde el sujeto tiene, o se identifica que tiene uno o ambos de:

(i) una MTR, de referencia en la lesión T2 de menos de o igual a alrededor de -.25 a -.35 por ejemplo, menos de o igual a alrededor de -0,31 nMTRu; o

(ii) una duración de la enfermedad de menos de o igual a alrededor de 10 años a alrededor de 15 años; por ejemplo, menor o igual a alrededor de 12 años.

40. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de la reivindicación de cualquiera de las reivindicaciones 1-31 o 33-39, donde el anticuerpo anti-LINGO-1 se administra en combinación con un agente inmunomodulador elegido de uno o más de:

una molécula de IFN-β1;

un corticosteroide

un polímero de ácido glutámico, lisina, alanina y tirosina o glatiramer;

un anticuerpo o fragmento de este contra integrina alfa-4 o natalizumab;

una molécula de antracenodiona o mitoxantrona;

un fingolimod o FTY720 u otro modulador funcional de SIP1;

un fumarato de dimetilo.

un anticuerpo contra a subunidad alfa del receptor IL-2 de linfocitos T (CD25) o daclizumab;

un anticuerpo contra CD52 o alemtuzumab;

un anticuerpo contra CD20; o

un inhibidor de dihidroorotato deshidrogenasa o teriflunomida.

41. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-40, donde la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 es un anticuerpo monoclonal contra LINGO-1 humana.

42. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-40, donde la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 es un anticuerpo contra LINGO-1 humana generado in vitro, con injerto de CDR, humanizado o humano.

43. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-42, donde la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 es una inmunoglobulina G subclase 1 (IgG1).

44. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-43, donde la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 comprende un marco de aglicosilo (IgG1).

45. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-43, donde la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se modifica para reducir la función de complemento o célula efectora en comparación con IgG1 de tipo salvaje.

46. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-45, donde la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 comprende una, dos o tres CDR de un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 6, 7 o 8, o SEQ ID NO: 2, 3 o 30, o una secuencia sustancialmente idéntica a estas.

47. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para su uso, o el método de cualquiera de las

reivindicaciones 1-45, donde la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 comprende una, dos o tres CDR de un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 14, 15 u 16, o la SEQ ID NO: 10, 11 o 12, o una secuencia sustancialmente idéntica a estas.

48. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-45, donde la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 o la SEQ ID NO: 66, o una secuencia al menos 90 % idéntica a esta.

49. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-45, donde la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 comprende un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 o la SEQ ID NO: 9, o una secuencia al menos 90 % idéntica a esta.

50. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-39, donde la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 comprende una cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 275 o una secuencia al menos 90 % idéntica a esta; y una cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 276, o una secuencia al menos 90 % idéntica a esta.

51. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de la reivindicación 50, donde la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 es opicinumab, que se administra como una terapia de combinación en una cantidad que varía de alrededor de 3 a 100 mg/kg, 50 a 50 mg/kg, 10 a 30 mg/kg, 20 a 30 mg/kg, o 3 mg/kg, 10 mg/kg, 30 mg/kg, o 100 mg/kg; alrededor de 150 mg a alrededor de 7500 mg, alrededor de 100 mg a alrededor de 7000 mg, alrededor de 200 mg a alrededor de 3500 mg, alrededor de 250 mg a alrededor de 3000 mg, alrededor de 300 mg a alrededor de 2000 mg, alrededor de 350 mg a alrededor de 1500 mg, alrededor de 500 mg a alrededor de 1000 mg, alrededor de 700 mg a alrededor de 900 mg, alrededor de 200 mg a alrededor de 350 mg, o alrededor de 7000 mg, alrededor de 5000 mg, alrededor de 2000 mg, alrededor de 750 mg, alrededor de 700 mg, alrededor de 500 mg, alrededor de 350 mg, o alrededor de 200 mg.

52. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-51, donde el agente inmunomodulador es una molécula de IFN-β1 que comprende uno o más de un polipéptido de IFN-β1a o IFN-β1b, una variante, un homólogo, un fragmento o una variante pegilada de estos.

53. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de la reivindicación 52, donde la molécula de IFN-β1 comprende un agente de IFNβ seleccionado de una molécula de IFN-β1a, una molécula de IFN-β1b o una variante pegilada de una molécula de IFN-β1a o una molécula de IFN-β1b.

54. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de la reivindicación 52 o 53,

donde la molécula de IFN-β1a es Avonex® o Rebif®; y la molécula de IFNβ-1b es Betaseron®, Betaferon® o Extavia®.

55. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o 18-54, donde la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 comprende un dominio variable de cadena pesada que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 5 o la SEQ ID NO: 66, y un dominio variable de cadena ligera que comprende la secuencia de aminoácidos de la SEQ ID NO: 13 o la SEQ ID NO: 9; y el agente inmunomodulador es Avonex®.

56. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o 18-55, donde la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 y el agente inmunomodulador se administran de forma simultánea.

57. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o 18-55, donde la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 y el agente inmunomodulador se administran de forma secuencial.

58. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o 18-55, donde la administración de molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 y el agente inmunomodulador se superponen parcialmente entre sí.

59. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o 18-55, donde el inicio de la administración del agente inmunomodulador y la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se produce al mismo tiempo.

60. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o 18-55, donde el agente inmunomodulador se administra antes de iniciar el tratamiento con la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1.

61. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o 18-55, donde la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra antes de iniciar el tratamiento con el agente inmunomodulador.

62. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o 18-55, donde la administración del agente inmunomodulador continúa después de cesar la administración de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1.

63. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o 18-55, donde la administración de la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 continúa después de cesar la administración del agente inmunomodulador.

64. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o 18-55, donde el agente inmunomodulador es una molécula de IFN-β1 que se administra por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular.

65. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o 18-55 donde la molécula de IFN-β1 se administra en uno o más de:

(i) 20-45 microgramos una vez a la semana por medio de inyección intramuscular;

(ii) 20-30 microgramos tres veces a la semana, o 40-50 microgramos tres veces por semana, por medio de inyección subcutánea;

(iii) en una cantidad de entre 10 y 50 µg por vía intramuscular tres veces a la semana, o cada cinco a diez días, una vez a la semana;

(iv) si el IFN-β1 es una molécula pegilada, se administra en 50 µg a 200 µg, por ejemplo, 50 µg a 60 µg (por ejemplo, 63 µg), 90 µg a 100 µg (por ejemplo, 94 µg) o 120 µg a 130 µg (por ejemplo, 125 µg) una semana por medio de forma subcutánea.

66. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-16 o 18-55, donde:

la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 se administra en uno o más de los siguientes regímenes de dosificación que siguen:

(i) una dosis única de 100 mg/kg, o 7000 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa;

(ii) una dosis de 30 mg/kg, o 2000 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 3 dosis;

(iii) una dosis de 10 mg/kg, 700 mg o 750 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 8 dosis;

(iv) una dosis de 3 mg/kg, o 200 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 18 dosis;

(v) una dosis de 3-5 mg/kg, o 200-350 mg, por ejemplo, administrada de forma subcutánea, cada cuatro semanas, hasta un total de 18 dosis;

(vi) una dosis de 10 mg/kg, o 750 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada 12 semanas, hasta un total de 8 dosis; o

(vii) una dosis de 30 mg/kg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada 24 semanas, hasta un total de 4 dosis.

y

el agente inmunomodulador es IFN-β1 y se administra en uno o más de:

(i) 20-45 microgramos una vez a la semana por medio de inyección intramuscular;

(ii) 20-30 microgramos una o tres veces a la semana, o 40-50 microgramos tres veces por semana, por medio de inyección subcutánea;

(iii) en una cantidad de entre 10 y 50 µg por vía intramuscular, por ejemplo, tres veces a la semana, o cada cinco a diez días; o

(iv) si el IFN-β1 es una molécula pegilada, se administra en 50 µg a 200 µg, por ejemplo, 50 µg a 60 µg (por ejemplo, 63 µg), 90 µg a 100 µg (por ejemplo, 94 µg) o 120 µg a 130 µg (por ejemplo, 125 µg) una semana por medio de forma subcutánea.

67. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para su uso, o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-66, donde el sujeto se evaluó o está siendo evaluado mediante uno o más de los siguientes:

realizar de un examen neurológico;

obtener del estado del sujeto en una escala expandida del estado de discapacidad (EDSS); obtener el estado del sujeto en el compuesto funcional de esclerosis múltiple (MSFC);

obtener el estado del sujeto en el puntaje de respuesta general (ORS);

detectar el estado de la lesión del sujeto;

obtener una medición de la función de las extremidades superiores y/o inferiores;

obtener una medición de la función ambulatoria de corta distancia;

obtener una medición de la función ambulatoria de larga distancia;

obtener una medición de la función cognitiva; u

obtener una medición de la función visual.

68. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para su uso, o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-66, que comprende además uno o más de los siguientes:

adquirir el estado del sujeto en el MSFC;

adquirir el estado del sujeto en el ORS;

llevar a cabo una examinación neurológica;

adquirir el estado del sujeto en la escala del estado de discapacidad expandida (EDSS);

detectar el estado de la lesión del sujeto;

adquirir una medición de la función de las extremidades superiores y/o inferiores;

adquirir una medición de la función ambulatoria de corta distancia;

adquirir una medición de la función ambulatoria de larga distancia;

adquirir una medición de la función cognitiva; o

adquirir una medición de la función visual.

69. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de la reivindicación 67 o 68, donde la medición de la función de las extremidades superiores se adquiere mediante el uso de una 9HPT.

70. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de la reivindicación 67 o 68, donde la medición de la función ambulatoria de distancia corta se adquiere mediante el uso de una caminata cronometrada de 25 pies (T25FW).

71. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de la reivindicación 67 o 68, donde la medición de la función cognitiva comprende una evaluación de una prueba de aprendizaje, una prueba de memoria y/o una prueba de velocidad de procesamiento/atención.

72. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de la reivindicación 67 o 68, donde el sujeto se evalúa mediante el uso de una evaluación de EDSS y una evaluación de la función ambulatoria que se selecciona de una, dos, tres o todas la siguientes: función ambulatoria de distancia corta, función ambulatoria de distancia larga, función de las extremidades superiores o función del as extremidades inferiores.

73. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de la reivindicación 67 o 68, donde un aumento de al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 % o más en una medición de la función ambulatoria y/o de las extremidades indica la evolución de la enfermedad en el sujeto; y una disminución de al menos 10 %, 15 %, 20 %, 25 % o más en una medición de la función ambulatoria y/o de las extremidades indica un resultado mejorado en el sujeto.

74. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de la reivindicación 67 o 68, donde la medición de función cognitiva comprende una evaluación de uno o más de memoria auditiva, aprendizaje verbal y/o recordar información verbal (por ejemplo, prueba de recuerdo selectivo (SRT)); pruebas para evaluar la memoria verbal/auditiva (por ejemplo, prueba de aprendizaje verbal de California, segunda edición (CVLT2)), la prueba de aprendizaje verbal auditivo de Rey (RAVLT); pruebas para evaluar la memoria visual/espacial (por ejemplo, prueba de memoria visoespacial breve revisada (BVMTR)); pruebas cognitivas, por ejemplo, PASAT, SDMT; y mediciones de resultado informadas por el paciente (por ejemplo, MSWS-12, MSIS-29, ABILHAND, MSNQ y/o SF-36).

75. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 67 u 68, donde la medición de la función cognitiva se realiza mediante el uso de un compuesto de criterio de valoración cognitivo de EM que comprende SDMT, PASAT-3 y -3, SRT de total de aprendizaje (SRT-TL), SRT de retraso de la memoria (SRT-DR) y BVMTR de retraso de la memoria (BVMTR-DR).

76. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de la reivindicación 67 o 68, donde la medición de la función cognitiva comprende MS-COG.

77. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 67 o 68, donde una mejora en el sujeto se define mediante uno o más de los siguientes:

a. una disminución ≥1,0 puntos en EDSS a partir de un puntaje de referencia de ≤6,0;

b. una mejora ≥15 % a partir de un valor de referencia en T25FW;

c. una mejora ≥15 % a partir de un valor de referencia en 9HPT; o

d. una mejora ≥15 % a partir de un valor de referencia en PASAT o SDMT,

por ejemplo, donde el cambio de referencia se confirma en 3 meses o después.

78. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para su uso, o el método de cualquiera de las reivindicaciones 67 o 68, donde el estado de lesión del sujeto se evalúa mediante el uso de resonancia magnética de imagen.

79. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para su uso, o el método de la reivindicación 78, donde la resonancia magnética de imagen comprende transferencia magnética y/o imagenología de tensor de difusión.

80. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-79, donde el uso o método comprende adicionalmente la selección de un sujeto adecuado para el tratamiento con la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1, donde el sujeto adecuado para el tratamiento tiene o se identifica que tiene 1, 2, 3, 4 o 5 de:

(i) una relación de transferencia de magnetización (MTR, por sus siglas en inglés) de referencia en la lesión T2 de menos de o igual a alrededor de -.25 a alrededor de -.35 por ejemplo, menos de o igual a alrededor de -0,31 nMTRu;

(ii) una MTR normalizada en la lesión T2 de menos de o igual a 0 nMTRu;

(iii) una duración de la enfermedad de menos de o igual a alrededor de 15 años a alrededor de 35 años; por ejemplo, menor o igual a alrededor de 20 años;

(iv) una imagenología del tensor de difusión-difusividad radial (DTI-RD) de referencia en la lesión T2 menor o igual a 0,9x10^{-}3 mm^2/s para 1,0x10^{-}3 mm^2/s, por ejemplo, menor o igual a alrededor de 0,95x10^{-}3 mm^2/s; o

(v) una DTI-RD en un valor de menor de o igual a 1,2 x10^{-3} mm^2/s.

81. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las reivindicaciones 1-79, donde el uso o método comprende adicionalmente la selección de un sujeto adecuado para el tratamiento con la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1, donde el sujeto adecuado para el tratamiento tiene, o se identifica que tiene uno, dos o todos de:

(i) una relación de transferencia de magnetización (MTR) de referencia en una lesión T2 de menos de o igual a alrededor de -.25 a -.35, por ejemplo, menos de o igual a alrededor de -0,31 nMTRu o una MTR normalizada en una lesión de T2 o menos de o igual a 0 nMTRu;

(ii) una imagenología del tensor de difusión-difusividad radial de referencia (DTI-RD) en la lesión T2 menor o igual a 0,95x10-3 mm^2/s o una DTI-RD en un valor menor o igual a 1,2x10-3 mm^2/s; o

(iii) una duración de la enfermedad de menos de o igual a alrededor de 15 años a alrededor de 35 años; por ejemplo, menor o igual a alrededor de 20 años.

82. La molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 para el uso o el método de cualquiera de las

reivindicaciones 1-34, donde el uso o método comprende adicionalmente la selección de un sujeto adecuado para el tratamiento con la molécula de anticuerpo anti-LINGO-1, donde el sujeto adecuado para el tratamiento tiene, o se identifica que tiene, uno o ambos de:

(i) una MTR, de referencia en la lesión T2 de menos de o igual a alrededor de -.25 a -.35 por ejemplo, menos de o igual a alrededor de -0,31 nMTRu; o

(ii) una duración de la enfermedad de menos de o igual a alrededor de 10 años a alrededor de 15 años; por ejemplo, menor o igual a alrededor de 12 años.

83. Un kit que comprende una molécula de anticuerpo anti-LINGO-1 humano con instrucciones para el uso en el tratamiento de esclerosis múltiple, donde se dicta que se administre la molécula de anticuerpo en uno o más de los siguientes regímenes de dosis:

(i) una dosis única de 100 mg/kg, o 7000 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa;

(ii) una dosis de 30 mg/kg, o 2000 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 3 dosis;

(iii) una dosis de 10 mg/kg, 700 mg o 750 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 7 dosis;

(iv) una dosis de 3 mg/kg, o 200 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 18 dosis;

(v) una dosis de 3-5 mg/kg, o 200-350 mg, por ejemplo, administrada de forma subcutánea, cada cuatro semanas, hasta un total de 18 dosis;

(vi) una dosis de 10 mg/kg, o 750 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada 12 semanas, hasta un total de 8 dosis; o

(vii) una dosis de 30 mg/kg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada 24 semanas, hasta un total de 4 dosis.

84. El kit de la reivindicación 83, donde el anticuerpo se administra en combinación con una molécula de IFN-β1, por ejemplo, un IFN-β1 pegilado o IFN-β1 no pegilado.

85. Una composición empacada que comprende una molécula de anticuerpo contra LINGO-1 humano con instrucciones para el uso en el tratamiento de esclerosis múltiple, donde se dicta que se administre la molécula de anticuerpo en un intervalo de tiempo elegido de uno, dos o todos de uno o más de los siguientes regímenes de dosis:

(i) una dosis única de 100 mg/kg, o 7000 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa;

(ii) una dosis de 30 mg/kg, o 2000 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 3 dosis;

(iii) una dosis de 10 mg/kg, 700 mg o 750 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 7 dosis;

(iv) una dosis de 3 mg/kg, o 200 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada cuatro semanas, hasta un total de 18 dosis;

(v) una dosis de 3-5 mg/kg, o 200-350 mg, por ejemplo, administrada de forma subcutánea, cada cuatro semanas, hasta un total de 18 dosis;

(vi) una dosis de 10 mg/kg, o 750 mg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada 12 semanas, hasta un total de 8 dosis; o

(vii) una dosis de 30 mg/kg, por ejemplo, administrada de forma intravenosa, cada 24 semanas, hasta un total de 4 dosis.

86. La composición empaquetada de la reivindicación 85, donde el anticuerpo se administra en combinación con una molécula de IFN-β1.

87. Una composición que comprende una molécula de anticuerpo contra LINGO-1 humana para su uso en el tratamiento de EM de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-86.

88. El uso de una molécula de anticuerpo contra LINGO-1 humana en la fabricación de un medicamento para el tratamiento EM de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-87.

RESUMEN

Se describen regímenes de dosificación, métodos, composiciones y kits para detectar y/o tratar una enfermedad desmielinizante del SNC.

