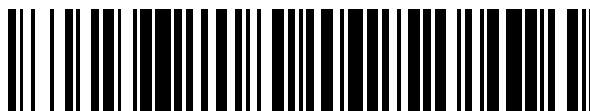


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 847 124**

51 Int. Cl.:

C07K 16/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.02.2014 PCT/US2014/018469**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2014 WO14137674**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.02.2014 E 14708775 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.12.2020 EP 2964670**

54 Título: **Anticuerpos humanos contra la proteína asociada a la resistencia sérica de *Trypanosoma brucei rhodesiense***

30 Prioridad:

08.03.2013 US 201361775078 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

30.07.2021

73 Titular/es:

**REGENERON PHARMACEUTICALS, INC.
(100.0%)
777 Old Saw Mill River Road
Tarrytown, NY 10591, US**

72 Inventor/es:

PAPADOPOULOS, NICHOLAS J.

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 847 124 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Anticuerpos humanos contra la proteína asociada a la resistencia sérica de *Trypanosoma brucei rhodesiense*

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a anticuerpos humanos y fragmentos de unión a antígeno de anticuerpos humanos que se unen específicamente a la proteína asociada a la resistencia sérica (SRA) en *Trypanosoma brucei rhodesiense* y métodos terapéuticos para usar esos anticuerpos.

10

Exposición de la técnica relacionada

Trypanosoma brucei rhodesiense es el agente causante de la forma aguda de la tripanosomiasis africana humana, una enfermedad letal endémica del África subsahariana. La enfermedad, también conocida como enfermedad del sueño, se presenta de dos formas: una forma causada por *T. brucei gambiense* que se produce al oeste del Gran Valle del Rift; y una forma aguda causada por *T. brucei rhodesiense* que se produce al este del Gran Valle del Rift en África. La tripanosomiasis es una zoonosis transmitida por la mosca tsetse (*Glossina* spp.) a los seres humanos y animales como el ganado y la caza silvestre. Los parásitos presentan varios estadios vitales en el hospedador mamífero y en el vector la mosca tsetse.

15

20

T. brucei rhodesiense produce una proteína asociada a la resistencia sérica (SRA) que se une a la apolipoproteína L1 (apoL1) humana y neutraliza la actividad tripanolítica del suero humano. Los anticuerpos policlonales contra SRA han sido descritos por Milner et al 1999 en Mol. Biochem. Parasitol. 104: 271-283 y en la Patente de los Estados Unidos N.º 7585511. El documento WO2007039645 describe un factor tripanolítico conjugado con nanocuerpo para tratar la tripanosomiasis.

25

Pays et al. (Nature Reviews Microbiology 4.6(2006): 477-486) se refiere al factor tripanolítico del suero humano. Wang et al. (Molecular and biochemical parasitology 128.2 (2003): 135-145) se refiere a las características estructurales que afectan a la expresión de la glicoproteína de superficie variante en *Trypanosoma brucei*. Clarke et al. (Molecular immunology 24.7 (1987): 707-713) se refiere a las características estructurales de los determinantes antigénicos en glicoproteínas de superficie variantes de *Trypanosoma brucei*. Hall et al. (The Journal of Immunology 132.4 (1984): 2059-2063) se refiere a la cartografía topológica de epítopos protectores y no protectores en la glicoproteína de superficie variante del clon WRATat 1 de *Trypanosoma brucei rhodesiense*. Milner et al. (Molecular and biochemical parasitology 104.2 (1999): 271-283) se refiere a la expresión y localización de la proteína asociada a la resistencia sérica en *Trypanosoma brucei rhodesiense*. Vanhamme et al. (Nature 422.6927 (2003): 83-87) se refiere a la apolipoproteína L1 como el factor lítico de tripanosomas del suero humano. El documento WO 2004/012757 se refiere a la apolipoproteína L-1 y/o polipéptido derivado para el tratamiento y/o la prevención de enfermedades inducidas por *Trypanosoma*.

30

35

40 **Breve resumen de la invención**

La invención proporciona un anticuerpo monoclonal totalmente humano o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína asociada a la resistencia sérica (SRA) de *Trypanosoma* spp, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un par de secuencias de aminoácidos HCVR/LCVR de las SEQ ID NOs 66/74 y en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es una IgG1.

45

En el presente documento se describen anticuerpos monoclonales (mAb) totalmente humanos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen específicamente a la SRA tripanosomal. Dichos anticuerpos pueden ser útiles para neutralizar la actividad de SRA y pueden actuar para disminuir la gravedad de una afección o enfermedad asociada a la enfermedad del sueño, o reducir el número, la duración o la gravedad de la recurrencia de la enfermedad, o mejorar al menos un síntoma asociado con la afección o enfermedad asociada a la enfermedad del sueño. Dichos anticuerpos pueden usarse solos o junto con un segundo agente útil para tratar una afección o enfermedad asociada a la enfermedad del sueño. En determinados aspectos, los anticuerpos pueden usarse profilácticamente como terapia independiente para proteger a los pacientes que están en riesgo de desarrollar una afección o enfermedad asociada con la enfermedad del sueño.

50

55

Los anticuerpos de la divulgación pueden ser de longitud completa (por ejemplo, un anticuerpo IgG1 o IgG4) o pueden comprender únicamente una porción de unión a antígeno (por ejemplo, un fragmento Fab, F(ab')₂ o scFv) y pueden modificarse para afectar a la funcionalidad, p. ej., para eliminar las funciones efectoras residuales (Reddy et al., (2000), J. Immunol. 164:1925-1933).

60

En consecuencia, en el presente documento se describe un anticuerpo aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a la SRA tripanosomal. En un aspecto, la divulgación proporciona un anticuerpo monoclonal totalmente humano o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a SRA.