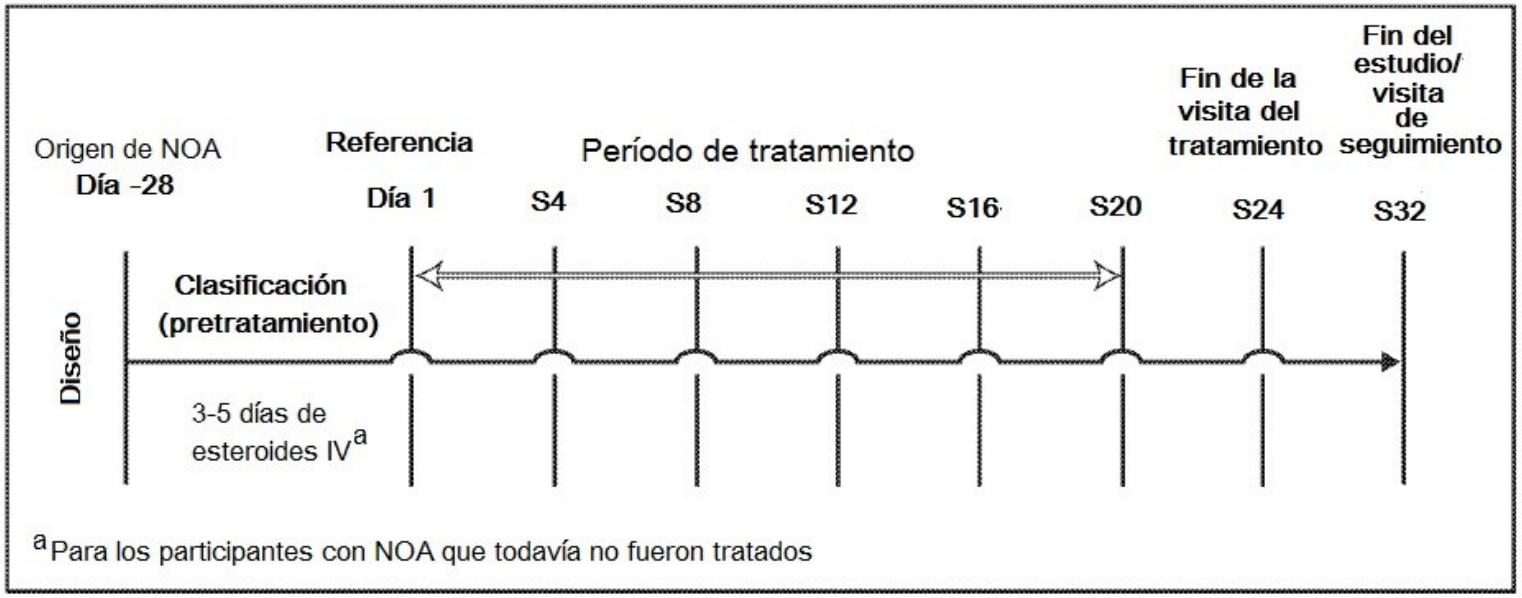

Origen de NOA
Día -28
Referencia
Día 1
Período de tratamiento
S4
S8
S12
S16
S20
Fin de la visita del tratamiento
S24
Fin del estudio/ visita de seguimiento
S32
Diseño
Clasificación (pretratamiento)
3-5 días de esteroides IV[a]
[a]Para los participantes con NOA que todavía no fueron tratados

FIGURA 1

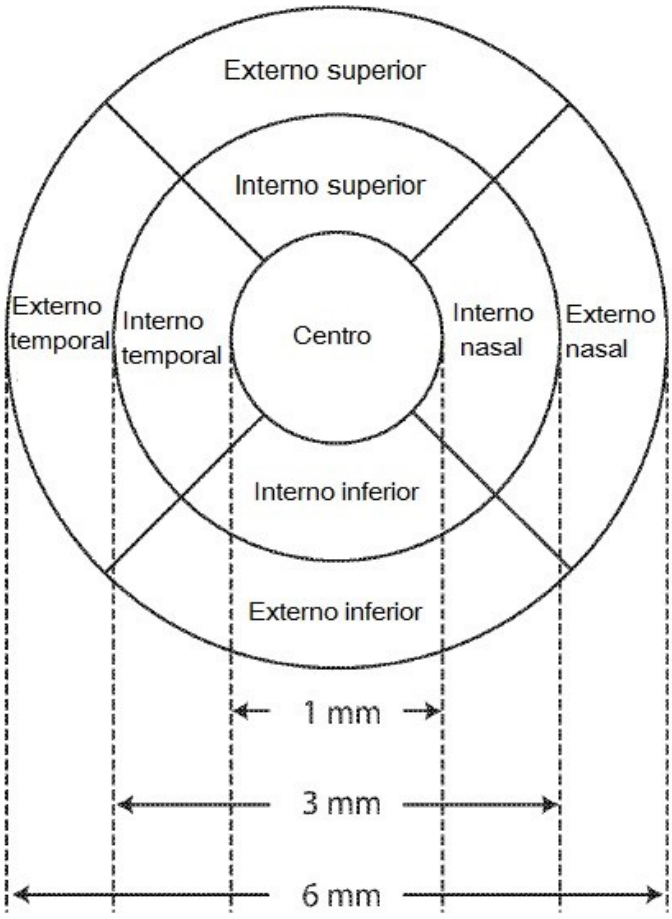
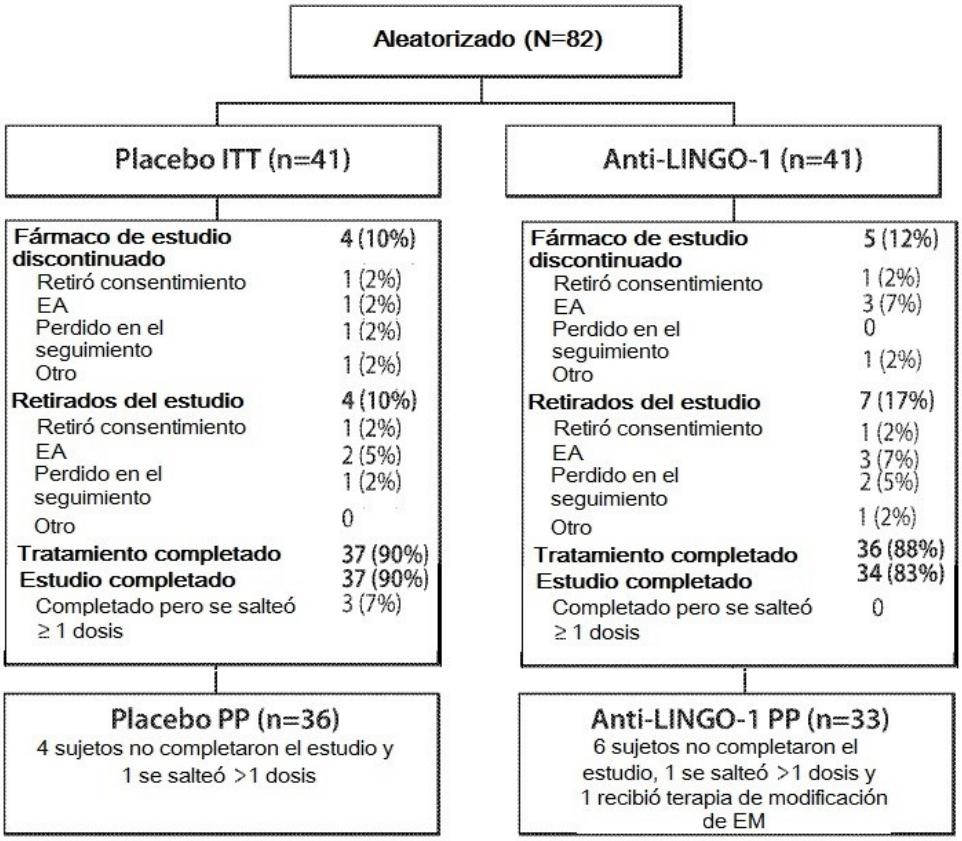

Externo superior
Interno superior
Externo temporal
Interno temporal
Centro
Interno nasal
Externo nasal
Interno inferior
Externo inferior
1 mm
3 mm
6 mm

FIGURA 2



EA = evento adverso

FIGURA 3

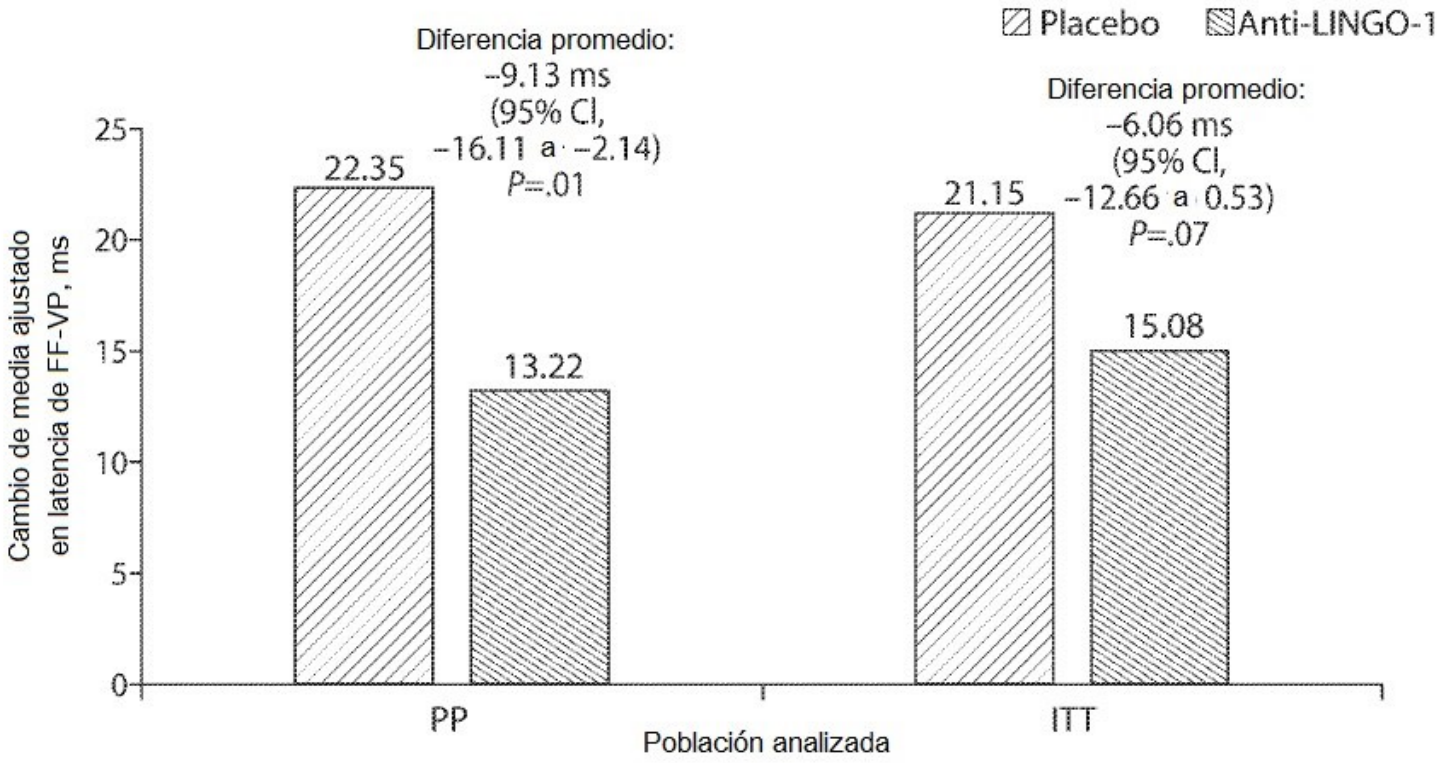

Placebo
Anti-LINGO-1
Diferencia promedio:
−9.13 ms
(95% CI,
−16.11 a −2.14)
P=.01
Diferencia promedio:
−6.06 ms
(95% CI,
−12.66 a 0.53)
P=.07
22.35
13.22
21.15
15.08
25
20
15
10
5
0
Cambio de media ajustado en latencia de FF-VP, ms
PP
ITT
Población analizada

FIGURA 4

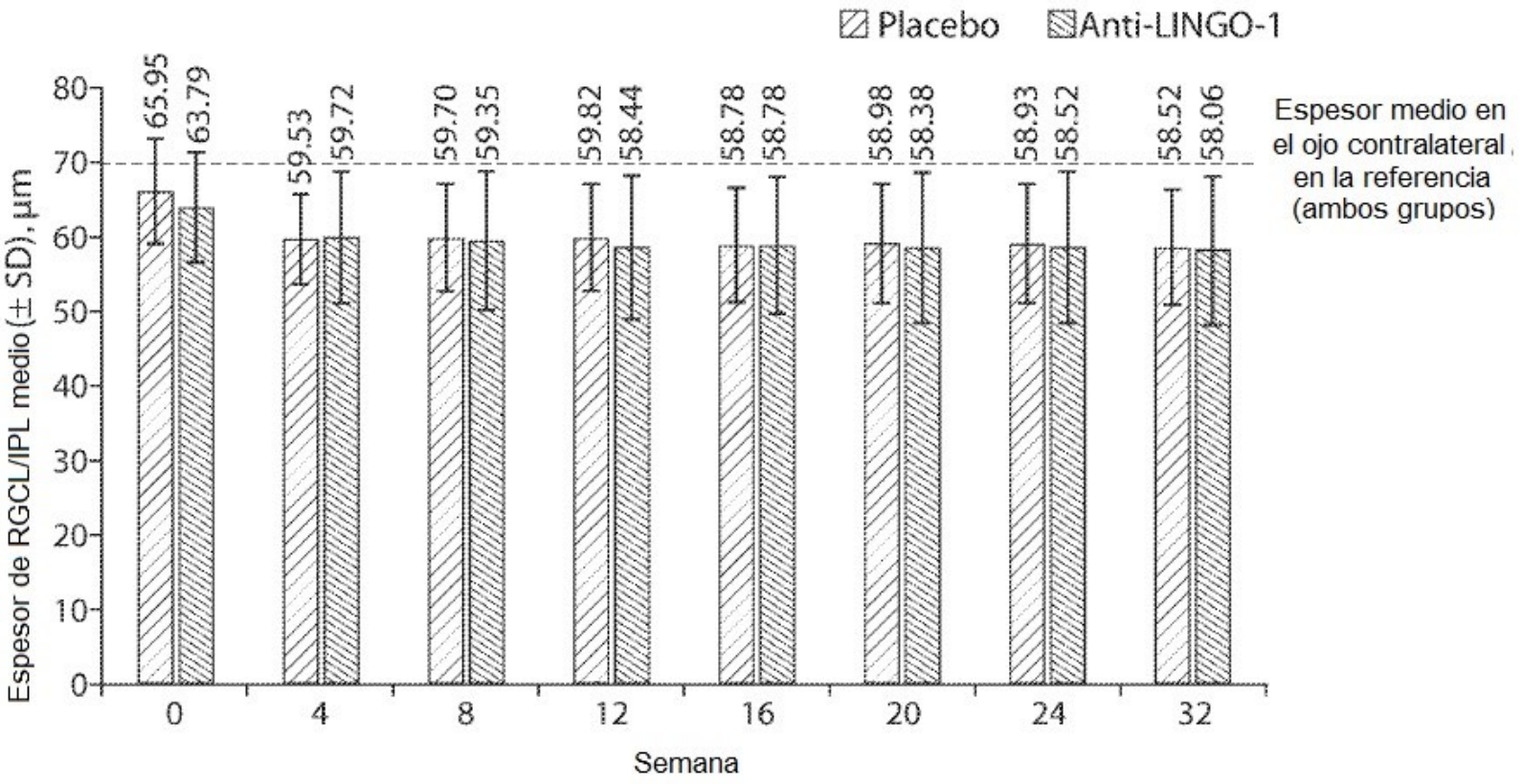

Placebo
Anti-LINGO-1
Espesor de RGCL/IPL medio (± SD), µm
80
70
60
50
40
30
20
10
0
65.95
63.79
59.53
59.72
59.70
59.35
59.82
58.44
58.78
58.78
58.98
58.38
58.93
58.52
58.52
58.06
0
4
8
12
16
20
24
32
Semana
Espesor medio en el ojo contralateral en la referencia (ambos grupos)

FIGURA 5

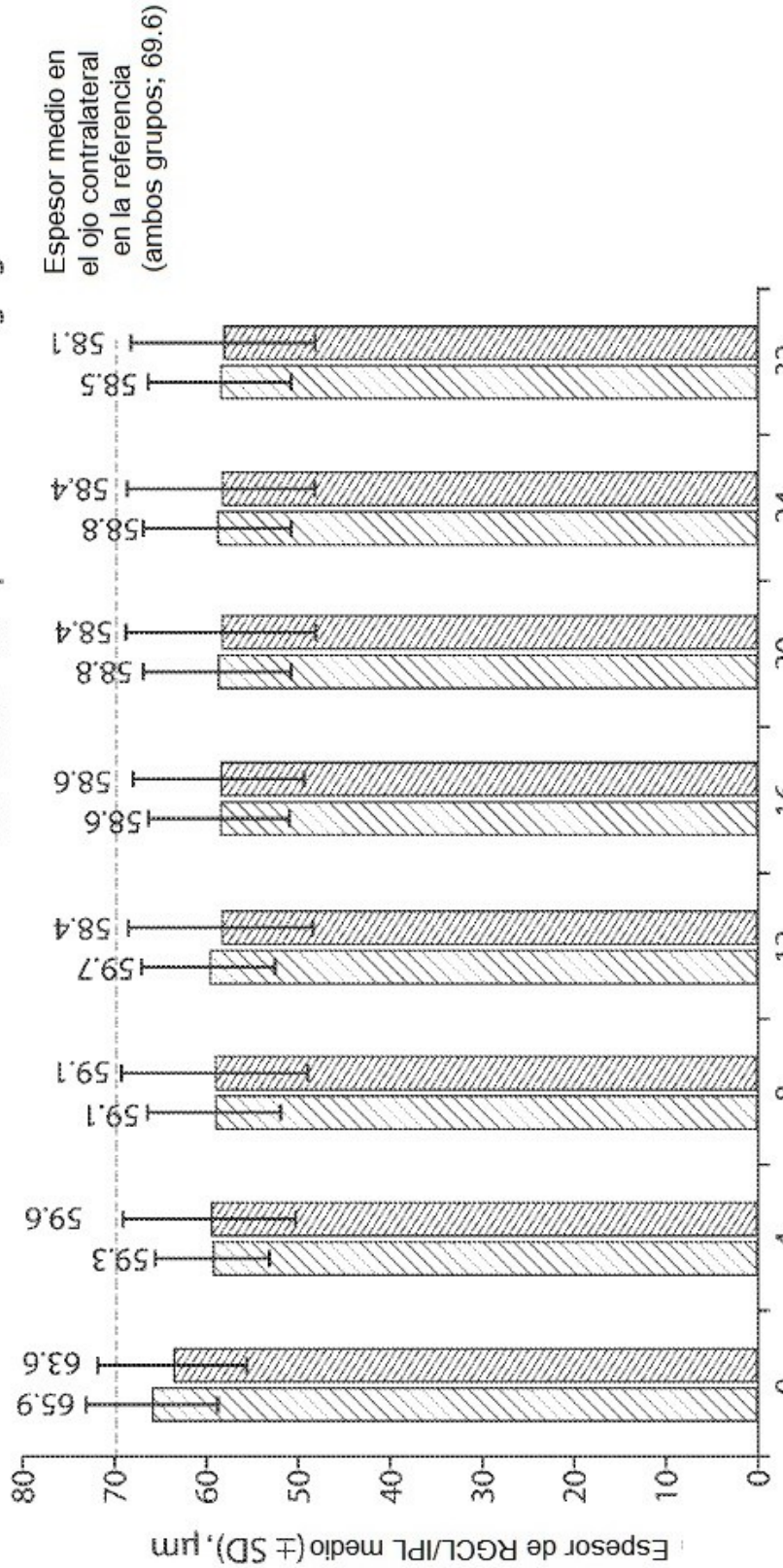

Placebo
opicinumab 100 mg/kg
Espesor medio en el ojo contralateral en la referencia (ambos grupos; 69.6)
Espesor de RGCL/IPL medio (± SD), µm
Semana
0
4
8
12
16
20
24
32
65.9
63.6
59.3
59.6
59.1
59.1
59.7
58.4
58.6
58.6
58.8
58.4
58.8
58.4
58.5
58.1