65

En determinados aspectos, el anticuerpo se une a la SRA de longitud completa o un fragmento de la misma como se

- ilustra por las SEQ ID NOs: 289 y 290. En algunos aspectos, el anticuerpo se une a la SRA recombinante o un fragmento de la misma como se ilustra por las SEQ ID NOs: 291, 292, 293, 294, 295 o 296. En determinados aspectos, el anticuerpo humano aislado o fragmento de unión a antígeno se une a SRA con una K_D igual a o inferior a 10^{-10} M, medida por resonancia de plasmón superficial. En un aspecto, el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo se une específicamente a SRA a 25 °C y un pH ácido con una semivida ($t_{1/2}$) disociativa de menos de aproximadamente 4 minutos, en donde el anticuerpo se une a SRA a 25 °C a pH neutro con una $t_{1/2}$ superior a aproximadamente 20 minutos, determinado mediante resonancia de plasmón superficial. En un aspecto, el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo se une específicamente a SRA a 25 °C y un pH ácido con una semivida ($t_{1/2}$) disociativa de menos de aproximadamente 100 minutos, en donde el anticuerpo se une a SRA a 25 °C a pH neutro con una $t_{1/2}$ superior a aproximadamente 150 minutos, determinado mediante resonancia de plasmón superficial. En un aspecto, el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo se une específicamente a SRA a pH ácido y a pH neutro, en donde la constante de velocidad de disociación (k_d) para la unión del anticuerpo a SRA a 25 °C es inferior a aproximadamente $1,7 \times 10^{-2}$, determinado mediante resonancia de plasmón superficial.
- 15 En un aspecto, el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a SRA bloquea la unión de SRA a la apolipoproteína humana (apoL1). En un aspecto, el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a SRA no bloquea la unión de SRA a apoL1.
- 20 En un aspecto, el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a SRA a un pH que varía de aproximadamente 7,4 a aproximadamente 4,5. En un aspecto, el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a SRA a aproximadamente pH 7,4 y permanece unido a aproximadamente pH 4,5. En un aspecto, el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a SRA bloquea la unión de SRA a apoL1 a un pH que varía de aproximadamente 7,4 a aproximadamente 4,5.
- 25 En un aspecto, el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo se une específicamente a SRA, en donde el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo se une a un epítipo en SRA (SEQ ID NO: 290) que comprende un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en S-174, 1-175, V-176, K-177, K-178, P-179, K-180, G-181, A-182, P-183, D-184, K-185, T-186, A-187, A-188, D-189, E-190, L-191, V-192, T-193 y A-194.
- 30 En un aspecto, el anticuerpo humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a SRA comprende las tres regiones determinantes de la complementariedad de la cadena pesada (CDR) (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) contenidas en una cualquiera de las secuencias de la región variable de la cadena pesada (HCVR) seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 242, 258, y 274; y las tres CDR de la cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas en una cualquiera de las secuencias de la región variable de la cadena ligera (LCVR) seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, y 282. Los métodos y técnicas para identificar las CDR dentro de las secuencias de aminoácidos de HCVR y LCVR se conocen bien en la técnica y pueden usarse para identificar las CDR dentro de las secuencias de aminoácidos de la región o regiones variables de la cadena pesada (HCVR) y/o región o regiones variables de la cadena ligera (LCVR) específicas divulgadas en el presente documento.
- 35 Las convenciones de ejemplo que pueden usarse para identificar los límites de las CDR incluyen, p. ej., la definición de Kabat, la definición de Chothia y la definición de AbM. En términos generales, la definición de Kabat se basa en la variabilidad de secuencia, la definición de Chothia se basa en la ubicación de las regiones de bucles estructurales, y la definición de AbM es un término medio entre las estrategias de Kabat y Chothia. Véase, p. ej., Kabat, "Sequences of Proteins of Immunological Interest", National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1991); Al-Lazikani *et al.*, (1997), J. Mol. Biol. 273:927-948; y Martin *et al.*, (1989), Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:9268-9272. También hay disponibles bases de datos públicas para identificar secuencias de CDR dentro de un anticuerpo.
- 40 En un aspecto, el anticuerpo humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a SRA comprende una HCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 242, 258, y 274.
- 45 En un aspecto, el anticuerpo humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a SRA comprende una LCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, y 282.
- 50 En un aspecto, el anticuerpo humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a SRA comprende (a) una HCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 242, 258, y 274; y (b) una LCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, y 282.
- 55 En un aspecto, el anticuerpo humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a SRA comprende (a) un dominio HCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 4, 20, 36, 52, 68, 84, 100, 116, 132, 148, 164, 180, 196, 212, 228, 244, 260, y 276;
- 60 (a) un dominio HCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 4, 20, 36, 52, 68, 84, 100, 116, 132, 148, 164, 180, 196, 212, 228, 244, 260, y 276;
- 65

(b) un dominio HCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 6, 22, 38, 54, 70, 86, 102, 118, 134, 150, 166, 182, 198, 214, 230, 246, 262, y 278;

(c) un dominio HCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 8, 24, 40, 56, 72, 88, 104, 120, 136, 152, 168, 184, 200, 216, 232, 248, 264, y 280;

5 (d) un dominio LCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 12, 28, 44, 60, 76, 92, 108, 124, 140, 156, 172, 188, 204, 220, 236, 252, 268, y 284;

(e) un dominio LCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 14, 30, 46, 62, 78, 94, 110, 126, 142, 158, 174, 190, 206, 222, 238, 254, 270, y 286; y

10 (f) un dominio LCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 16, 32, 48, 64, 80, 96, 112, 128, 144, 160, 176, 192, 208, 224, 240, 256, 272, y 288.

En un aspecto, el anticuerpo humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a SRA comprende un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 2/10, 18/26, 34/42, 50/58, 66/74, 82/90, 98/106, 114/122, 130/138, 146/154, 162/170, 178/186, 194/202, 210/218, 226/234, 242/250, 258/266, y 274/282.

En un aspecto, la divulgación proporciona un anticuerpo monoclonal totalmente humano o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a SRA, en donde el anticuerpo o fragmento del mismo presenta una o más de las siguientes características: (i) comprende una HCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 242, 258, y 274, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; (ii) comprende una LCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, y 282, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; (iii) comprende un dominio HCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 8, 24, 40, 56, 72, 88, 104, 120, 136, 152, 168, 184, 200, 216, 232, 248, 264, y 280, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; y un dominio LCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 16, 32, 48, 64, 80, 96, 112, 128, 144, 160, 176, 192, 208, 224, 240, 256, 272, y 288, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; (iv) comprende un dominio HCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 4, 20, 36, 52, 68, 84, 100, 116, 132, 148, 164, 180, 196, 212, 228, 244, 260, y 276, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; un dominio HCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 6, 22, 38, 54, 70, 86, 102, 118, 134, 150, 166, 182, 198, 214, 230, 246, 262, y 278, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; un dominio LCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 12, 28, 44, 60, 76, 92, 108, 124, 140, 156, 172, 188, 204, 220, 236, 252, 268, y 284, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; y un dominio LCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 14, 30, 46, 62, 78, 94, 110, 126, 142, 158, 174, 190, 206, 222, 238, 254, 270, y 286, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; y (v) se une a SRA con una K_D igual a o inferior a 10^{-10} , medida por resonancia de plasmón superficial.

También se describe en el presente documento un anticuerpo monoclonal humano aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que bloquea la unión de SRA a apoL1, en donde el anticuerpo comprende las tres CDR de la cadena pesada (HCDR1, HCDR2 y HCDR3) contenidas dentro de una cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCVR seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 66, 98, 130, 146, 162, 210, 226, 242, 258, y 274; y las tres CDR de la cadena ligera (LCDR1, LCDR2 y LCDR3) contenidas dentro de una cualquiera de las secuencias de aminoácidos de LCVR seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 74, 106, 138, 154, 170, 218, 234, 250, 266, y 282.

55 En un aspecto, el anticuerpo humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que bloquea la unión de SRA a apoL1 comprende una HCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 66, 98, 130, 146, 162, 210, 226, 242, 258, y 274.

60 En un aspecto, el anticuerpo humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que bloquea la unión de SRA a apoL1 comprende una LCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 74, 106, 138, 154, 170, 218, 234, 250, 266, y 282.

65 En un aspecto, el anticuerpo humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que bloquea la unión de SRA a apoL1 comprende (a) una HCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 66, 98, 130, 146, 162, 210, 226, 242, 258, y 274; y (b) una LCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 74, 106, 138, 154, 170, 218, 234, 250, 266, y 282.

En un aspecto, el anticuerpo humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que bloquea la unión de SRA a apoL1 comprende:

- 5 (a) un dominio HCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 68, 100, 132, 148, 164, 212, 228, 244, 260, y 276;
 (b) un dominio HCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 70, 102, 134, 150, 166, 214, 230, 246, 262, y 278;
 10 (c) un dominio HCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 72, 104, 136, 152, 168, 216, 232, 248, 264, y 280;
 (d) un dominio LCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 76, 108, 140, 156, 172, 220, 236, 252, 268, y 284;
 (e) un dominio LCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 78, 110, 142, 158, 174, 222, 238, 254, 270, y 286; y
 15 (f) un dominio LCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 80, 112, 144, 160, 176, 224, 240, 256, 272, y 288.

En un aspecto, el anticuerpo humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que bloquea la unión de SRA a apoL1 comprende un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 66/74, 98/106, 130/138, 146/154, 162/170, 210/218, 226/234, 242/250, 258/266, y 274/282.

En un aspecto, se describe en el presente documento un anticuerpo monoclonal totalmente humano o un fragmento de unión a antígeno del mismo que bloquea la unión de SRA a apoL1, en donde el anticuerpo o fragmento del mismo presenta una o más de las siguientes características: (i) comprende una HCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 66, 98, 130, 146, 162, 210, 226, 242, 258, y 274, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; (ii) comprende una LCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 74, 106, 138, 154, 170, 218, 234, 250, 266, y 282, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; (iii) comprende un dominio HCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 72, 104, 136, 152, 168, 216, 232, 248, 264, y 280, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; y un dominio LCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 80, 112, 144, 160, 176, 224, 240, 256, 272, y 288, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; (iv) comprende un dominio HCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 68, 100, 132, 148, 164, 212, 228, 244, 260, y 276, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; un dominio HCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 70, 102, 134, 150, 166, 214, 230, 246, 262, y 278, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; un dominio LCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 76, 108, 140, 156, 172, 220, 236, 252, 268, y 284, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; y un dominio LCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 78, 110, 142, 158, 174, 222, 238, 254, 270, y 286, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; (v) se une a SRA con una K_D igual a o inferior a 10^{-10} determinado mediante resonancia de plasmón superficial; y (vi) bloquea la unión de SRA a apoL1 a un pH que varía de aproximadamente 7,4 a aproximadamente 4,5.

En un aspecto relacionado, la divulgación proporciona un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que neutraliza o bloquea la actividad de resistencia en el suero humano de la SRA que comprende las CDR de una HCVR, en donde cada HCVR tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 66, 98, 130, 146, 162, 210, 226, 242, 258, y 274; y las CDR de una LCVR, en donde la LCVR tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 74, 106, 138, 154, 170, 218, 234, 250, 266, y 282.

En determinados aspectos, el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que bloquea la unión de SRA a apoL1 puede unirse al mismo epítipo en la SRA que la apoL1 o puede unirse a un epítipo diferente en la SRA que la apoL1.

En algunos aspectos, el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que bloquea la unión de SRA a apoL1 se une a uno o más aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en los restos de aminoácidos 174-194 de SRA (SEQ ID NO: 290). En un aspecto, el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que bloquea la unión de SRA a apoL1 se une a uno o más aminoácidos de la SEQ ID NO: 301.

En un aspecto relacionado, el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que bloquea la unión de SRA a apoL1 se une a un dominio de unión a apoL1 de SRA. En un aspecto, el dominio de unión a apoL1 de SRA comprende los aminoácidos 202-222 de la SRA de longitud completa.