FIGURA 6

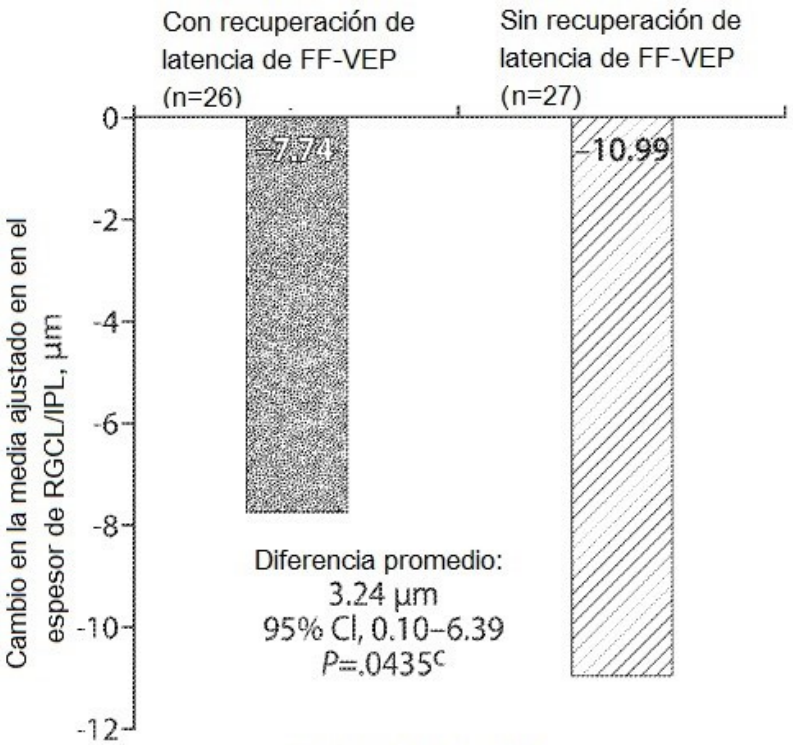


FIGURA 7A

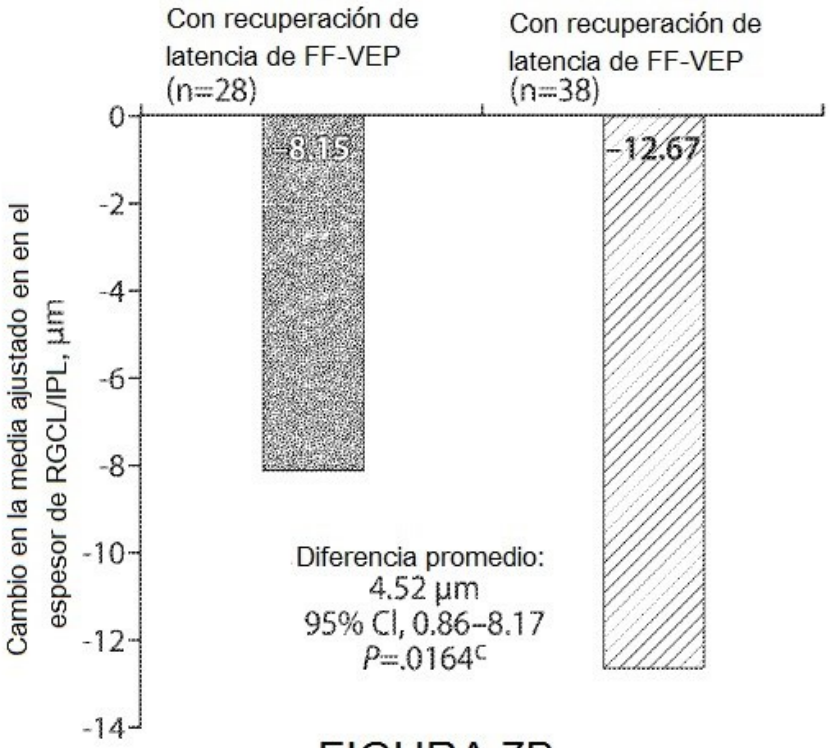


FIGURA 7B

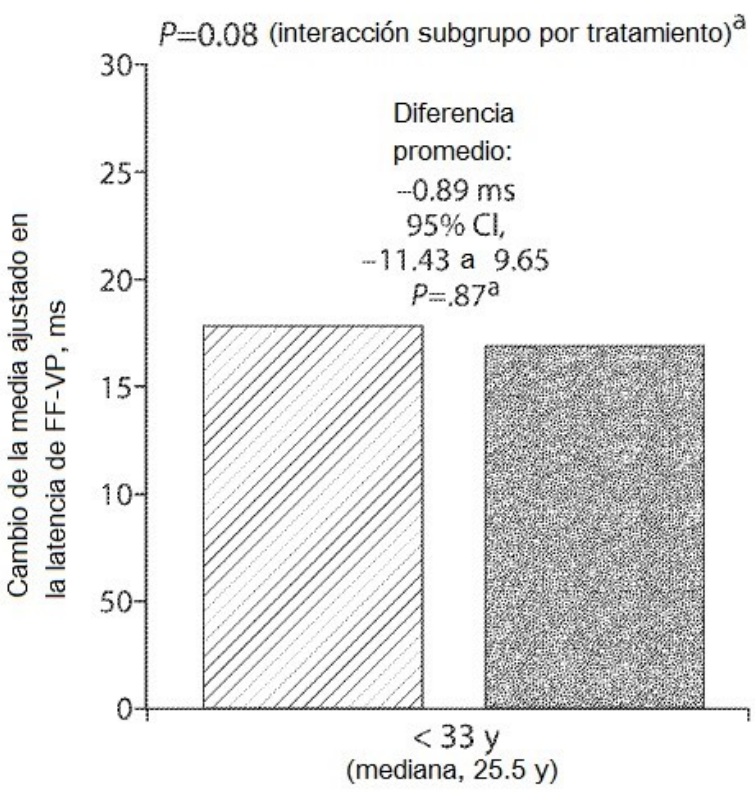


FIGURA 8A

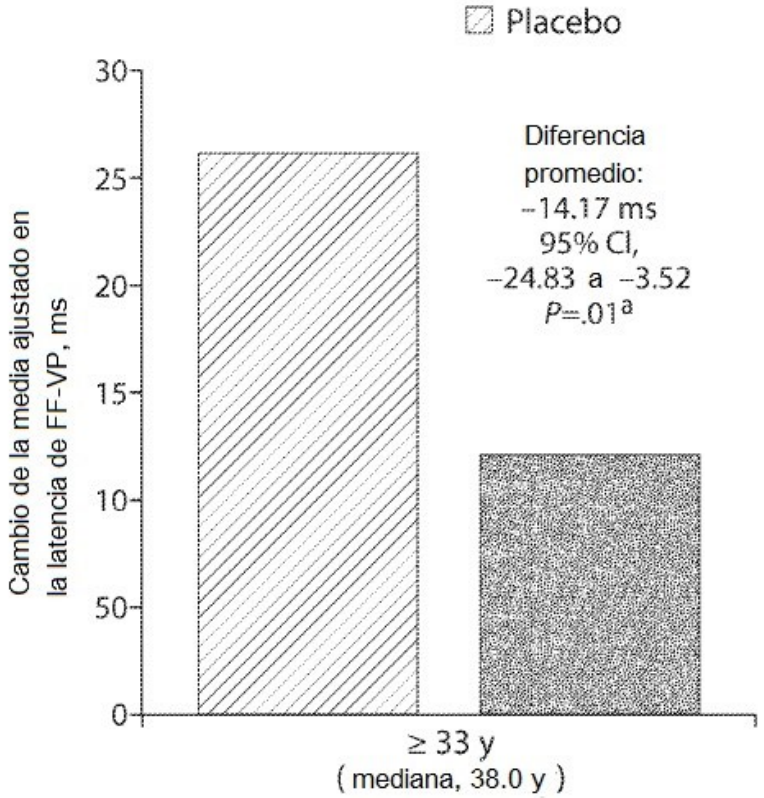


FIGURA 8B

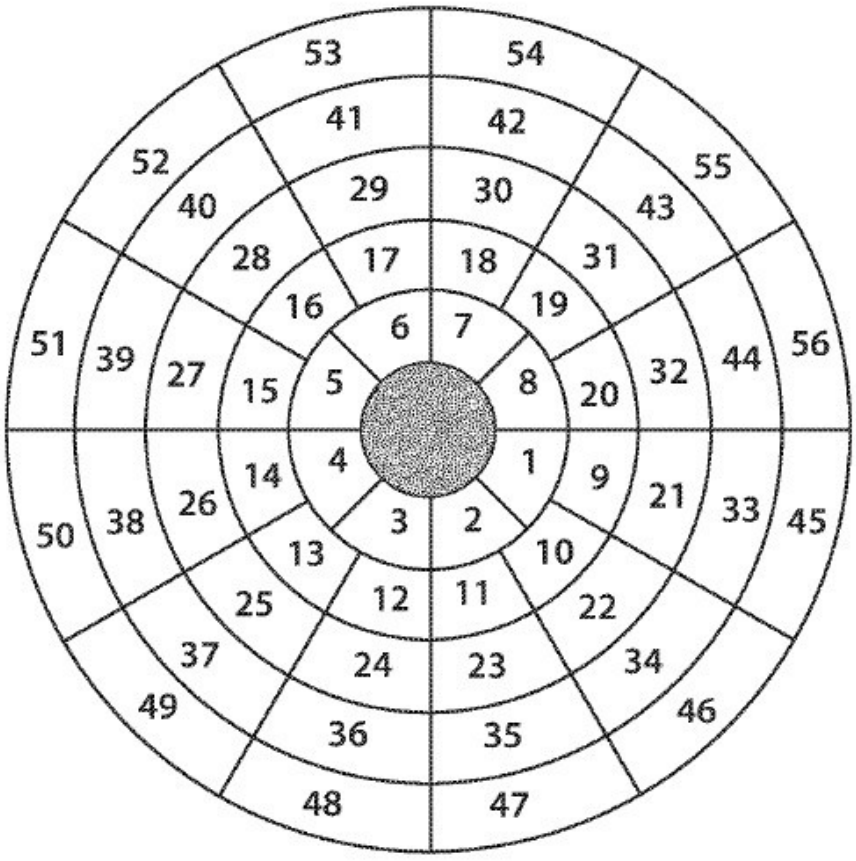

53
54
41
42
52
55
29
30
40
43
28
31
17
18
16
19
6
7
51
39
27
15
5
8
20
32
44
56
4
1
14
9
21
26
33
38
45
50
3
2
13
10
25
12
11
22
37
24
23
34
49
36
35
46
48
47