5 En un aspecto, el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que bloquea la unión de SRA a apoL1 se une fuera del dominio de unión a apoL1 de la SRA. En un aspecto, el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo puede bloquear la unión de SRA a apoL1 debido al impedimento estérico.

10 También se describe en el presente documento un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que presenta unión a SRA en un amplio intervalo de pH. En determinados aspectos, la divulgación proporciona un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a SRA a pH neutro y a pH ácido. En algunos aspectos, la divulgación incluye un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a SRA a pH neutro y que permanece unido a pH ácido. Por ejemplo, se describen en el presente documento anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen a SRA a un pH que varía de aproximadamente 7,4 a aproximadamente 4,5. En un aspecto, el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a SRA a pH 7,4 y a pH 4,5. En un aspecto, el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a SRA a pH 7,4 y permanece unido hasta pH 4,5. Por ejemplo, el anticuerpo mantiene su unión a SRA a pH 7,4, 7,0, 6,5, 6,0, 5,5, 5,0 y 4,5.

20 Las características de unión de un anticuerpo anti-SRA se pueden cuantificar *in vitro*, p. ej., por resonancia de plasmón superficial, que proporciona valores numéricos de las propiedades de unión (por ejemplo, k_a , k_d , K_D , $t_{1/2}$, etc.) para la unión del anticuerpo a SRA a pH neutro y a pH ácido. La unión se puede estudiar a 25 °C.

25 En algunos aspectos, la divulgación incluye anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen a SRA a pH ácido con una $t_{1/2}$ de menos de aproximadamente 4 minutos, en donde el anticuerpo se une a SRA a pH neutro con una $t_{1/2}$ superior a aproximadamente 20 minutos. En un aspecto, la divulgación incluye un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a SRA a pH ácido con una $t_{1/2}$ inferior a aproximadamente 100 minutos, en donde el anticuerpo se une a SRA a pH neutro con una $t_{1/2}$ superior a aproximadamente 150 minutos.

30 En un aspecto, la divulgación incluye un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a SRA a pH neutro y pH ácido, en donde la k_d para la unión del anticuerpo a SRA es inferior a aproximadamente $1,7 \times 10^{-2}$, determinado mediante resonancia de plasmón superficial.

35 En un aspecto, el anticuerpo humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a SRA a un pH neutro y a un pH ácido comprende un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 2/10, 18/26, 34/42, 50/58, 66/74, 82/90, 98/106, 114/122, 130/138, 146/154, 162/170, 178/186, 194/202, 210/218, 226/234, 242/250, 258/266, y 274/282.

40 En un aspecto, la divulgación proporciona un anticuerpo monoclonal totalmente humano o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a SRA, en donde el anticuerpo o fragmento del mismo presenta una o más de las siguientes características: (i) comprende una HCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 242, 258, y 274, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; (ii) comprende una LCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, y 282, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; (iii) comprende un dominio HCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 8, 24, 40, 56, 72, 88, 104, 120, 136, 152, 168, 184, 200, 216, 232, 248, 264, y 280, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; y un dominio LCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 16, 32, 48, 64, 80, 96, 112, 128, 144, 160, 176, 192, 208, 224, 240, 256, 272, y 288, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; (iv) comprende un dominio HCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 4, 20, 36, 52, 68, 84, 100, 116, 132, 148, 164, 180, 196, 212, 228, 244, 260, y 276, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; un dominio HCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 6, 22, 38, 54, 70, 86, 102, 118, 134, 150, 166, 182, 198, 214, 230, 246, 262, y 278, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; un dominio LCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 12, 28, 44, 60, 76, 92, 108, 124, 140, 156, 172, 188, 204, 220, 236, 252, 268, y 284, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; y un dominio LCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 14, 30, 46, 62, 78, 94, 110, 126, 142, 158, 174, 190, 206, 222, 238, 254, 270, y 286, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un

95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; y (v) se une a SRA con una K_D igual a o inferior a 10^{-10} determinado mediante resonancia de plasmón superficial; y (vi) se une a SRA a un pH que varía de aproximadamente 7,4 a aproximadamente 4,5.

- 5 En aspectos relacionados, los anticuerpos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen a SRA a pH ácido bloquean o impiden la unión de SRA a apoL1.

En determinados aspectos, el anticuerpo humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a SRA a pH ácido y que bloquea la unión de SRA a apoL1 comprende un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 66/74, 98/106, 130/138, 146/154, 162/170, 210/218, 226/234, 242/250, 258/266, y 274/282.

En un aspecto, la divulgación proporciona un anticuerpo monoclonal totalmente humano o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a SRA a pH ácido y que bloquea la unión de SRA a apoL1, en donde el anticuerpo o fragmento del mismo presenta una o más de las siguientes características: (i) comprende una HCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 66, 98, 130, 146, 162, 210, 226, 242, 258, y 274, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; (ii) comprende una LCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 74, 106, 138, 154, 170, 218, 234, 250, 266, y 282, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; (iii) comprende un dominio HCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 72, 104, 136, 152, 168, 216, 232, 248, 264, y 280, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; y un dominio LCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 80, 112, 144, 160, 176, 224, 240, 256, 272, y 288, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; (iv) comprende un dominio HCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 68, 100, 132, 148, 164, 212, 228, 244, 260, y 276, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; un dominio HCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 70, 102, 134, 150, 166, 214, 230, 246, 262, y 278, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; un dominio LCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 76, 108, 140, 156, 172, 220, 236, 252, 268, y 284, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; y un dominio LCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 78, 110, 142, 158, 174, 222, 238, 254, 270, y 286, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; (v) se une a SRA con una K_D igual a o inferior a 10^{-10} ; (vi) se une a SRA a un pH que varía de aproximadamente 7,4 a aproximadamente 4,5; y (vii) bloquea la unión de SRA a apoL1 a pH 4,5.

También se describe en el presente documento un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que compite por la unión específica a SRA con un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que comprende las CDR de una HCVR, en donde cada HCVR tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 242, 258, y 274; y las CDR de una LCVR, en donde la LCVR tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, y 282.