FIGURA 9

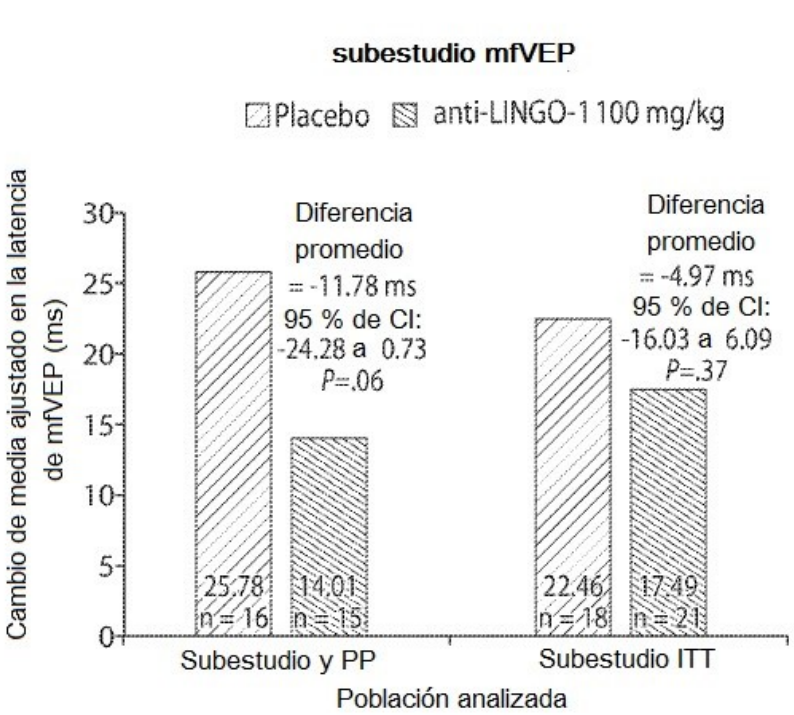


FIGURA 10A

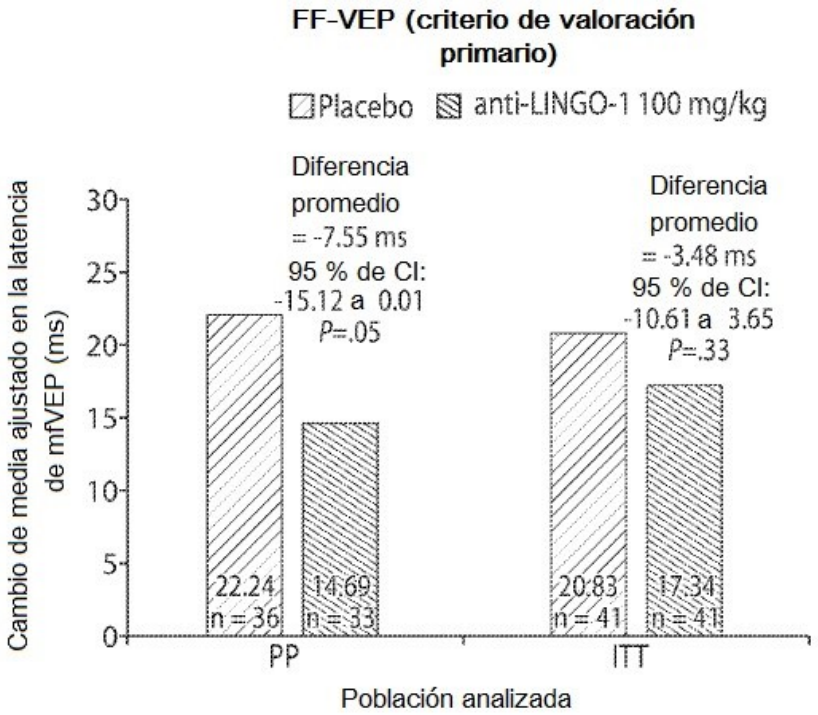


FIGURA 10B

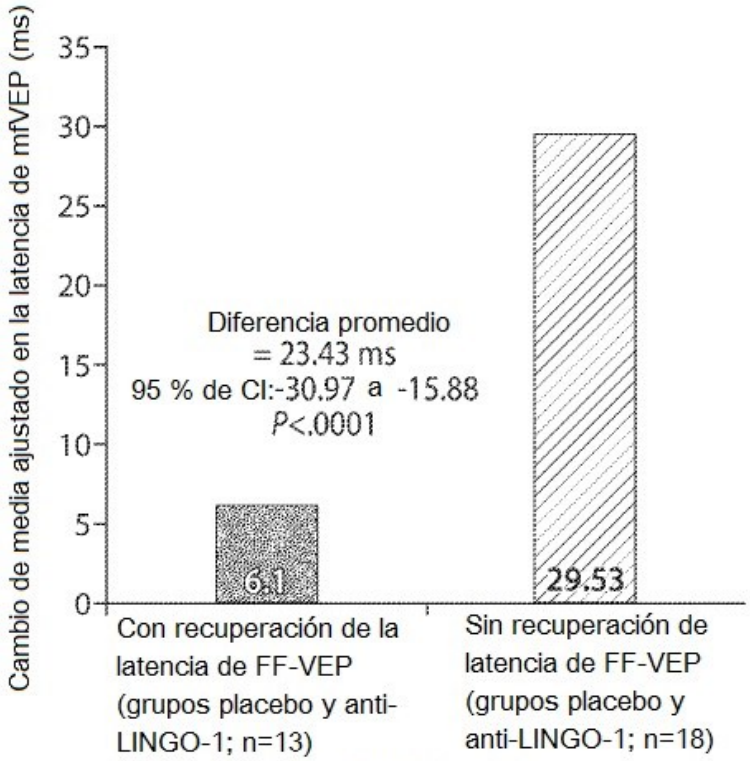


FIGURA 11A

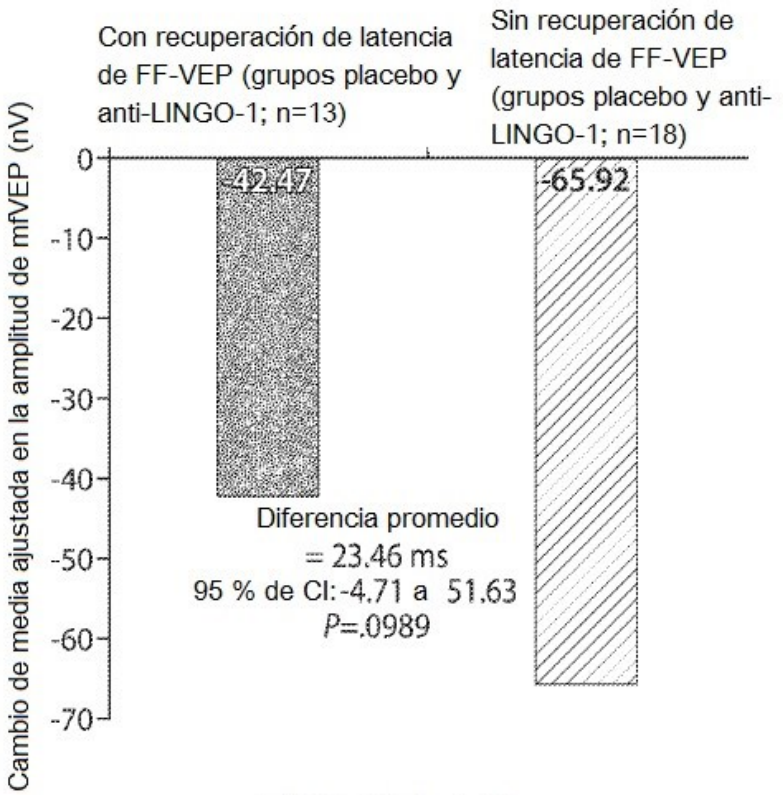


FIGURA 11B

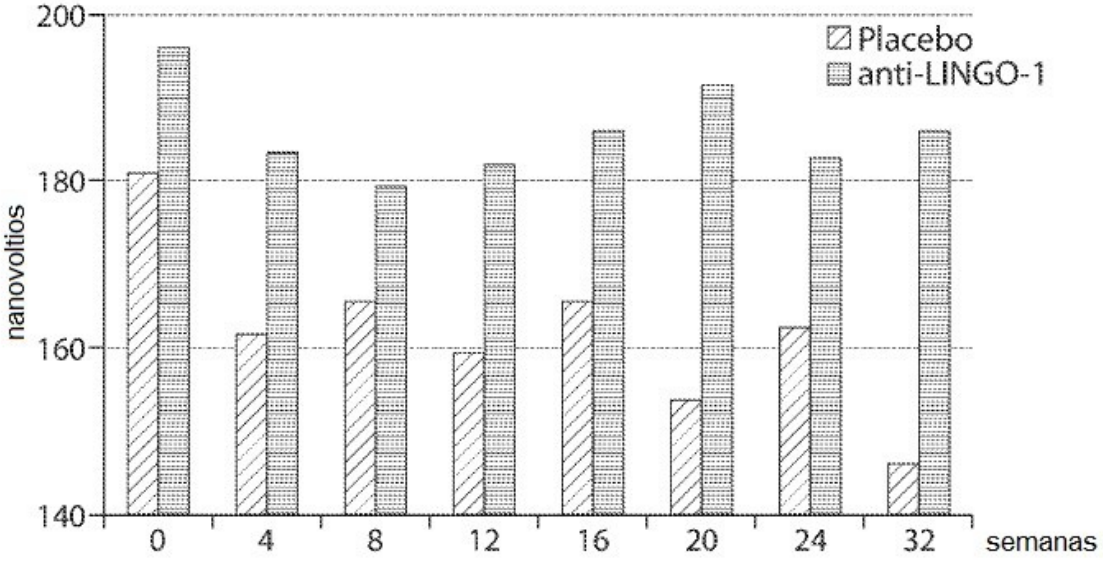

200
180
160
140
nanovoltios
Placebo
anti-LINGO-1
0
4
8
12
16
20
24
32
semanas

FIGURA 12

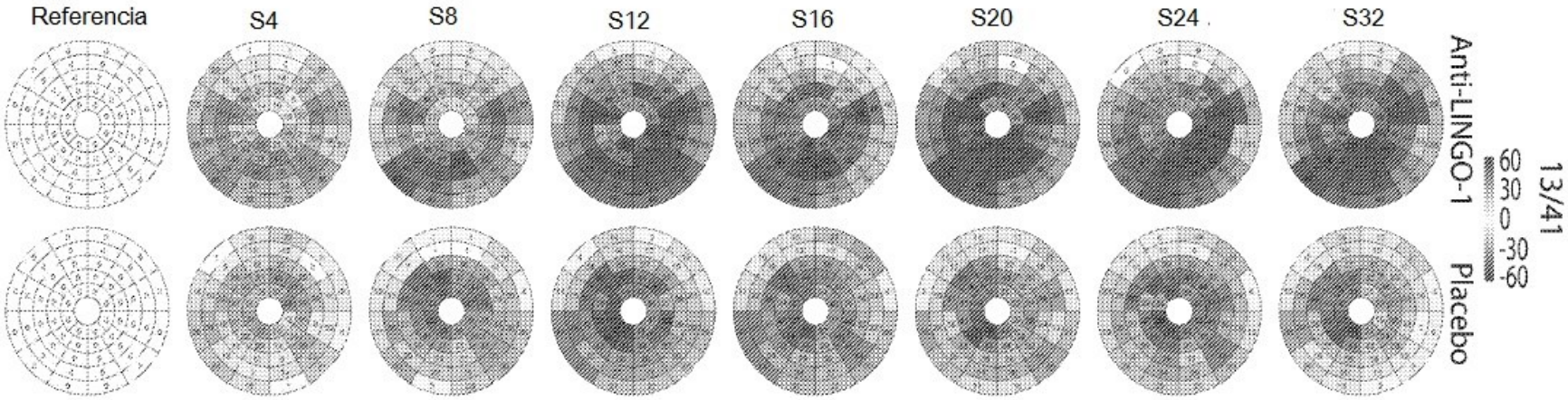

Referencia
S4
S8
S12
S16
S20
S24
S32
Anti-LINGO-1
Placebo
60
30
0
-30
-60

FIGURA 13

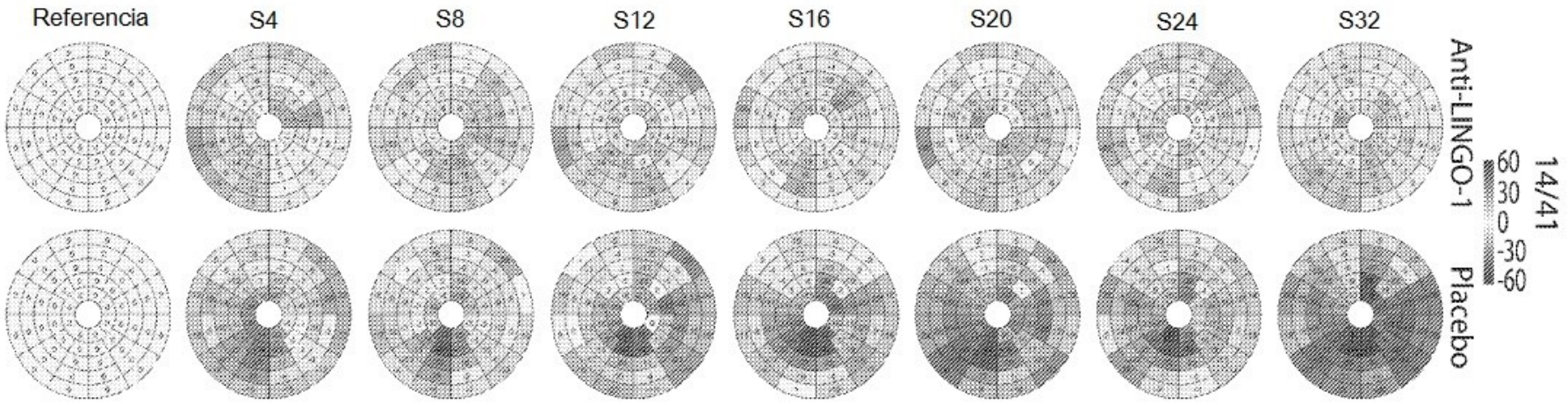

Referencia
S4
S8
S12
S16
S20
S24
S32
Anti-LINGO-1
Placebo
60
30
0
-30
-60
14/41

FIGURA 14

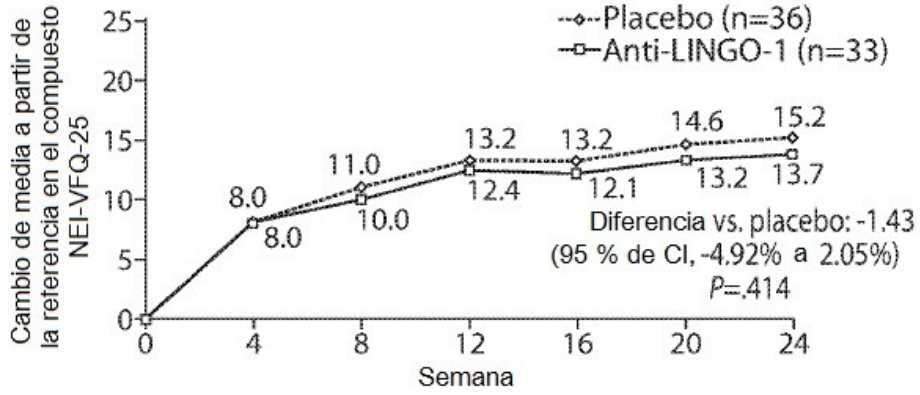


FIGURA 15A

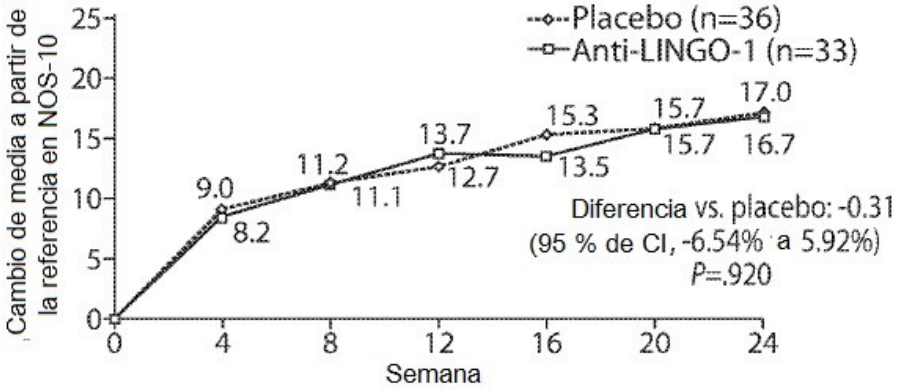
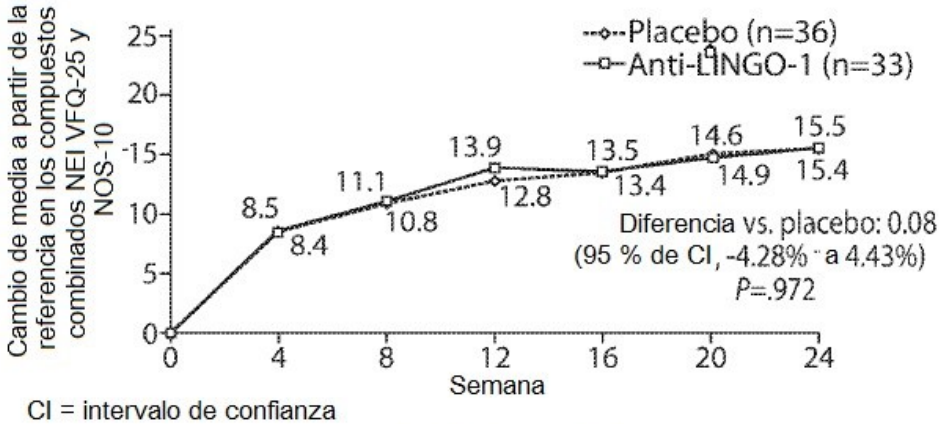


FIGURA 15B



CI = intervalo de confianza

FIGURA 15C

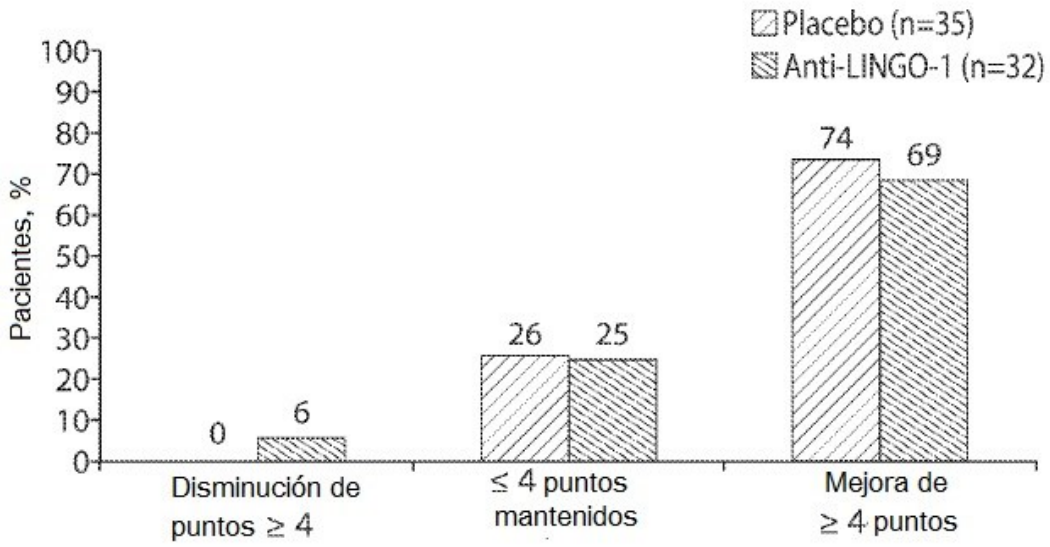
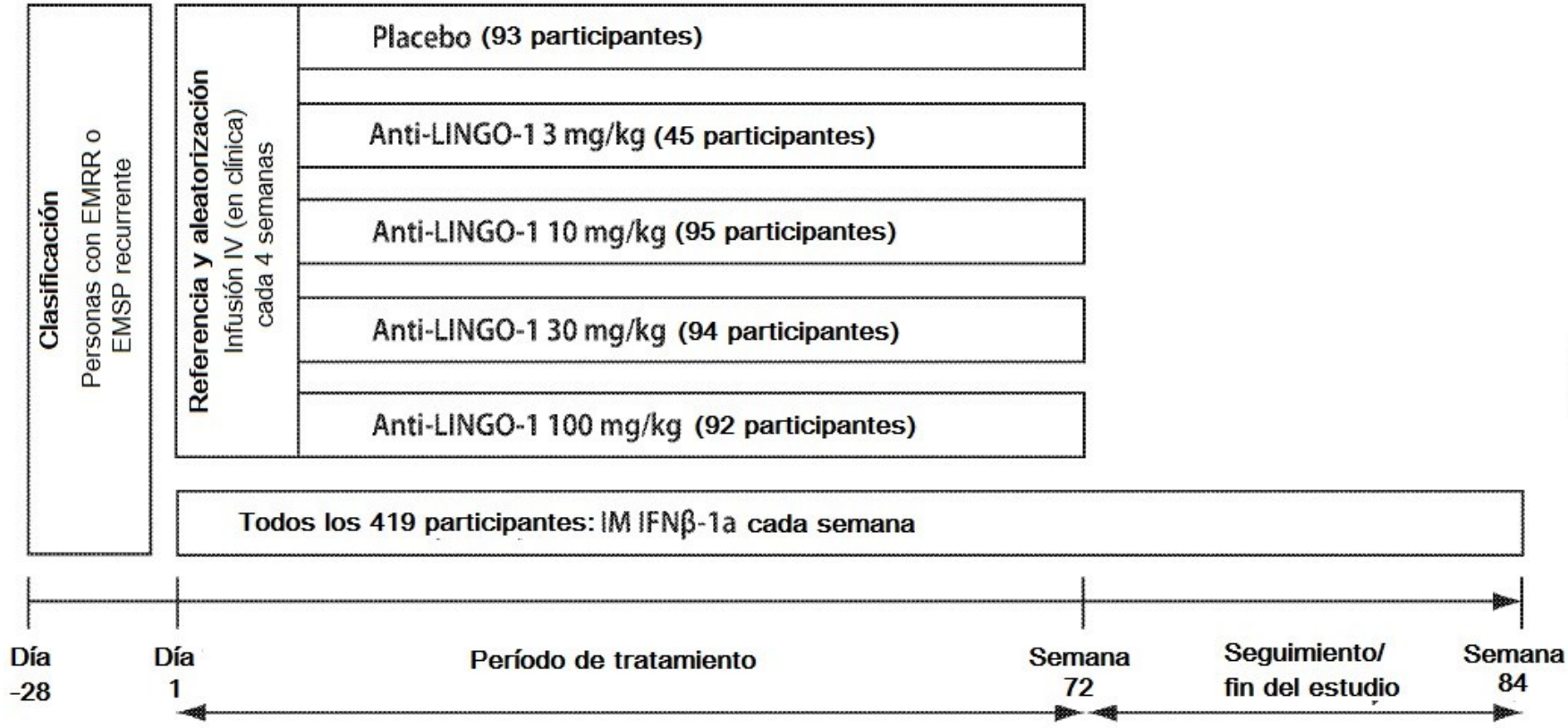

Placebo (n=35)
Anti-LINGO-1 (n=32)
Pacientes, %
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
6
26
25
74
69
Disminución de puntos ≥ 4
≤ 4 puntos mantenidos
Mejora de ≥ 4 puntos

FIGURA 16



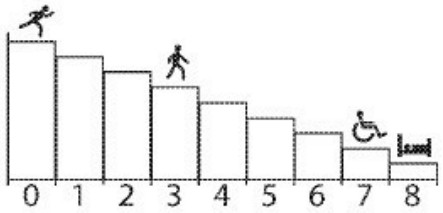
IM IFNβ-1a, interferón beta-1a intramuscular; IV, intravenoso; EMRR, esclerosis múltiple recurrente-remitente; EMSP, esclerosis múltiple secundaria progresiva

FIGURA 17

Los criterios de valoración primarios y secundarios SYNERGY comprenden 4 elementos característicos

El EDSS y los 3 componentes individuales del MSFC se utilizan para detectar una amplia gama de cambios clínicos potenciales en participantes con MS discapacitados

Discapacidad



EDSS

Reducción en el puntaje = mejora

Aumento en el puntaje = empeoramiento

Función cognitiva



PASAT-3

Aumento en el puntaje = mejora

Reducción en el puntaje = empeoramiento

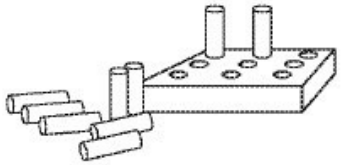
Función física



T25FW

Reducción en el tiempo = mejora

Aumento en el tiempo = empeoramiento



9HPT (manos dominante y no dominante)

Reducción en el tiempo = mejora

Aumento en el tiempo = empeoramiento

FIGURA 18

CRITERIO DE VALORACIÓN PRIMARIO SYNERGY

Análisis de mejora en pacientes que respondieron a criterios de valoración primarios de múltiples componentes - población III

	Placebo	BIIB033 3 mg/kg	BIIB033 10 mg/kg	BIIB033 30 mg/kg	BIIB033 100 mg/kg
Cantidad de sujetos en la población de ITT utilizados para el análisis de eficacia	91 (100)	45 (100)	94 (100)	91 (100)	91 (100)
Cantidad de pacientes que respondieron a la mejora a 72 semanas	45 (45)	21 (47)	59 (63)	59 (65)	36 (40)
Relación estimada de pacientes que respondieron (a)	0.516	0.511	0.656	0.688	0.412
Relación de probabilidades (activo vs. placebo (a)		0.98	1.79	2.06	0.66
95 % de CI (a)		46, 2.07)	(0.97, 3.31)	(1.11, 3.84)	(0.36, 1.21)
valor p (a)		0.9584	0.0636	0.0220	0.1771
Valor p de la prueba de tendencia	0.8931				

NOTA 1: El paciente que respondió a la mejora del criterio de valoración primario de múltiples componentes se define como un sujeto que tuvo una mejora confirmada en cualquiera de uno o más componentes(EDSS, 9HPT, T25FW o PASAT-3).

2: La cantidad de sujetos en la población ITT utilizada para el análisis de eficacia excluyó 6 sujetos dados de baja inicialmente debido a desviación de la GCP en el sitio.

3: Los números en paréntesis son porcentajes basados en la cantidad de sujetos en la población ITT utilizados para el análisis de eficacia.

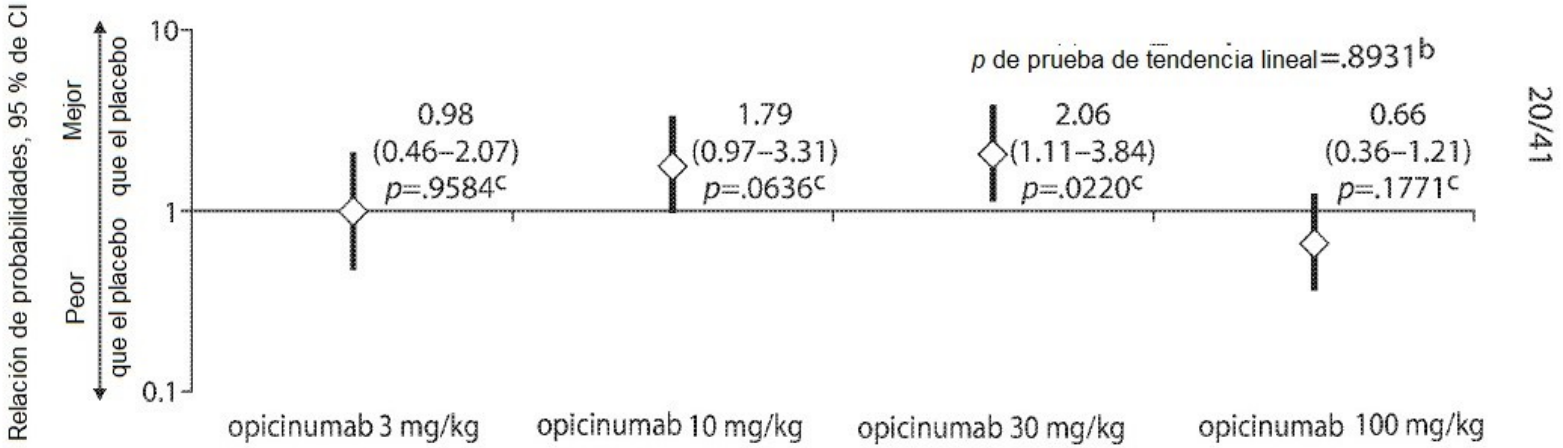
(a) La relación estimada de pacientes que respondieron, relaciones de probabilidades, 95 % de CI y valores p se basan en una regresión logística ajustada para las evaluaciones del tipo de EM, la región y el componente de referencia.

(b) El valor p de la prueba de tendencia se basa en un contraste lineal en la regresión logística.

FUENTE: BIIB033MS/215MS201/CSR/T-EF-CEP-IMPROVE-ITT.SAS FECHA: 18MAYO2016

FIGURA 19

	Placebo (n = 91)	opicinumab 3 mg/kg (n = 45)	opicinumab 10 mg/kg (n = 94)	opicinumab 30 mg/kg (n = 91)	opicinumab 100 mg/kg (n = 91)
Cantidad (%) de pacientes que respondieron a la mejora en 72 semanas	45 (49)	21 (47)	59 (63)	59 (65)	36 (40)
Relación estimada de pacientes que respondieron[a]	0.516	0.511	0.656	0.688	0.412



[a] En función de la regresión logística ajustada para las evaluaciones del tipo de EM, región y componente de referencia

[b] En función del contraste lineal en la regresión logística.[c] Valores p nominales para la comparación en pares de cada grupo de opicinumab con placebo.

FIG. 20

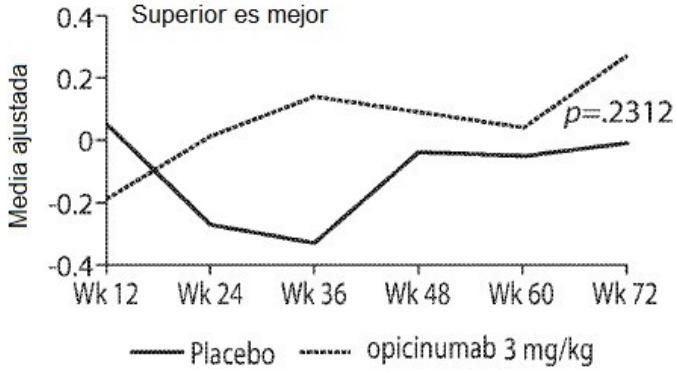


FIGURA 21A

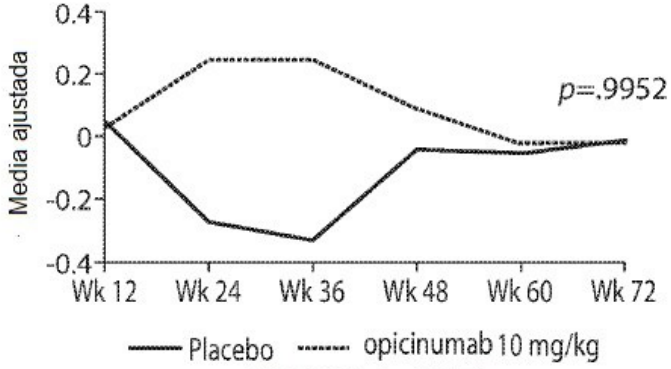


FIGURA 21B

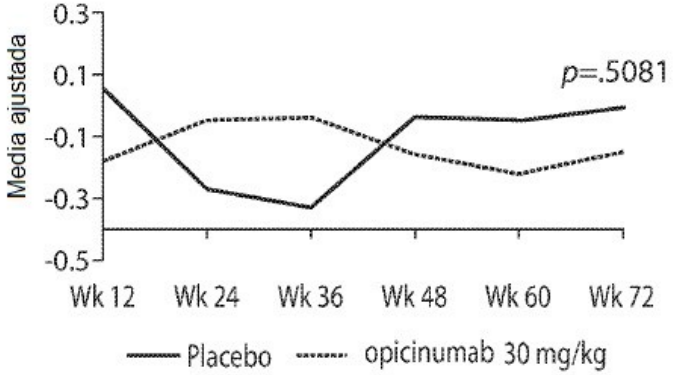


FIGURA 21C

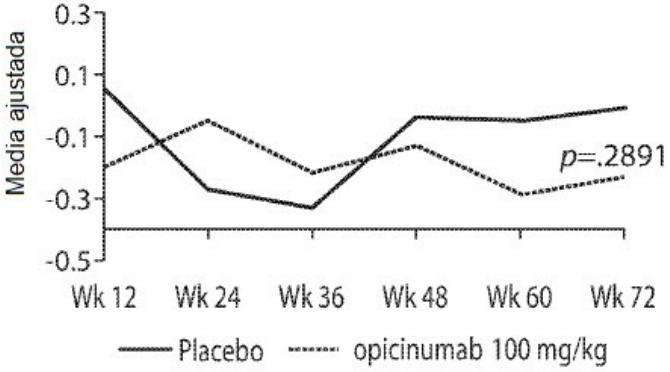


FIGURA 21D

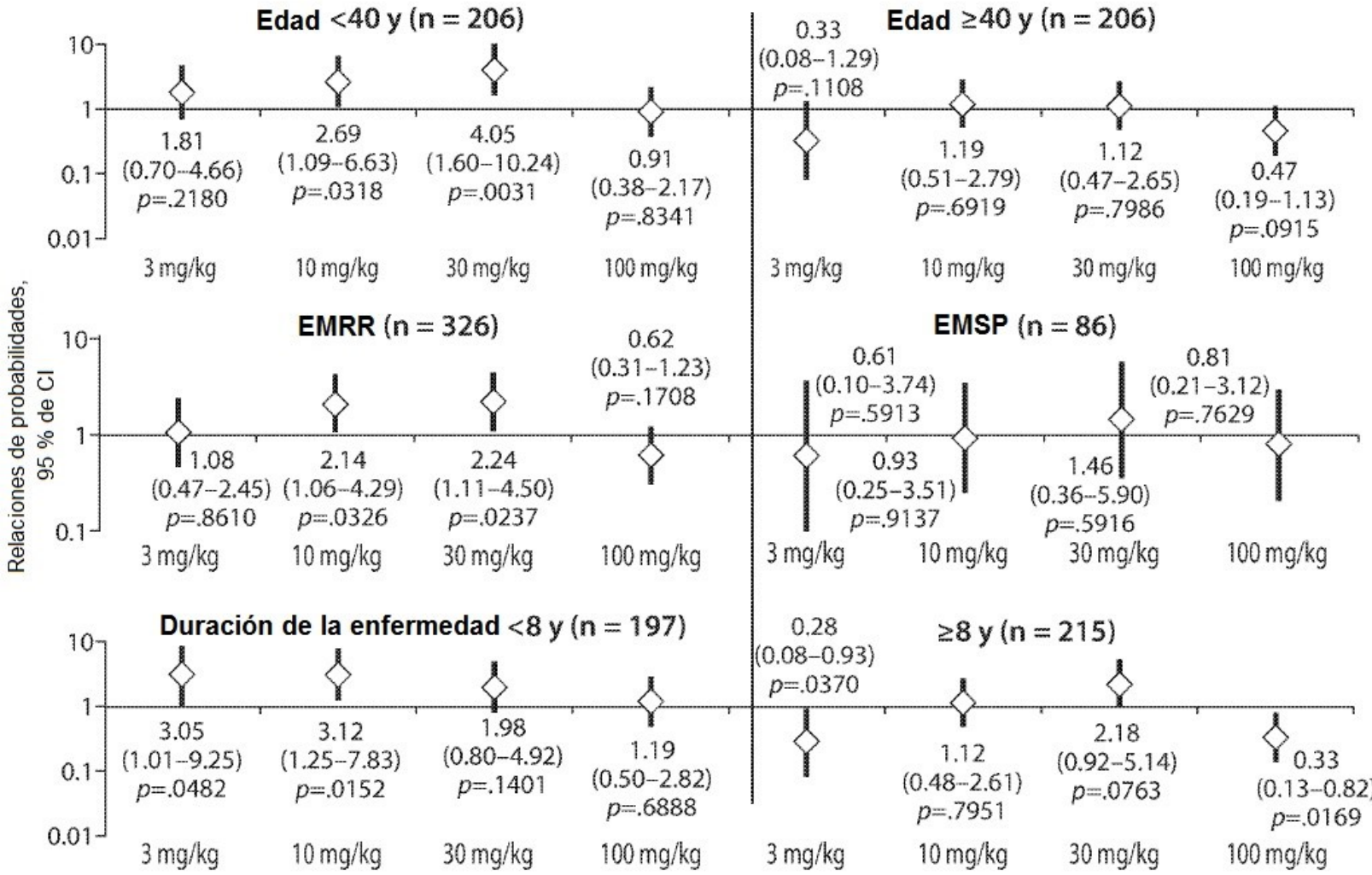

Edad <40 y (n = 206)
Edad ≥40 y (n = 206)
EMRR (n = 326)
EMSP (n = 86)
Duración de la enfermedad <8 y (n = 197)
≥8 y (n = 215)
Relaciones de probabilidades, 95 % de CI
10
1
0.1
0.01
1.81 (0.70–4.66) p=.2180
2.69 (1.09–6.63) p=.0318
4.05 (1.60–10.24) p=.0031
0.91 (0.38–2.17) p=.8341
0.33 (0.08–1.29) p=.1108
1.19 (0.51–2.79) p=.6919
1.12 (0.47–2.65) p=.7986
0.47 (0.19–1.13) p=.0915
1.08 (0.47–2.45) p=.8610
2.14 (1.06–4.29) p=.0326
2.24 (1.11–4.50) p=.0237
0.62 (0.31–1.23) p=.1708
0.61 (0.10–3.74) p=.5913
0.93 (0.25–3.51) p=.9137
1.46 (0.36–5.90) p=.5916
0.81 (0.21–3.12) p=.7629
3.05 (1.01–9.25) p=.0482
3.12 (1.25–7.83) p=.0152
1.98 (0.80–4.92) p=.1401
1.19 (0.50–2.82) p=.6888
0.28 (0.08–0.93) p=.0370
1.12 (0.48–2.61) p=.7951
2.18 (0.92–5.14) p=.0763
0.33 (0.13–0.82) p=.0169
3 mg/kg
10 mg/kg
30 mg/kg
100 mg/kg

FIGURA 22

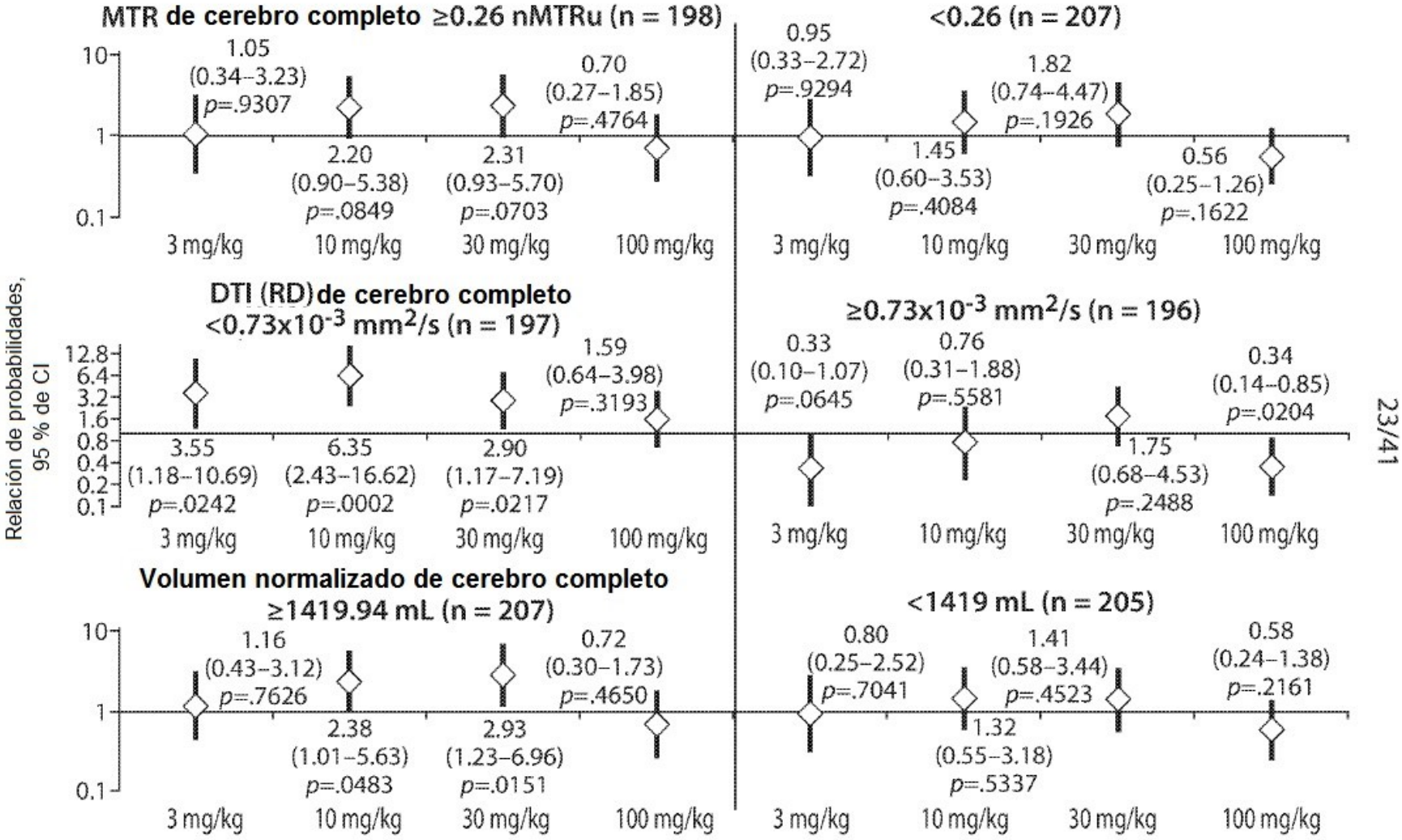

MTR de cerebro completo ≥0.26 nMTRu (n = 198)
<0.26 (n = 207)
1.05 (0.34–3.23) p=.9307
2.20 (0.90–5.38) p=.0849
2.31 (0.93–5.70) p=.0703
0.70 (0.27–1.85) p=.4764
0.95 (0.33–2.72) p=.9294
1.45 (0.60–3.53) p=.4084
1.82 (0.74–4.47) p=.1926
0.56 (0.25–1.26) p=.1622
3 mg/kg
10 mg/kg
30 mg/kg
100 mg/kg
DTI (RD) de cerebro completo
<0.73x10-3 mm2/s (n = 197)
≥0.73x10-3 mm2/s (n = 196)
3.55 (1.18–10.69) p=.0242
6.35 (2.43–16.62) p=.0002
2.90 (1.17–7.19) p=.0217
1.59 (0.64–3.98) p=.3193
0.33 (0.10–1.07) p=.0645
0.76 (0.31–1.88) p=.5581
1.75 (0.68–4.53) p=.2488
0.34 (0.14–0.85) p=.0204
Relación de probabilidades, 95 % de CI
Volumen normalizado de cerebro completo
≥1419.94 mL (n = 207)
<1419 mL (n = 205)
1.16 (0.43–3.12) p=.7626
2.38 (1.01–5.63) p=.0483
2.93 (1.23–6.96) p=.0151
0.72 (0.30–1.73) p=.4650
0.80 (0.25–2.52) p=.7041
1.32 (0.55–3.18) p=.5337
1.41 (0.58–3.44) p=.4523
0.58 (0.24–1.38) p=.2161

FIGURA 23

Mejora en el criterio de valoración de FDE

Análisis de pacientes que respondieron a la mejora del criterio de valoración de discapacidad funcional de múltiples componentes - población ITT

	Placebo	BIIB033 3 mg/kg	BIIB033 10 mg/kg	BIIB033 30 mg/kg	BIIB033 100 mg/kg
Cantidad de sujetos en la población de ITT utilizados para el análisis de eficacia	91 (100)	45 (100)	94 (100)	91 (100)	91 (100)
Cantidad de pacientes que respondieron a la mejora a 72 semanas	26 (29)	19 (42)	30 (32)	26 (29)	16 (18)
Relación estimada de pacientes que respondieron (a)	0.276	0.455	0.320	0.288	0.175
Relación de probabilidades (activo vs. placebo (a)		2.19	1.24	1.06	0.56
95 % de CI (a)		(1.01, 4.72)	(0.65, 2.34)	(0.55, 2.04)	(0.27, 1.13)
valor p (a)		0.0465	0.5180	0.8563	0.1066

NOTA 1: Se define paciente responde a la mejora en el criterio de valoración de discapacidad funcional de múltiples componentes como un sujeto que tuvo una mejora confirmada en cualquiera de uno o más componentes (9HPT, T25FW o SDMT).

2: La cantidad de sujetos en la población de ITT utilizados para el análisis de eficacia excluye 6 sujetos dados de baja inicialmente debido a desviaciones en la GCP en sitios.

3: Los números en paréntesis son porcentajes basados en la cantidad de sujetos en la población de ITT utilizados para el análisis de eficacia.

(a) La relación estimada de pacientes que respondieron, relaciones de probabilidades, 95 % de CI y valores p se basan en una regresión logística ajustada para las evaluaciones del tipo de EM, región y componente de referencia

FUENTE: BIIB033MS/215MS201/CSR/T-EF-CEP-IMPROVE-ITT.SAS FECHA:18MAYO2016

FIGURA 24

Mejora en el criterio de valoración de FDE - EMRR

Análisis de los pacientes que respondieron a la mejora del criterio de valoración de discapacidad funcional de múltiples componentes – sujetos con EMRR en la población de ITT

	Placebo	BIIB033 3 mg/kg	BIIB033 10 mg/kg	BIIB033 30 mg/kg	BIIB033 100 mg/kg
Cantidad de sujetos en la población de ITT utilizados para el análisis de eficacia	72 (100)	37 (100)	73 (100)	72 (100)	72 (100)
Cantidad de pacientes que respondieron a la mejora a 72 semanas	19 (26)	16 (43)	22 (30)	24 (33)	11 (15)
Relación estimada de pacientes que respondieron (a)	0.281	0.492	0.318	0.360	0.165
Relación de probabilidades (activo vs. placebo (a)		2.48	1.19	1.44	0.50
95 % de CI (a)		(1.05, 5.85)	(0.57, 2.47)	(0.70, 2.96)	(0.22, 1.16)
valor p (a)		0.0387	0.6398	0.3262	0.1078

NOTA 1: Se define paciente que responde a la mejora del criterio de valoración de discapacidad funcional de múltiples componentes como un sujeto que tuvo una mejora confirmada en cualquiera de uno o más componentes (9HPT, T25FW o SDMT).
2: Cantidad de sujetos de EMRR en la población de ITT utilizados para el análisis de eficacia excluyó a 4 sujetos con EMRR dados de baja inicialmente debido a desviaciones de GCP en los sitios.
3: Las cantidades entre paréntesis son porcentajes basados en la cantidad de sujetos con EMRR en la población de ITT utilizados para el análisis de eficacia.

(a) La relación estimada de pacientes que respondieron, relaciones de probabilidades, 95 % de CI y valores p se basan en una regresión logística ajustada para las evaluaciones de región y del componente de referencia

FUENTE: BIIB033MS/215MS201/CSR/T-EF-RRMS-CEP-IMP-DISABILITY-ITT.SAS FECHA: 18MAYO2016

FIGURA 25

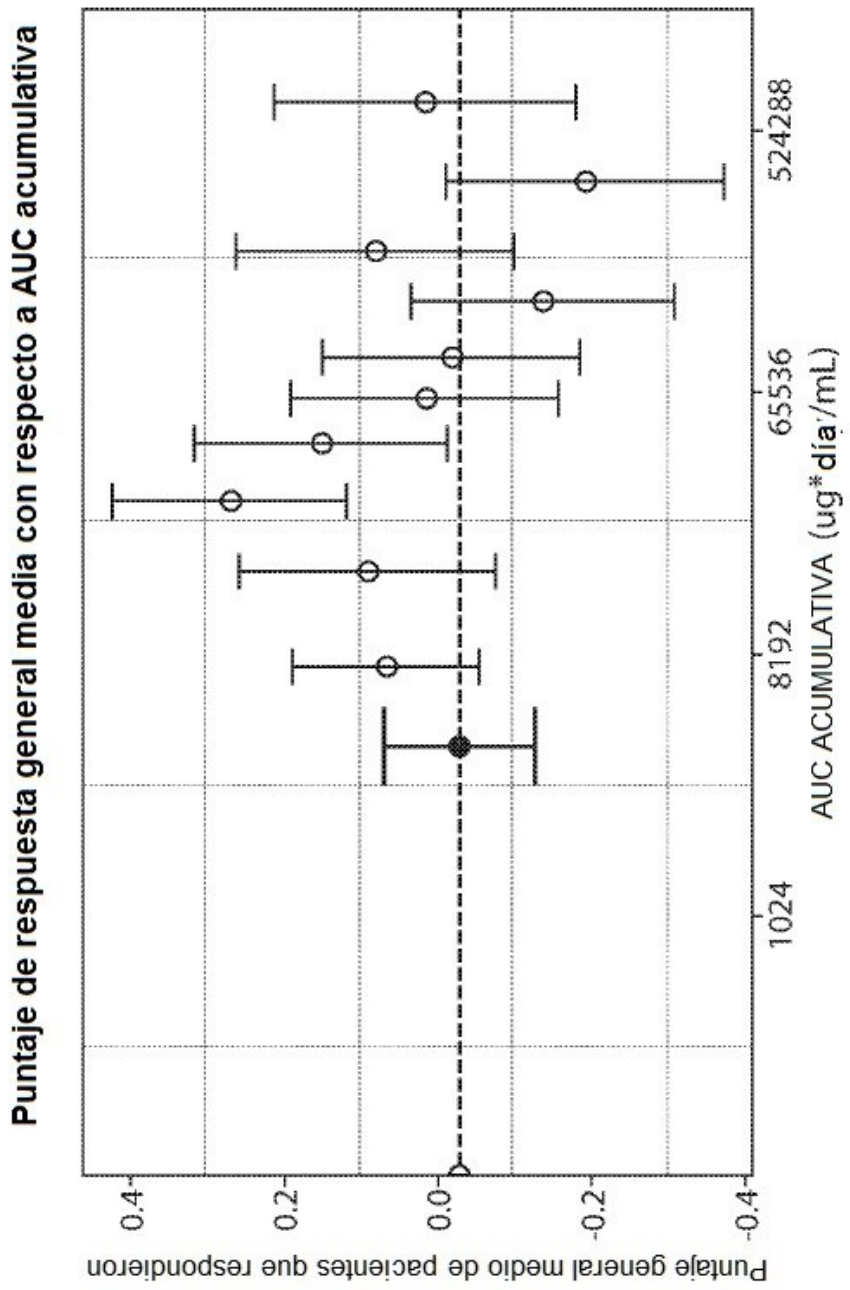

Puntaje de respuesta general media con respecto a AUC acumulativa
Puntaje general medio de pacientes que respondieron
0.4
0.2
0.0
-0.2
-0.4
1024
8192
65536
524288
AUC ACUMULATIVA (ug*día/mL)

FIGURA 26

	DOSIS (db1)	TIPOEM (chr)	N_DOSIS (db1)	n (int)	Sujeto (int)
1	3	RRMS	17.9	20	11
2	3	SPMS	17.5	4	2
3	10	RRMS	7.7	92	70
4	10	SPMS	7.1	28	21
5	30	RRMS	3.1	48	46
6	30	SPMS	3.0	8	8
7	100	RRMS	1.0	1	1