En un aspecto, la divulgación proporciona un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que compite por la unión específica a SRA con un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que comprende las CDR de la cadena pesada y ligera contenidas en pares de secuencias de la cadena pesada y ligera seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 66/74, 98/106, 130/138, 146/154, 162/170, 210/218, 226/234, 242/250, 258/266, y 274/282.

En un aspecto, la divulgación proporciona un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une al mismo epítipo en SRA que un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que comprende las CDR de una HCVR, en donde cada HCVR tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 66, 98, 130, 146, 162, 210, 226, 242, 258, y 274; y las CDR de una LCVR, en donde la LCVR tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 74, 106, 138, 154, 170, 218, 234, 250, 266, y 282.

En un aspecto relacionado, la divulgación proporciona un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une al mismo epítipo en SRA que un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno que comprende las CDR de la cadena pesada y ligera contenidas en pares de secuencias de la cadena pesada y ligera seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 66/74, 98/106, 130/138, 146/154, 162/170, 210/218, 226/234, 242/250, 258/266, y 274/282.

- En determinados aspectos, el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a un epítipo en SRA que comprende un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en los restos de aminoácidos 202-222 de la SRA de longitud completa (SEQ ID NO: 289). En un aspecto, el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a un epítipo en SRA que comprende un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en los restos de aminoácidos 202-220 de la SRA de longitud completa (SEQ ID NO: 289). En un aspecto, el anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo se une a un epítipo en SRA que comprende un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en los restos de aminoácidos 174-194 de la SEQ ID NO: 290.
- En un aspecto relacionado, la divulgación proporciona un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une al dominio de unión a apoL1 de SRA. En otro aspecto, la divulgación proporciona un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une fuera del dominio de unión a apoL1 de SRA.
- La invención proporciona moléculas de ácido nucleico que codifican anticuerpos anti-SRA o fragmentos de los mismos de la invención. Los vectores de expresión recombinante que portan los ácidos nucleicos de la invención, y células hospedadoras en que se han introducido dichos vectores, también están abarcados por la invención, así como métodos de producción de los anticuerpos mediante el cultivo de las células hospedadoras en condiciones que permiten la producción de los anticuerpos y la recuperación de los anticuerpos producidos.
- En un aspecto, la divulgación proporciona un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende una HCVR codificada por una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NO: 1, 17, 33, 49, 65, 81, 97, 113, 129, 145, 161, 177, 193, 209, 225, 241, 257 y 273, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de homología de la misma.
- En un aspecto, el anticuerpo o fragmento del mismo comprende una LCVR codificada por una secuencia de ácido nucleico seleccionada del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 9, 25, 41, 57, 73, 89, 105, 121, 137, 153, 169, 185, 201, 217, 233, 249, 265 y 281, o una secuencia sustancialmente idéntica que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de homología de la misma.
- En un aspecto, la divulgación también proporciona un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo que comprende un dominio HCDR3 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 7, 23, 39, 55, 71, 87, 103, 119, 135, 151, 167, 183, 199, 215, 231, 247, 263, y 279, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; y un dominio LCDR3 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 15, 31, 47, 63, 79, 95, 111, 127, 143, 159, 175, 191, 207, 223, 239, 255, 271, y 287, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia.
- En un aspecto, la divulgación proporciona un anticuerpo o fragmento del mismo que comprende además un dominio HCDR1 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 3, 19, 35, 51, 67, 83, 99, 115, 131, 147, 163, 179, 195, 211, 227, 243, 259 y 275, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; un dominio HCDR2 codificado por una secuencia de nucleótidos del grupo que consiste en la SEQ ID NO 5, 21, 37, 53, 69, 85, 101, 117, 133, 149, 165, 181, 197, 213, 229, 245, 261, y 277, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; un dominio LCDR1 codificado por una secuencia de nucleótidos del grupo que consiste en la SEQ ID NO 11, 27, 43, 59, 75, 91, 107, 123, 139, 155, 171, 187, 203, 219, 235, 251, 267, y 283, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; y un dominio LCDR2 codificado por una secuencia de nucleótidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 13, 29, 45, 61, 77, 93, 109, 125, 141, 157, 173, 189, 205, 221, 237, 253, 269, y 285, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia.
- La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención que se une específicamente a SRA y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo monoclonal totalmente humano aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a un epítipo que comprende un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en los restos de aminoácidos 174-194 de SRA (SEQ ID NO: 290) y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo monoclonal totalmente humano aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a un fragmento N-terminal de SRA y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- En un aspecto, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende dos anticuerpos monoclonales totalmente humanos o fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen a SRA, uno que bloquea la unión de SRA a apoL1 y uno que no bloquea la unión de SRA a apoL1 y un vehículo o diluyente

farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un anticuerpo monoclonal totalmente humano de unión doble (un anticuerpo que se une al dominio de unión a apoL1 y fuera del dominio de unión a apoL1 de SRA) y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, la divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende dos o más anticuerpos monoclonales totalmente humanos de unión doble y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. Debe entenderse que cualquier combinación de anticuerpos como se describe en el presente documento puede usarse en una composición farmacéutica para lograr los resultados deseados en la población de pacientes que necesita dicha terapia. Por ejemplo, en una composición se pueden usar dos anticuerpos que reconocen y/o se unen solo al dominio de unión a apoL1 de SRA. Como alternativa, en una composición se pueden usar dos anticuerpos que reconocen y/o se unen fuera del dominio de unión a apoL1 de SRA. En un aspecto, un anticuerpo que reconoce/se une solo al dominio de unión a apoL1 o a un dominio de unión no apoL1 de SAR se puede combinar con un anticuerpo de unión doble en una composición.

En el presente documento se describen composiciones farmacéuticas que comprenden anticuerpos biespecíficos o multiespecíficos (como se divulga en otro lugar del presente documento) o combinaciones de anticuerpos individuales, dobles o multiespecíficos contra SRA.