FIGURA 27

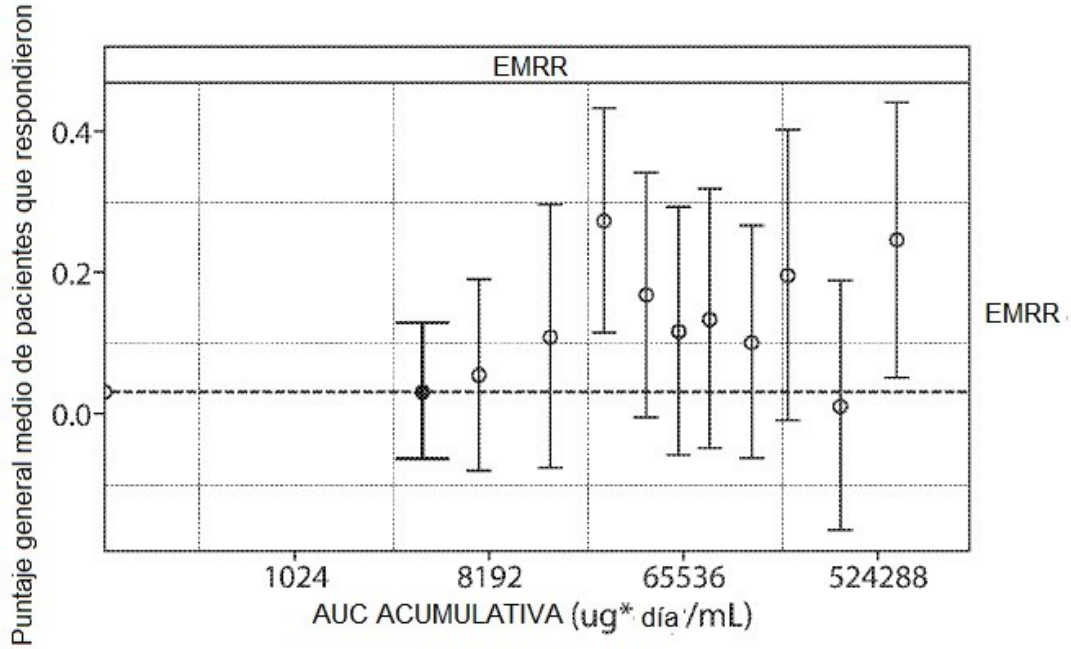


FIGURA 28A

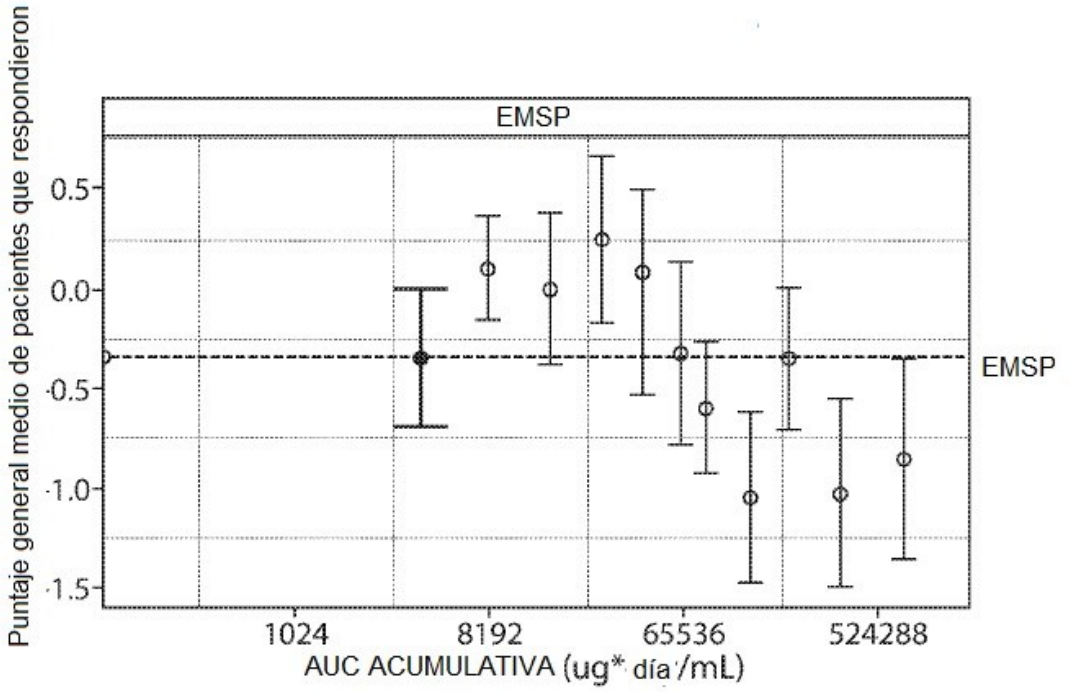
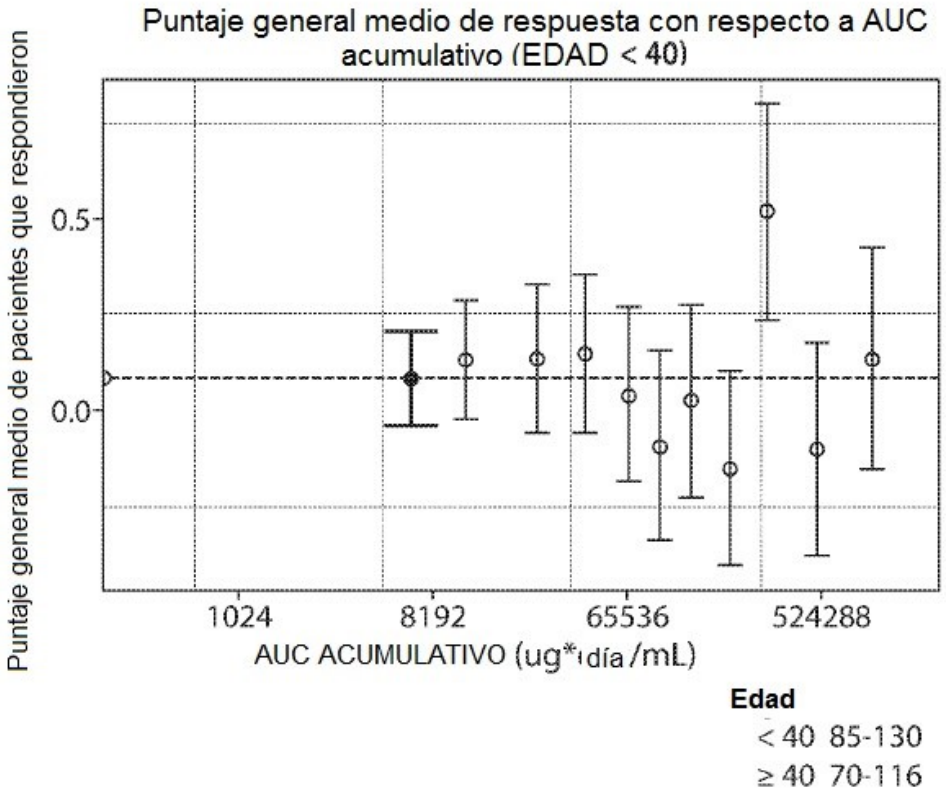
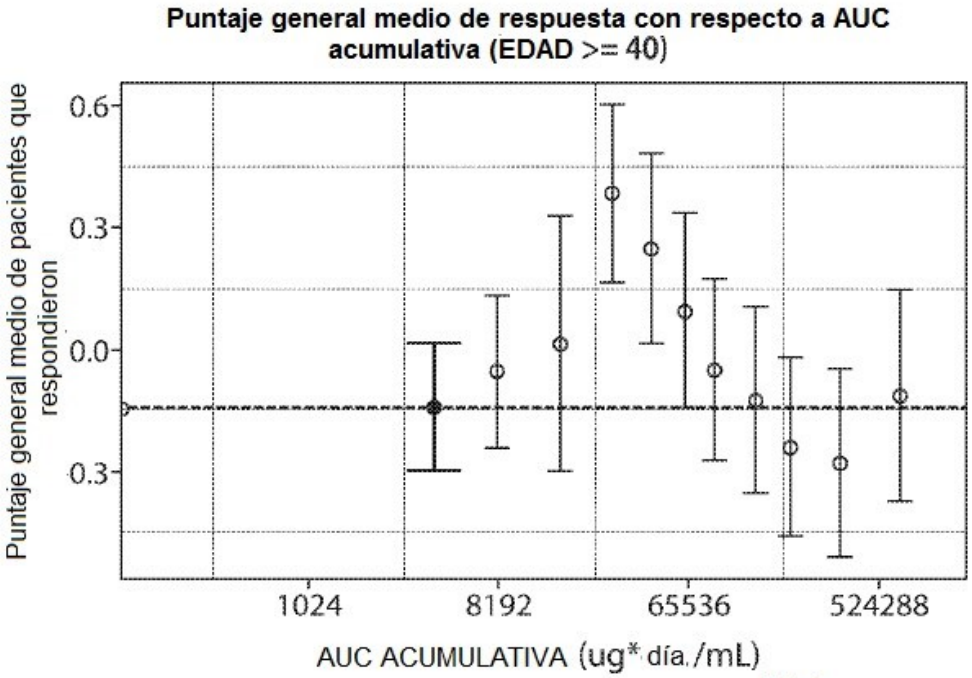


FIGURA 28B



	CUTCUM	Total	N_EMRR	N_EMSP	N_EU	Edad_med
1	[-1,1]	283	270	13	204	31.9
2	(1,1.17e+04]	131	115	16	103	31.3
3	(1.17e+04, 2.08e+04]	127	117	10	101	31.5
4	(2.08e+04, 3.48e+04]	96	86	10	71	31.6
5	(3.48e+04, 5.41e+04]	95	87	8	75	31.8
6	(5.41e+04, 7.18e+04]	85	77	8	69	31.9
7	(7.18e+04, 1.06e+05]	86	83	3	64	30.8
8	(1.06e+05, 1.67e+05]	98	90	8	78	32.2
9	(1.67e+05, 2.4e+05]	85	84	1	70	32.1
10	(2.4e+05, 4.86e+05]	97	84	13	75	32.7
11	(4.86e+05, 1.37e+06]	105	91	14	80	33.0

FIGURA 29A



	CUTCUM	Total	N_EMRR	N_EMSP	N_EU	Edad_med
1	[-1,1]	279	200	79	174	46.7
2	(1,1.17e+04]	70	49	21	37	47.8
3	(1.17e+04, 2.08e+04]	74	48	26	38	48.0
4	(2.08e+04, 3.48e+04]	105	75	30	56	47.5
5	(3.48e+04, 5.41e+04]	106	68	38	60	47.9
6	(5.41e+04, 7.18e+04]	116	78	38	71	47.9
7	(7.18e+04, 1.06e+05]	114	75	39	71	48.6
8	(1.06e+05, 1.67e+05]	103	69	34	64	48.3
9	(1.67e+05, 2.4e+05]	116	74	42	80	48.1
10	(2.4e+05, 4.86e+05]	104	77	27	72	47.3
11	(4.86e+05, 1.37e+06]	96	68	28	63	47.8

FIGURA 29B

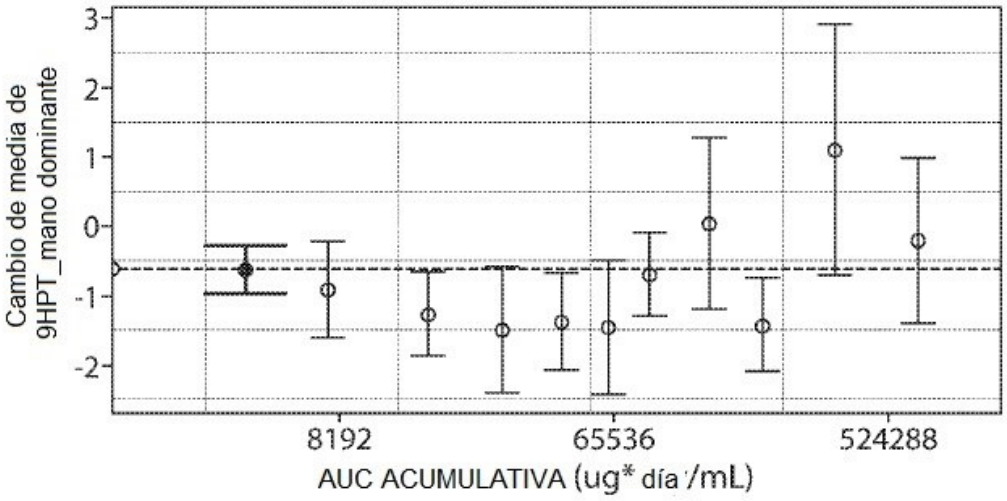


FIGURA 30A

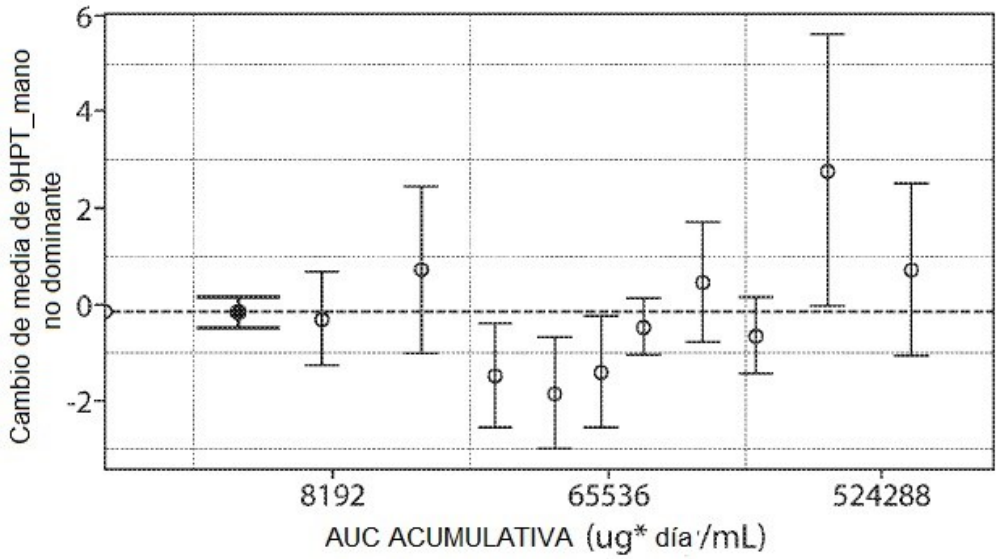


FIGURA 30B

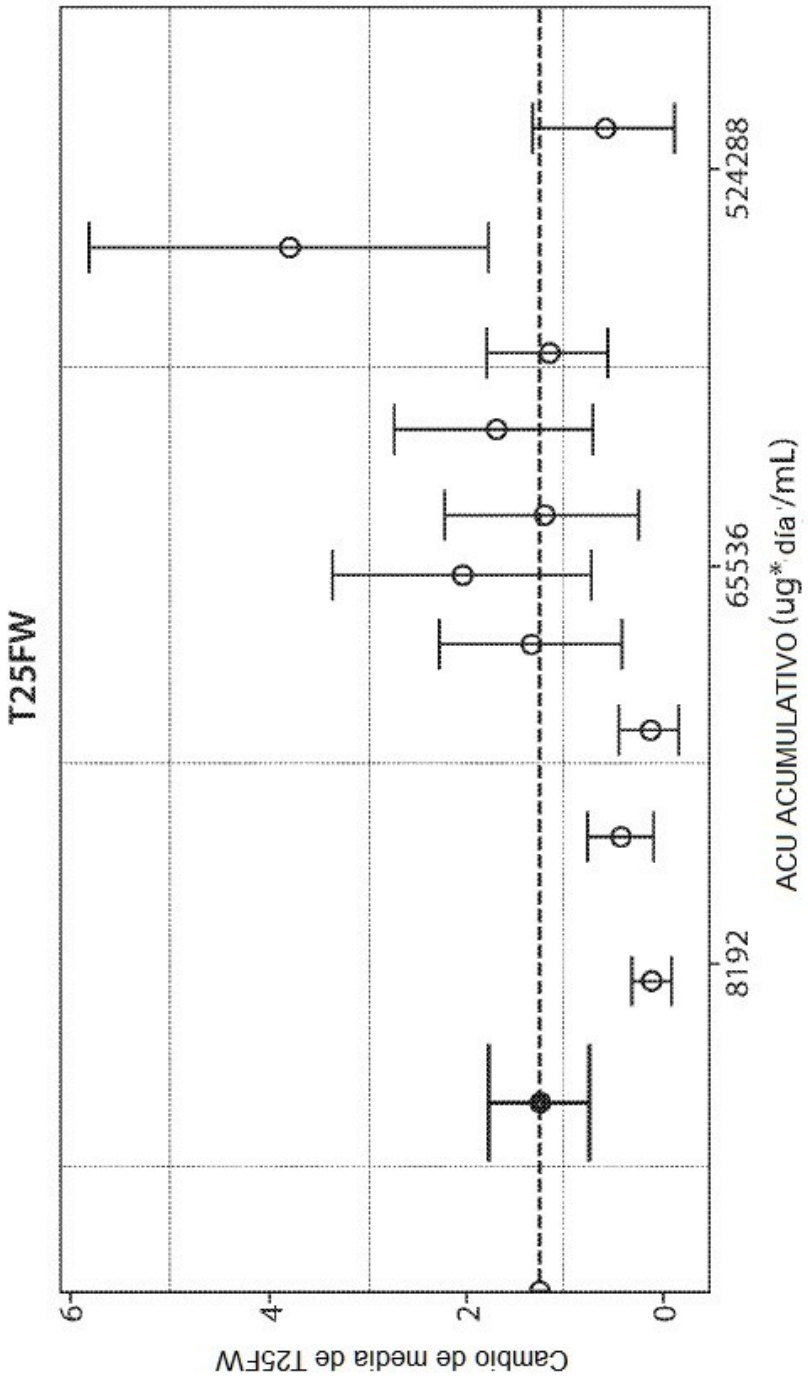

T25FW
Cambio de media de T25FW
6
4
2
0
8192
65536
524288
ACU ACUMULATIVO (ug*día/mL)

FIGURA 31

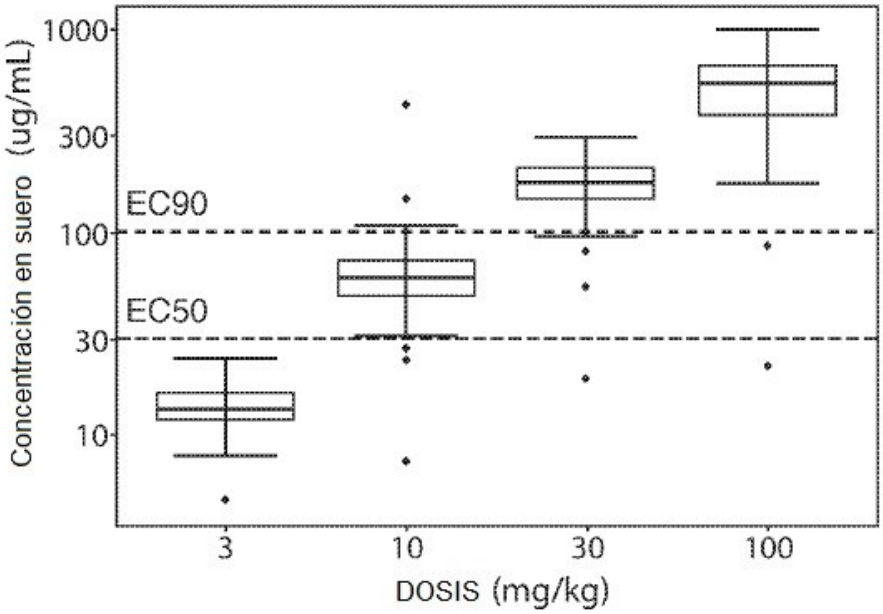


FIGURA 32A

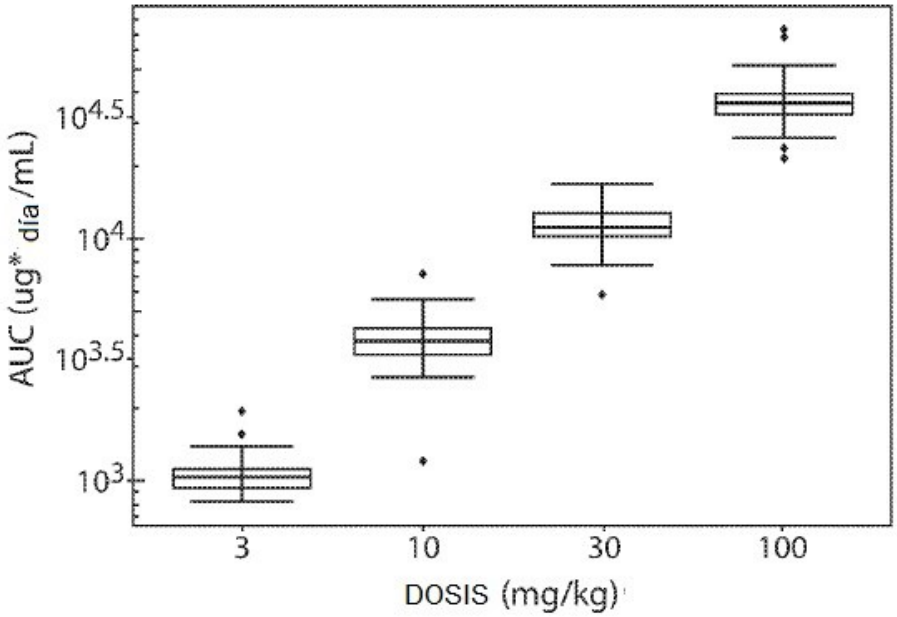
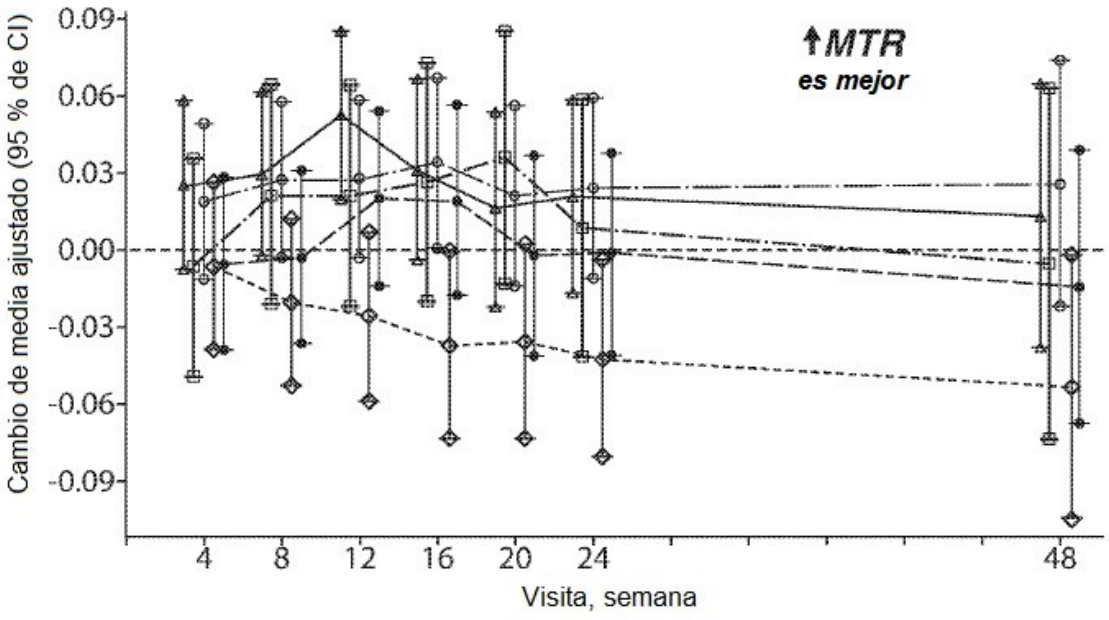