En un aspecto, la composición comprende un anticuerpo que se une a SRA y que tiene un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR seleccionadas del grupo que consiste en las SEQ ID NOs: 2/10, 18/26, 34/42, 50/58, 66/74, 82/90, 98/106, 114/122, 130/138, 146/154, 162/170, 178/186, 194/202, 210/218, 226/234, 242/250, 258/266, y 274/282.

En un aspecto, la composición farmacéutica comprende un primer anticuerpo monoclonal totalmente humano aislado o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente al dominio de unión a apoL1 de SRA, como se describe en el presente documento, y un segundo anticuerpo monoclonal totalmente humano aislado o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente fuera del dominio de unión a apoL1 de SRA, como se describe en el presente documento, y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

En una realización, la invención presenta una composición, que es una combinación de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de la invención, y un segundo agente terapéutico.

El segundo agente terapéutico puede ser un agente de molécula pequeña, una proteína/polipéptido, un anticuerpo, una molécula de ácido nucleico, tal como una molécula antisentido, o un ARNip. El segundo agente terapéutico puede ser un agente de origen sintético o natural.

El segundo agente terapéutico puede ser cualquier agente que se combine de forma ventajosa con el anticuerpo o fragmento del mismo de la invención, por ejemplo, un antibiótico, un fármaco antiinflamatorio, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (AINE), un suplemento nutricional, o un segundo anticuerpo diferente contra SRA o cualquier otro antígeno de *T. brucei rhodesiense*, o cualquier otro agente anti-tripanosomal, tales como suramina, melarsoprol, eflornitina o nifurtimox.

En determinadas realizaciones, el segundo agente terapéutico puede ser un agente que ayude a contrarrestar o reducir cualquier posible efecto o efectos secundarios asociados con el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de la invención, si ocurriera dicho efecto o efectos.

También se apreciará que los anticuerpos y las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden emplearse en terapias combinadas, es decir, los anticuerpos y las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden administrar simultáneamente con, antes que o después de, uno o más de los diferentes procedimientos terapéuticos o médicos deseados. La combinación particular de terapias (productos terapéuticos o procedimientos) para emplear en un régimen combinado tendrá en cuenta la compatibilidad de los productos terapéuticos y/o procedimientos deseados y el efecto terapéutico deseado que se debe lograr. Se apreciará también que las terapias empleadas pueden lograr un efecto deseado para el mismo trastorno (por ejemplo, un anticuerpo puede administrarse simultáneamente con otro agente usado para tratar el mismo trastorno) o pueden lograr efectos diferentes (p. ej., control de cualquier efecto adverso). Como se usan en la presente memoria, los agentes terapéuticos adicionales que se administran normalmente para tratar o prevenir una enfermedad, o afección, en particular, son adecuados para la enfermedad, o afección, que se van a tratar. Cuando se administran de forma simultánea múltiples agentes terapéuticos, las dosis se pueden ajustar en consecuencia, como se reconoce en el campo pertinente.

La invención también proporciona un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno o composición farmacéutica de la invención para su uso en un método de tratamiento de un paciente que sufre la enfermedad del sueño, o para tratar al menos un síntoma o complicación asociado con la enfermedad del sueño, o para tratar a un paciente en riesgo de desarrollar enfermedad del sueño, comprendiendo el método administrar al paciente una cantidad eficaz del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo; o composición farmacéutica, de manera que la enfermedad del sueño se prevenga o disminuya en gravedad y/o duración, o se prevenga o mejore al menos un síntoma o complicación asociados con la enfermedad del sueño, o que la frecuencia y/o duración de, la gravedad de la enfermedad del sueño se reduzca. En una realización, el anticuerpo se administra terapéuticamente (administrado después de que se haya

establecido la enfermedad del sueño y se haya administrado durante el transcurso de la enfermedad) a un paciente que padece la enfermedad del sueño o que padece al menos un síntoma o complicación asociado con la enfermedad del sueño. En una realización, el anticuerpo se administra profilácticamente (administrado antes del desarrollo de la afección) a un paciente con riesgo de desarrollar enfermedad del sueño. Por ejemplo, dichos "pacientes en riesgo de desarrollar la enfermedad del sueño" incluyen personas de regiones de gran incidencia de infestación por la mosca tsetsé, cazadores y otros visitantes de África, incluyendo visitantes de los parques de safaris, los niños nacidos de madres infectadas y las personas que han tenido contacto sexual con o transfusión de sangre de personas infectadas.

En una realización, la composición farmacéutica que comprende los anticuerpos de la invención se administra al paciente en combinación con un segundo agente terapéutico.

En otra realización, el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en un fármaco antiinflamatorio, un AINE, y suplementos nutricionales tales como un antioxidante, otro anticuerpo frente a SRA o cualquier otro antígeno tripanosomal, o cualquier otro agente anti-tripanosomal, tales como suramina, melarsoprol, eflornitina o nifurtimox, variante de apoL1, y cualquier otra terapia útil para mejorar al menos un síntoma asociado con una afección o enfermedad asociada con la enfermedad del sueño.

En algunas realizaciones, el al menos un síntoma o complicación asociado con la enfermedad del sueño se selecciona del grupo que consiste en fiebre, dolores de cabeza, dolor articular, picor, inflamación grave de los ganglios linfáticos, anemia, trastorno endocrino, disfunción cardíaca o renal, confusión, coordinación reducida, interrupción del ciclo del sueño con episodios de fatiga interrumpidos por períodos maníacos que conducen al sueño diurno e insomnio nocturno, degradación rápida de la calidad de vida y muerte del paciente que padece la afección o enfermedad de la enfermedad del sueño.

En realizaciones de la invención, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo o la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo se administra por vía subcutánea, intravenosa, intradérmica, oral, intraperitoneal, intramuscular o intracraneal. En algunas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo se administra en dosis de aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal, más específicamente de aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal.

En aspectos relacionados, la divulgación incluye el uso de un anticuerpo anti-SRA aislado o una porción de unión a antígeno de un anticuerpo de la divulgación en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionado o provocado por la actividad de SRA. En un aspecto, la divulgación incluye el uso de un anticuerpo anti-SRA de la divulgación en la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente que padece o corre el riesgo de desarrollar la enfermedad del sueño.

También se describen en el presente documento métodos para diagnosticar la enfermedad del sueño en un paciente, comprendiendo el método hacer reaccionar una proteína SRA del paciente con un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la divulgación, en donde la unión con SRA indica la presencia de la enfermedad del sueño.

En un aspecto, la divulgación presenta un método para predecir una mala supervivencia en un paciente que padece enfermedad del sueño, comprendiendo el método hacer reaccionar una proteína SRA del paciente con un anticuerpo aislado de la divulgación descrito en el presente documento, en donde la unión fuerte con SRA indica una mala supervivencia.

En un aspecto, la SRA de un paciente se obtiene de la sangre, suero, plasma, o biopsia de un tejido del paciente.

Otros aspectos resultarán evidentes tras la revisión de la descripción detallada adjunta.

Breve descripción de las figuras

La **Figura 1** es una representación esquemática del protocolo utilizado para la cartografía del epítipo H/DX de SRA contra el péptido apoL1.

La **Figura 2** muestra un gráfico de la respuesta de unión de Octet durante el ensayo de competición cruzada de SRA.

La **Figura 3** muestra los resultados del ensayo de competición cruzada Octet 31X31.

Descripción detallada

Antes de describir los presentes métodos, se ha de entender que la presente invención no se limita a los métodos ni a las condiciones experimentales descritos en particular, ya que dichos métodos y condiciones pueden variar. También debe entenderse que la terminología usada en el presente documento únicamente tiene el fin de describir realizaciones particulares, y no se pretende que sea limitante, ya que el alcance de la presente invención estará limitado únicamente por las reivindicaciones adjuntas.

A menos que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende habitualmente un experto en la materia a la que pertenece la presente invención. Aunque puede usarse cualquier método y material similares o equivalentes a los descritos en el presente documento en la práctica o prueba de la presente invención, a continuación, se describen métodos y materiales preferidos.

Definiciones

El término "SRA" se refiere a la proteína asociada a la resistencia sérica de *Trypanosoma brucei rhodesiense*. La secuencia de aminoácidos de SRA de longitud completa se proporciona en GenBank con número de registro CAA85518.2 y también se denomina en el presente documento como SEQ ID NO: 289. SRA también se encuentra en GenBank con número de registro AAC72381.1 y secuencias parciales de SRA con números de registro CAD90580.1 y CAC87890.1. El término "SRA" también incluye variantes de la proteína SRA que tienen la secuencia de aminoácidos de las SEQ ID NOs: 290, 291, 292, 293, 294, 295 o 296. El término "SRA" incluye SRA recombinante o un fragmento de la misma como se ilustra por la SEQ ID NO: 290. El término también abarca SRA o un fragmento de la misma acoplada a, por ejemplo, una etiqueta de histidina, Fc de ratón o humano, o una secuencia de señal tal como ROR1. Por ejemplo, el término incluye secuencias ilustradas por las SEQ ID NOs: 291, 292 o 293, que comprenden la secuencia de señal mROR1 (aa 1-29) en el extremo N-terminal, y una etiqueta de histidina o Fc de ratón (mIgG2a) o Fc humano (hIgG1) en el extremo C terminal, acoplado a los restos de aminoácidos 29-274 de SRA de longitud completa. Las variantes de proteína ilustradas por las SEQ ID NOs: 294, 295 y 296 comprenden la secuencia de señal mROR1 (aa 1-29) en el extremo N-terminal, y una etiqueta de histidina o Fc de ratón (mIgG2a) o Fc humano (hIgG1) en el extremo C terminal, acoplado a los restos de aminoácidos 29-388 de SRA de longitud completa.

SRA es un miembro de la familia de glicoproteínas de superficie variante (VSG) de tripanosomas. VSG cubre toda la membrana plasmática del parásito. SRA es una proteína de 410 aminoácidos con una horquilla N-terminal larga que contiene dos hélices alfa anfipáticas (Pays et al 2006, Nature Rev. Microbiol. 4: 477-486). El gen SRA solo se encuentra en *T. brucei rhodesiense* y la proteína SRA se expresa solo en las variantes de *T. brucei rhodesiense* que son resistentes al suero humano (o de primates). Las variantes de *T. brucei rhodesiense* que no expresan SRA son sensibles al factor tripanolítico o apolipoproteína L1 (apoL1) presente en el suero de humanos o primates.

El término "anticuerpo", como se usa en la presente memoria, pretende hacer referencia a moléculas de inmunoglobulina compuestas por cuatro cadenas polipeptídicas, dos cadenas pesadas (H) y dos cadenas ligeras (L) interconectadas por enlaces disulfuro (es decir, "moléculas de anticuerpo completo"), así como multímeros de las mismas (por ejemplo, IgM) o fragmentos de unión a antígeno de las mismas. Cada cadena pesada está compuesta por una región variable de la cadena pesada ("HCVR" o "V_H") y una región constante de la cadena pesada (comprendida por los dominios C_{H1}, C_{H2} y C_{H3}). Cada cadena ligera está compuesta por una región variable de la cadena ligera ("LCVR" o "V_L") y una región constante de la cadena ligera (C_L). Las regiones V_H y V_L pueden subdividirse además en regiones de hipervariabilidad, denominadas regiones determinantes de la complementariedad (CDR), intercaladas con regiones que están más conservadas, denominadas regiones marco (FR). Cada V_H y V_L está compuesta por tres CDR y cuatro FR, dispuestas desde el extremo amino al extremo carboxilo en el siguiente orden: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. Las FR del anticuerpo (o fragmento de unión a antígeno del mismo) pueden ser idénticas a las secuencias de la línea germinal humana, o pueden modificarse natural o artificialmente. Una secuencia consenso de aminoácidos puede definirse basándose en un análisis paralelo de dos o más CDR.