FIGURA 32B



Treatment group:

- Placebo
- opicinumab 3 mg/kg
- opicinumab 10 mg/kg
- opicinumab 30 mg/kg
- opicinumab 100 mg/kg

FIGURA 33A

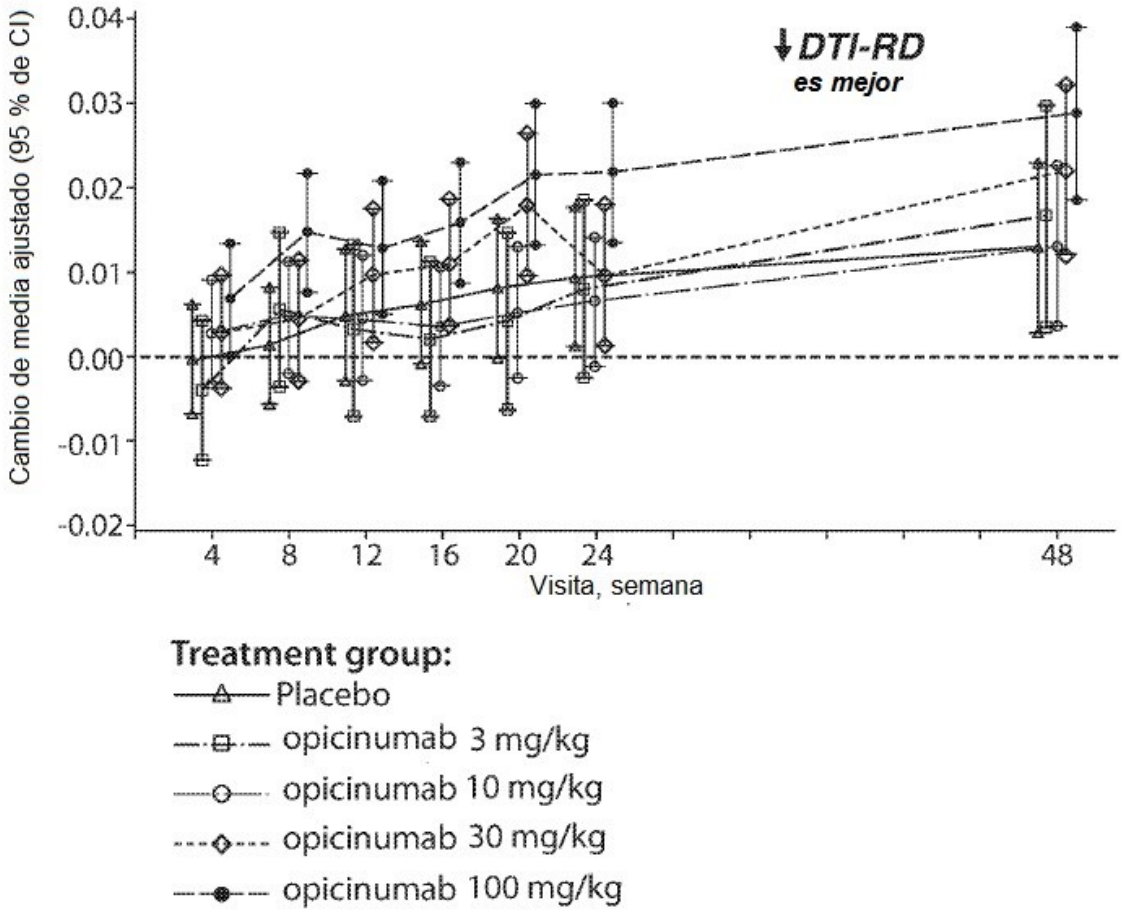

Cambio de media ajustado (95 % de CI)
0.04
0.03
0.02
0.01
0.00
-0.01
-0.02
DTI-RD
es mejor
4
8
12
16
20
24
48
Visita, semana
Treatment group:
Placebo
opicinumab 3 mg/kg
opicinumab 10 mg/kg
opicinumab 30 mg/kg
opicinumab 100 mg/kg

FIGURA 33B

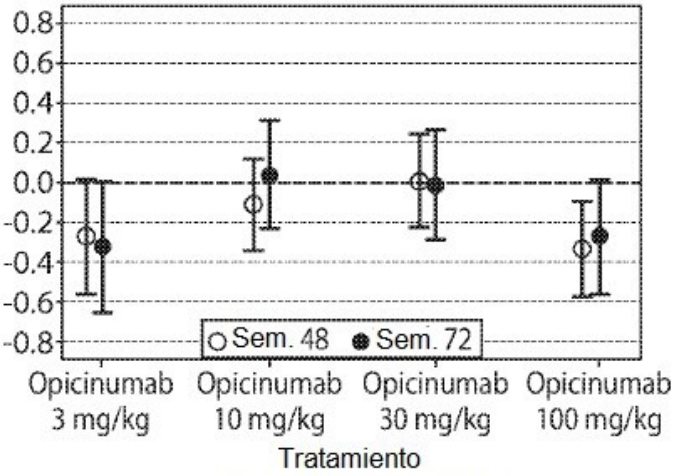


FIGURA 34A

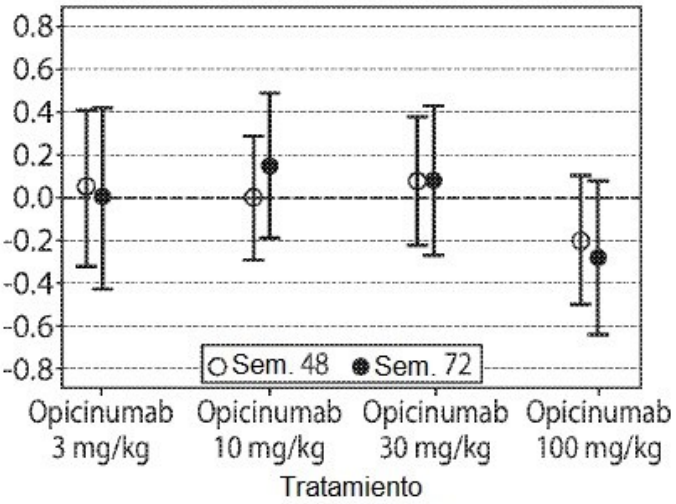


FIGURA 34B

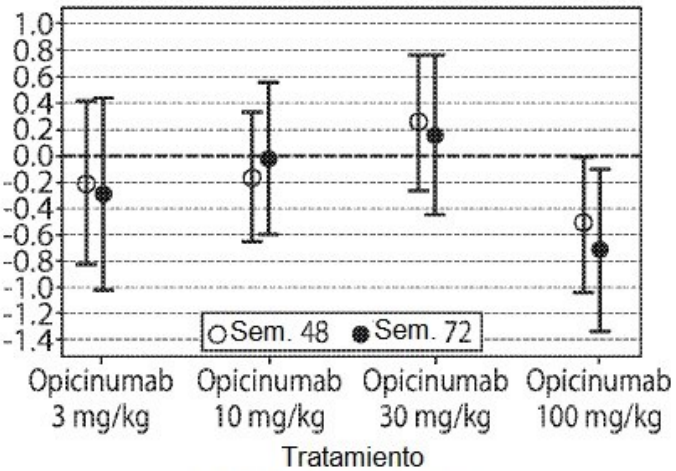


FIGURA 34C

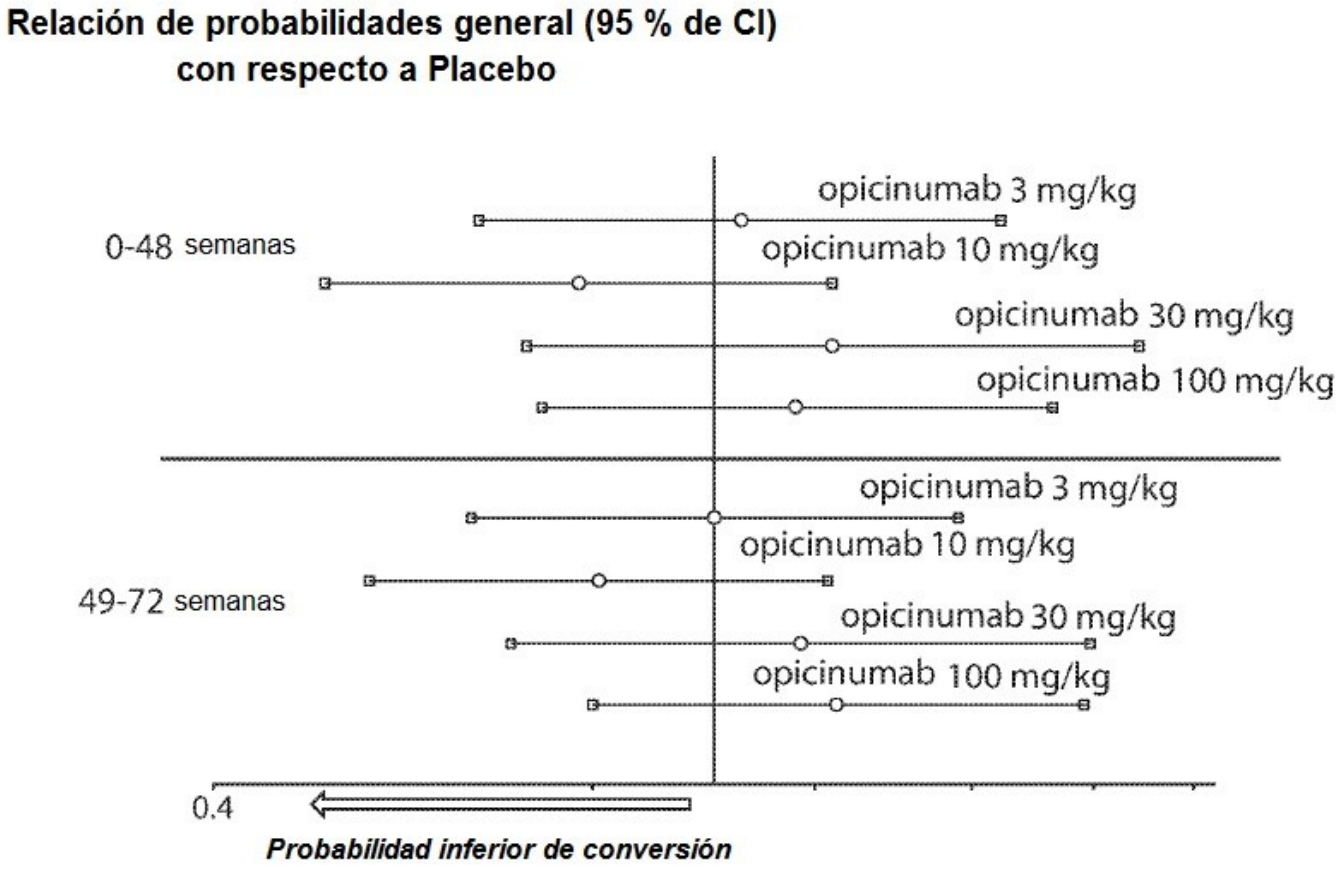

Relación de probabilidades general (95 % de CI)
con respecto a Placebo
0-48 semanas
opicinumab 3 mg/kg
opicinumab 10 mg/kg
opicinumab 30 mg/kg
opicinumab 100 mg/kg
49-72 semanas
opicinumab 3 mg/kg
opicinumab 10 mg/kg
opicinumab 30 mg/kg
opicinumab 100 mg/kg
0.4
Probabilidad inferior de conversión

FIGURA 35

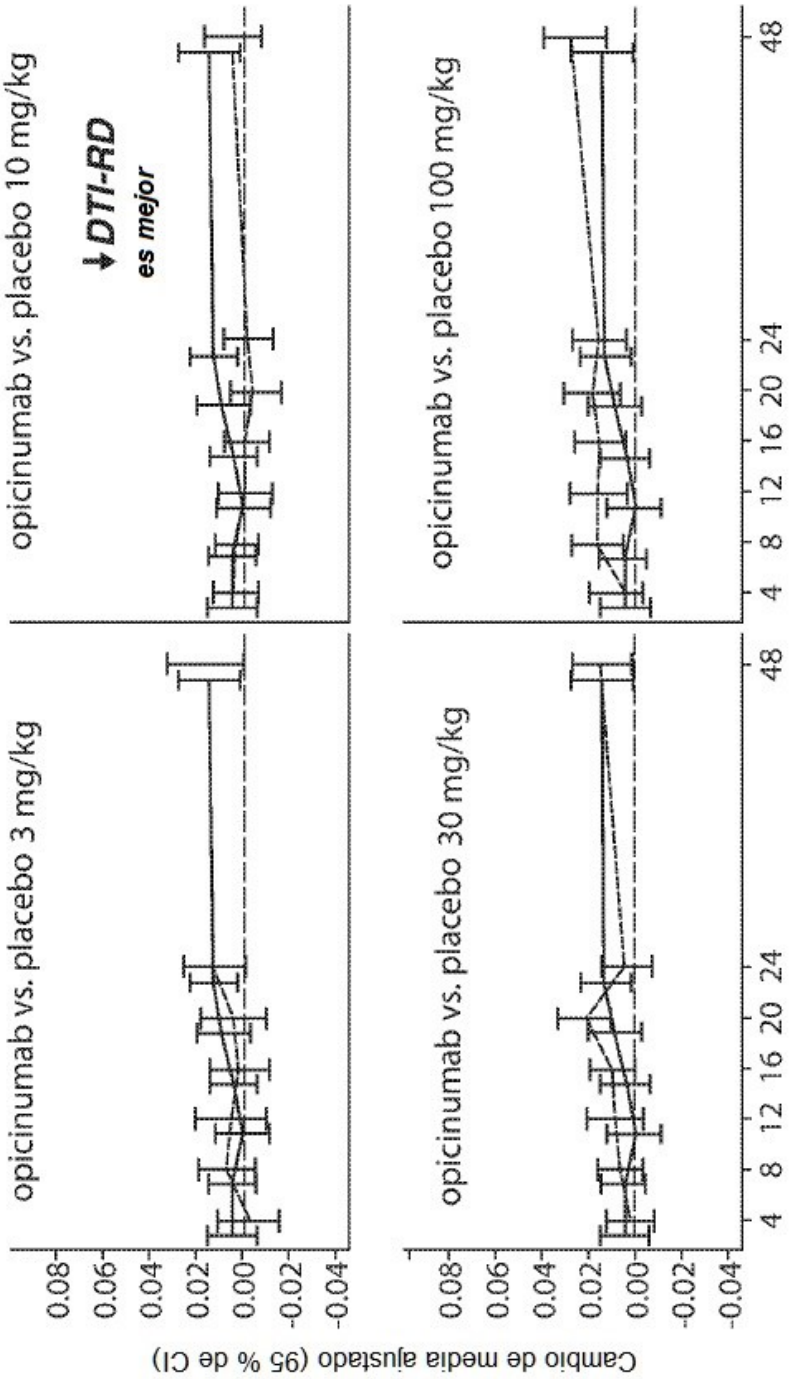

opicinumab vs. placebo 3 mg/kg
opicinumab vs. placebo 10 mg/kg
opicinumab vs. placebo 30 mg/kg
opicinumab vs. placebo 100 mg/kg
↓DTI-RD
es mejor
Cambio de media ajustado (95 % de CI)
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
-0.02
-0.04
4 8 12 16 20 24 48
Visita, semana
Placebo
Opicinumab

FIGURA 36A

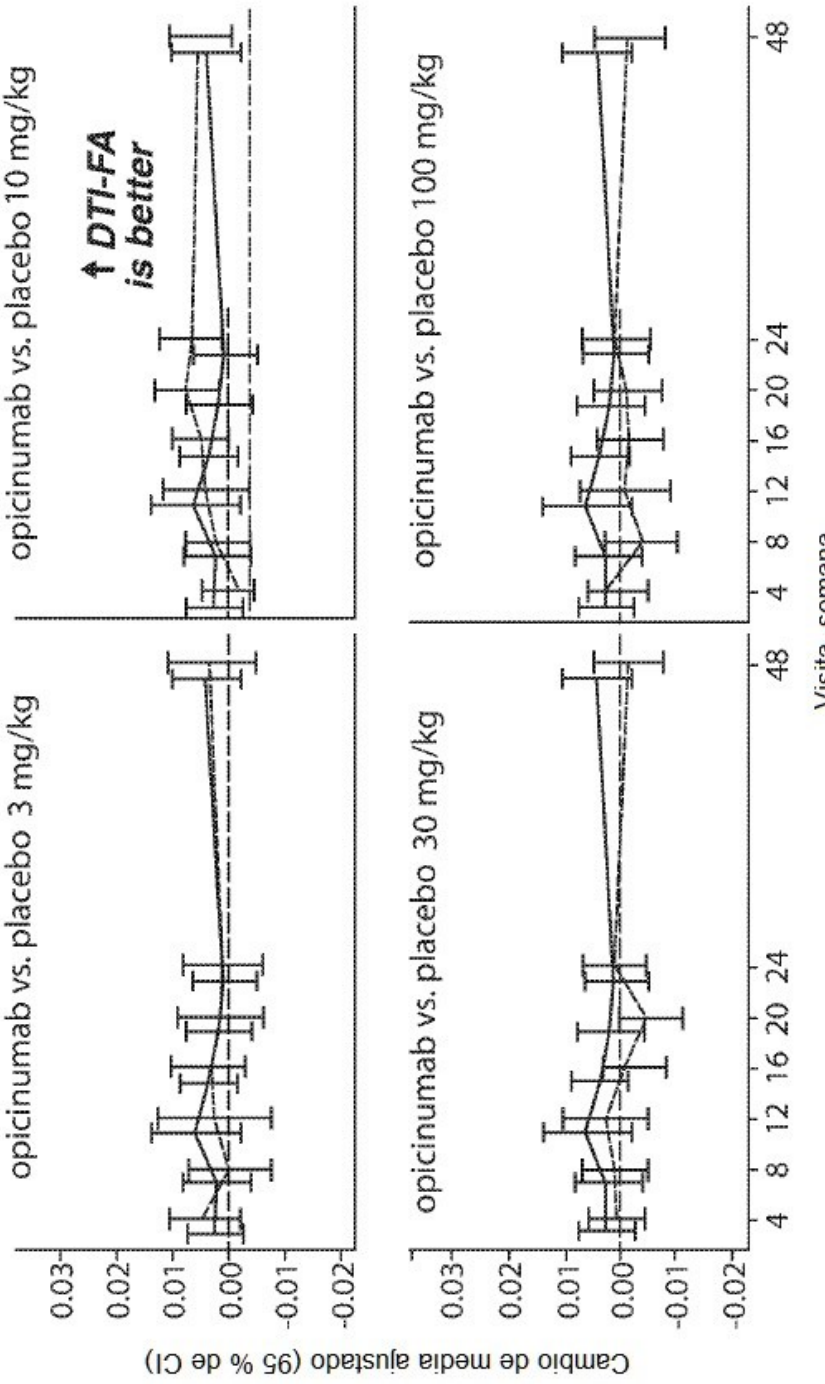

opicinumab vs. placebo 3 mg/kg
opicinumab vs. placebo 10 mg/kg
opicinumab vs. placebo 30 mg/kg
opicinumab vs. placebo 100 mg/kg
↑ DTI-FA is better
Cambio de media ajustado (95 % de CI)
0.03
0.02
0.01
0.00
-0.01
-0.02
4 8 12 16 20 24 48
Visita, semana
Placebo
Opicinumab

FIGURA 36B

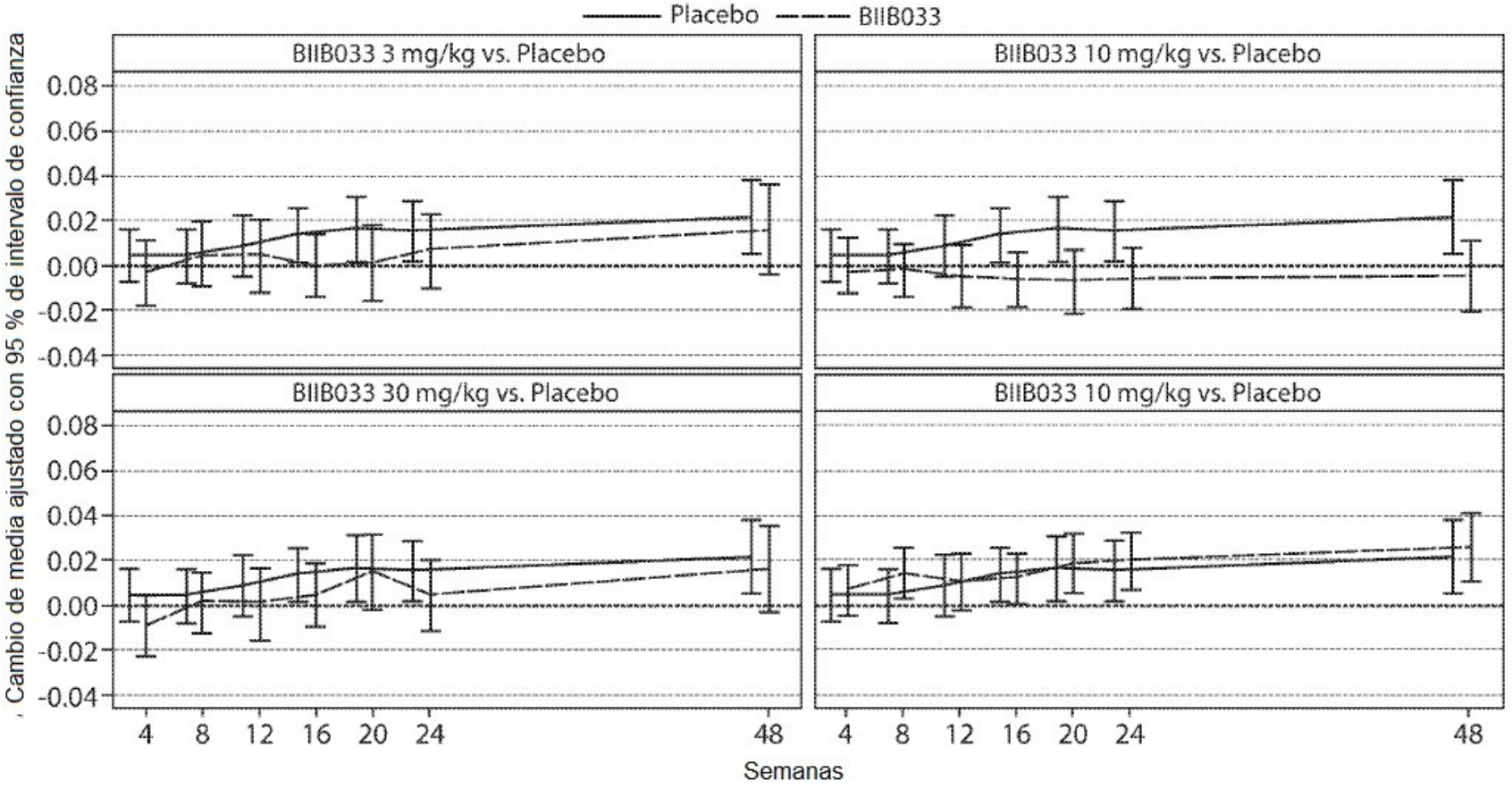

Placebo
BIIB033
BIIB033 3 mg/kg vs. Placebo
BIIB033 10 mg/kg vs. Placebo
BIIB033 30 mg/kg vs. Placebo
BIIB033 10 mg/kg vs. Placebo
Cambio de media ajustado con 95 % de intervalo de confianza
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
-0.02
-0.04
4
8
12
16
20
24
48
Semanas

FIGURA 37

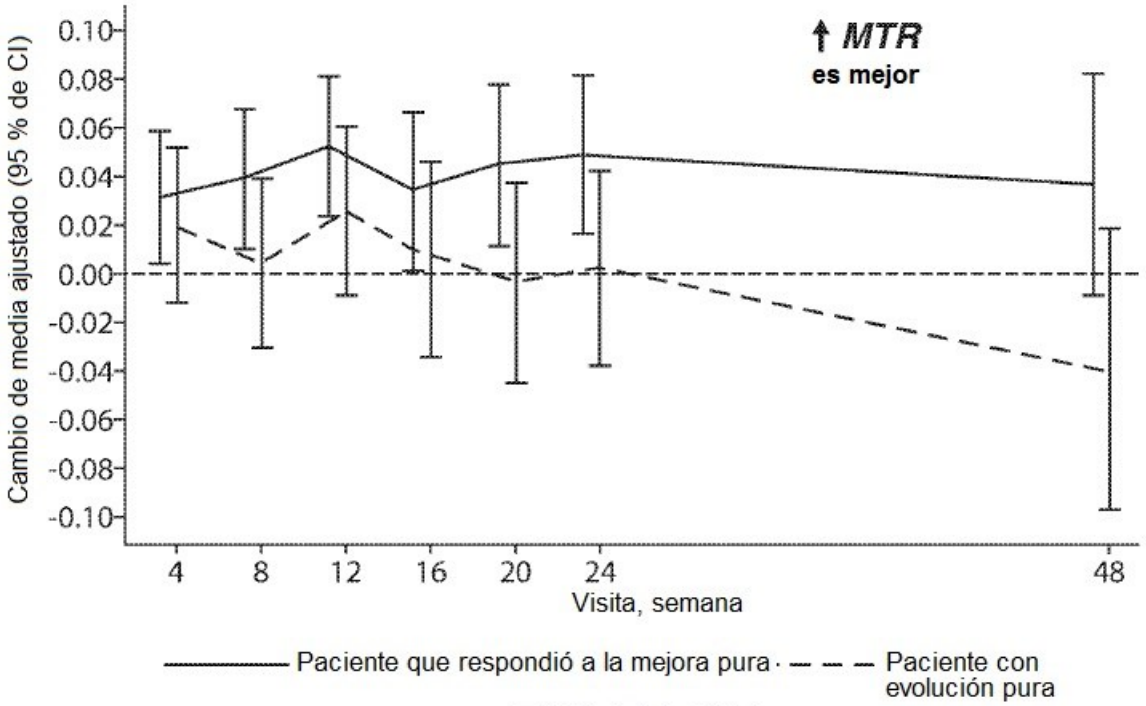


FIGURA 38A

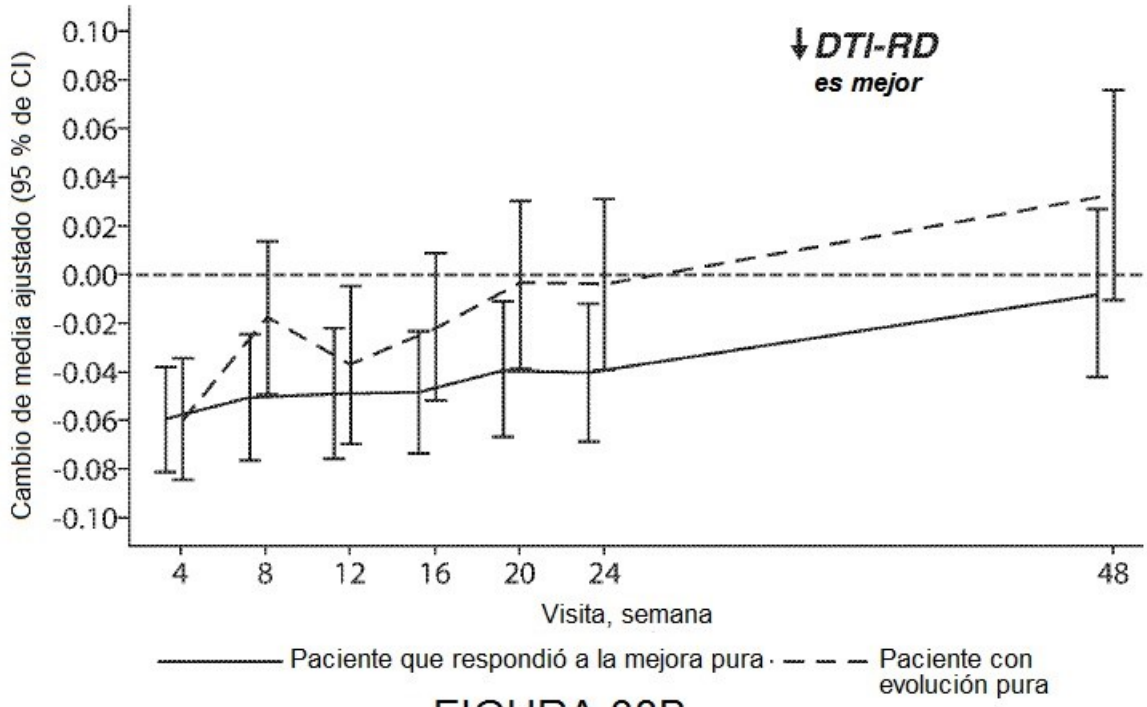


FIGURA 38B

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference	**FOR FURTHER ACTION**	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
B2047-7124WO		
International application No.	International filing date *(day/month/year)*	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)*
PCT/US2017/041757	12 July 2017 (12-07-2017)	13 July 2016 (13-07-2016)
Applicant		
BIOGEN MA INC		

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

This international search report consists of a total of 5 sheets.

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

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language,** the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [ ] This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6*bis*(a)).
   c. [X] With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

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

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

4. With regard to the **title,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract,**
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2, by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings,**
   a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. 1
      [X] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [ ] none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2017/041757

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

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2017/041757

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K39/395 G01N33/50
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K G01N

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, FSTA, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014/058875 A2 (BIOGEN IDEC INC [US]) 17 April 2014 (2014-04-17) page 93, lines 29-31; claims 1-65; example 1 -----	1-88
X,P	WO 2016/112270 A1 (BIOGEN MA INC [US]) 14 July 2016 (2016-07-14) claims 1-112 -----	1-88
X	Tuesday Anon.: "Biogen Reports Top-Line Results from Phase 2 Study of Opicinumab (Anti-LINGO-1) in Multiple Sclerosis", , 7 June 2016 (2016-06-07), XP055405999, Retrieved from the Internet: URL:http://media.biogen.com/printpdf/4589 [retrieved on 2017-09-12] paragraphs [0001] - [0006] ----- -/--	1-88

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
19 September 2017	25/09/2017

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Habedanck, Robert

3

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JONATHAN Q. TRAN ET AL: "Randomized phase I trials of the safety/tolerability of anti-LINGO-1 monoclonal antibody BIIB033", NEUROLOGY - NEUROIMMUNOLOGY NEUROINFLAMMATION, vol. 1, no. 2, 1 August 2014 (2014-08-01), page e18, XP055405630, DOI: 10.1212/NXI.0000000000000018 abstract table 2 -----	1-88
A	Diego Cadavid ET AL: "BIIB033, Anti-LINGO-1 Antibody, for Treatment of Relapsing Forms of Multiple Sclerosis: Baseline Data of the Phase 2 SYNERGY Trial (P7.204)", Neurology, 6 April 2015 (2015-04-06), XP055405709, Retrieved from the Internet: URL:http://www.neurology.org/content/84/14_Supplement/P7.204 [retrieved on 2017-09-12] abstract -----	1-88
X,P	Michelle Mellion ET AL: "Efficacy Results from the Phase 2b SYNERGY Study: Treatment of Disabling Multiple Sclerosis with the Anti-LINGO-1 Monoclonal Antibody Opicinumab (S33.004)", Neurology, 18 April 2017 (2017-04-18), XP055405860, Retrieved from the Internet: URL:http://www.neurology.org/content/88/16_Supplement/S33.004 [retrieved on 2017-09-12] abstract -----	1-88
X,P	Michelle Mellion ET AL: "Additional Efficacy Analyses from the Phase 2b SYNERGY Study Investigating the Anti-LINGO-1 Monoclonal Antibody Opicinumab for Treatment of Disabling Multiple Sclerosis (P5.337)", Neurology, 18 April 2017 (2017-04-18), XP055405854, Retrieved from the Internet: URL:http://www.neurology.org/content/88/16_Supplement/P5.337 [retrieved on 2017-09-12] abstract -----	1-88

3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2017/041757

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014058875 A2	17-04-2014	AU 2013329421 A1	30-04-2015
		CA 2887682 A1	17-04-2014
		CN 104870014 A	26-08-2015
		EA 201590709 A1	30-09-2015
		EP 2906240 A2	19-08-2015
		HK 1213794 A1	15-07-2016
		JP 2015534564 A	03-12-2015
		KR 20150064752 A	11-06-2015
		US 2015238602 A1	27-08-2015
		WO 2014058875 A2	17-04-2014
WO 2016112270 A1	14-07-2016	AU 2016205197 A1	27-07-2017
		WO 2016112270 A1	14-07-2016

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2017/041757	12.07.2017	13.07.2016

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. A61K39/395 G01N33/50

Applicant
BIOGEN MA INC

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

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

2. **FURTHER ACTION**

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

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

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

Name and mailing address of the ISA:

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

Date of completion of this opinion
see form PCT/ISA/210

Authorized Officer
Habedanck, Robert
Telephone No. +49 89 2399-0

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US2017/041757

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed.

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43*bis*.1(a))

3. ☒ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing:

   a. ☒ forming part of the international application as filed:

      ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      ☐ on paper or in the form of an image file.

   b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13*ter*.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13*ter*.1(a)).

      ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13*ter*.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43*bis*.1 and 64.1) is the claimed priority date.

2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43*bis*.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.

3. Additional observations, if necessary:

   see separate sheet

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	5, 14, 21, 23, 24, 30, 33, 36-39, 56-66, 69-72, 75-82
	No:	Claims	1-4, 6-13, 15-20, 22, 25-29, 31, 32, 34, 35, 40-55, 67, 68, 73, 74, 83-88
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-88
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-88
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

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

and / or

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

see form 210

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item II

Priority

1 The opinion on novelty, inventive step and industrial applicability of the present application has been established on the assumption that the given priority date is valid. Should this not be the case, documents D2, D6 and D7 may become relevant.

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

2 Claims 83 and 85 comprise a feature which is considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 39.1(v) PCT.

The International Searching and Preliminary Examining Authorities have divergent practice with regard to the search and examination of such a claim. The EPO for example, considers that features which cannot be seen to make any contribution, either independently or in combination with other features, to the technical character of an invention are not relevant for the assessment of inventive step (PCT Guidelines 9.07[2] and/or 9.15[2]).

The feature concerned is 'instructions for use'.

Novelty - Article 33(2) PCT

3 The expression 'in an amount... and/or frequency sufficient to result in a cumulative exposure of the anti-LINGO1 antibody molecule between about 20,000-55,000 µg*day/mL in the subject, wherein administration of the anti-LINGO1 antibody molecule is continued until the cumulative exposure of the anti-LINGO-1 antibody molecule is achieved' in claims 1-3 and 6-8 is an unclear result-to-be-achieved feature that neither defines which dose is administered in order to achieve said cumulative exposure, nor which route of administration is used, nor that the subject is a human, nor in which compartment of the subject the cumulative exposure is obtained (spinal fluid? blood?). Any disclosure in the prior art of a dose of an anti-LINGO1 antibody suitable for treating MS will be implicitly prejudical to the novely of claims 1-3 and 6-8.

4 D1 discloses an anti-LINGO-1 antibody for use in the treatment of a CNS-demyelinating disease, optionally in combination with an immunomodulatory compound (claims 1, 5), wherein the disease is MS (claim 2) or optic neuritis (claims 3-4), the immunomodulatory compound is IFN-beta in the form of Avonex (claim 20). The MS is relapsing remitting-MS or secondary progressive MS (claims 25-36), and the anti-LINGO1 antibody is dosed at 3, 10, 30, 50 or 100mg/kg once every four weeks(claims 39-41, 44) administered by IV infusion (claims 41-44). D1 also discloses methods of evaluating or monitoring subjects under treatment comprising performing a neurological examination, aquiring a status on the subject's disability, measuing upper or lower extremity function, ambulatory function, cognitive function or visual function (claims 45-55). D1 discloses a packaged composition or kits comprising an anti-LINGO1 antibody (claims 58-59). The examples show the reduction of nerve lesions in mice with experimental optic neuritis (example 1). The antibody is BIIB033 (page 93, lines 29-31).

5 D1 discloses the subject-matter of claims 1-4, 6-13, 15-20, 22, 25-29, 31-32, 34-35, 40-55, 67-68, 73-74, 83-88.

6 D3 discloses results for the SYNERGY clinical trail, wherein opicinumab was administered to MS patients at 3, 10, 30 or 100mg/kg intravenously every four weeks, whereby patients were assessed for a primary endpoint of improvements in ambulation, upper extremity function, cognition and disability using the T25FW, 9HPT, PASAT, EDSS tests, respectively (paragraph 6). Evidence for a clinical effect with a complex, unexpected dose-response was seen (paragraph 1).

7 D3 discloses the subject-matter of claims 1-4, 6-8, 83-88.

8 Claims 1-4, 6-13, 15-20, 22, 25-29, 31-32, 34-35, 40-55, 67-68, 73-74, 83-88 are therefore not novel.

Inventive step - Article 33(3) PCT

9 The application does not meet the requirements of Article 33(3) PCT because claims 1-88 lack an inventive step.

10 Either D1 or D3 can be taken as the closest prior art to the subject-matter of claims 1-88.

11 Claims 1-4, 6-13, 15-20, 22, 25-29, 31-32, 34-35, 40-55, 67-68, 73-74, 83-88 that are not novel are also not inventive as no technical difference can be identified over the prior art.

12 The problem to be solved in view of the claims can be seen as an alternative treatment regimen for MS using an anti-LINGO1 antibody.

13 The examples only relate to opicinumab, no other anti-LINGO1 antibody is exemplified. A technical effect has therefore not been shown over the scope of claims 1-3 and 6-8.

14 Moreover, no particular technical effect is associated with the feature 'cumulative exposure of the anti-LINGO1 antibody molecule between about 20,000-55,000 µg*day/mL in the subject'.

15 D4 disclose the pharmacokinetic data when BIIB033 is administered to MS patients (abstract). Table 2 discloses the AUC values for various single doses including the100mg/kg dose achieving 32,943.73 µg*day/mL.

16 Achieving such a value for a cumulative exposure of an anti-LINGO1 antibody as defined in claims 1-3 or 6-8 appears to be obvious for the skilled person in view of D1 or D3, without exercising any inventive skill and depending on the circumstances. Claims 1-3 and 6-8 therefore lack an inventive step.

17 Dependent claims not further discussed do not appear to contain any additional features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT with respect to inventive step because the features claimed therein are not associated with any technical effect or represent one of several straightforward possibilities which the skilled person would select, depending on the circumstances, without exercising inventive skill.

Re Item VI

Certain documents cited

Application No Patent No	Publication date *(day/month/year)*	Filing date *(day/month/year)*	Priority date *(valid claim)* *(day/month/year)*

WO2016112270	14.7.2016	8.1.2016	8.1.2015

Re Item VIII

Certain observations on the international application

18 The expression 'in an amount... and/or frequency sufficient to result in a cumulative exposure of the anti-LINGO1 antibody molecule between about 20,000-55,000 µg*day/mL in the subject, wherein administration of the anti-LINGO1 antibody molecule is continued until the cumulative exposure of the anti-LINGO-1 antibody molecule is achieved' in claims 1-3 and 6-8 is an unclear result-to-be-achieved feature that does neither defines which dose is administered in order to achieve said cumulative exposure, nor which route of administration is used, nor that the subject is a human, nor in which compartment of the subject the cumulative exposure is obtained (spinal fluid? blood?). Consequently, the claim attempts to define the subject-matter in terms of the result to be achieved, which merely amounts to a statement of the underlying problem, without providing the technical features necessary for achieving this result. Claims 1-3 and 6-8 therefore lack clarity in the sense of Article 6 PCT.

19 Additionally, the above feature is an invitation to the skilled person to perform a research project on 'subjects' in order to identify which doses are necessary for achieving the defined cumulative exposure. The term 'subjects' itself is not limited to 'humans', and the cumulative exposure is only defined as 'in the subject'. It is also noted that the term 'anti-LINGO1 antibody' includes a whole range of antibody variants that by implication possess different pharmacokinetic properties. Consequently, the skilled person is subjected to undue burden in order to determine the dose regimen of any particular anti-LINGO1 antibody in order to achieve the defined cumulative exposure, contrary to the requirements of sufficiency of disclosure, Article 5 PCT.