También es posible la sustitución de uno o más restos de CDR o la omisión de una o más CDR. Se han descrito anticuerpos en la bibliografía científica en los que se puede prescindir de una o dos CDR para la unión. Padlan *et al.* (1995 FASEB J. 9:133-139) analizaron las regiones de contacto entre los anticuerpos y sus antígenos, basándose en estructuras cristalinas publicadas, y concluyeron que solo aproximadamente de un quinto a un tercio de los restos de CDR realmente entran en contacto con el antígeno. Padlan también descubrió muchos anticuerpos en los que una o dos CDR no tenían aminoácidos en contacto con un antígeno (véase también, Vajdos *et al.* 2002 J Mol Biol 320:415-428).

Los restos de CDR que no entran en contacto con el antígeno se pueden identificar basándose en estudios anteriores (por ejemplo, los restos H60-H65 en CDRH2 a menudo no son necesarios), de regiones de CDR de Kabat que se encuentran fuera de CDR de Chothia, por modelización molecular y/o empíricamente. Si se omite una CDR o uno o más restos de la misma, generalmente se sustituye con un aminoácido que ocupa la posición correspondiente en otra secuencia de anticuerpo humano o un consenso de dichas secuencias. Las posiciones para la sustitución dentro de CDR y los aminoácidos a sustituir también pueden seleccionarse empíricamente. Las sustituciones empíricas pueden ser sustituciones conservadoras o no conservadoras.

Los anticuerpos monoclonales anti-SRA totalmente humanos divulgados en el presente documento pueden comprender una o más sustituciones, inserciones y/o deleciones de aminoácidos en las regiones marco y/o CDR de los dominios variables de la cadena pesada y ligera en comparación con las secuencias de la línea germinal correspondientes. Dichas mutaciones pueden determinarse fácilmente comparando las secuencias de aminoácidos que se divulgan en el presente documento con secuencias de la línea germinal disponibles en, por ejemplo, bases de datos de secuencias de anticuerpos públicas. En este documento se describen anticuerpos, y fragmentos de unión a

antígeno de los mismos, que se obtienen a partir de cualquiera de las secuencias de aminoácidos que se divulgan en el presente documento, en donde uno o más aminoácidos dentro de una o más regiones marco y/o CDR están mutados en el resto o restos correspondientes de la secuencia de la línea germinal de la que deriva el anticuerpo, o en el resto o restos correspondientes de otra secuencia de la línea germinal humana, o en una sustitución de aminoácidos conservadora del resto o restos de la línea germinal correspondientes (dichos cambios de secuencia se denominan en el presente documento colectivamente "mutaciones de la línea germinal"). Un experto habitual en la técnica, partiendo de las secuencias de la región variable de cadena pesada y ligera que se divulgan en el presente documento, puede producir fácilmente numerosos anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno que comprenden una o más mutaciones de la línea germinal individuales o combinaciones de las mismas. En determinados aspectos, todos los restos de la región marco y/o CDR dentro de los dominios V_H y/o V_L mutan de vuelta a los restos encontrados en la secuencia de la línea germinal original de la que se obtuvo el anticuerpo. En otros aspectos, únicamente determinados restos mutan de vuelta a la secuencia de la línea germinal original, p. ej., únicamente los restos mutados encontrados dentro de los primeros 8 aminoácidos de FR1 o dentro de los últimos 8 aminoácidos de FR4, o únicamente los restos mutados encontrados dentro de CDR1, CDR2 o CDR3. En otros aspectos, uno o más del resto o restos marco y/o CDR están mutados en el resto o restos correspondientes de una secuencia de la línea germinal diferente (es decir, una secuencia de la línea germinal que es diferente de la secuencia de la línea germinal de la cual se obtuvo originalmente el anticuerpo). Adicionalmente, los anticuerpos de la presente divulgación pueden contener cualquier combinación de dos o más mutaciones de la línea germinal dentro de las regiones marco y/o CDR, p. ej., en donde ciertos restos individuales están mutados en el resto correspondiente de una secuencia de la línea germinal particular mientras que otros restos determinados que difieren de la secuencia de la línea germinal original se mantienen o están mutados en el resto correspondiente de una secuencia de la línea germinal diferente. Una vez obtenidos, los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno que contienen una o más mutaciones de la línea germinal pueden ensayarse fácilmente con respecto a una o más propiedades deseadas tales como, especificidad de unión mejorada, mayor afinidad de unión, propiedades biológicas antagonista o agonistas mejoradas o potenciadas (según sea el caso), menor inmunogenicidad, etc. Los anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno obtenidos de esta manera general están incluidos en la presente divulgación.

También se describe en el presente documento anticuerpos monoclonales anti-SRA totalmente humanos que comprenden variantes de cualquiera de las secuencias de aminoácidos de la HCVR, LCVR, y/o CDR divulgadas en el presente documento que tienen una o más sustituciones conservadoras. Por ejemplo, la presente divulgación incluye anticuerpos anti-SRA que tienen secuencias de aminoácidos de HCVR, LCVR, y/o CDR con, p. ej., 10 o menos, 8 o menos, 6 o menos, 4 o menos, etc., sustituciones conservadoras de aminoácidos respecto a cualquiera de las secuencias de aminoácidos de HCVR, LCVR, y/o CDR divulgadas en el presente documento.

La expresión "anticuerpo humano", como se usa en la presente memoria, pretende incluir anticuerpos que tienen regiones variables y constantes derivadas de secuencias de inmunoglobulina de la línea germinal humana. Los mAb humanos de la invención pueden incluir restos de aminoácidos no codificados por las secuencias de inmunoglobulinas de la línea germinal humana (por ejemplo, mutaciones introducidas por mutagénesis aleatoria y de sitio *in vitro* o mediante mutación somática *in vivo*), por ejemplo, en las CDR y en particular CDR3. Sin embargo, la expresión "anticuerpo humano", como se usa en la presente memoria, no pretende incluir mAb en que las secuencias CDR derivadas de la línea germinal de otra especie de mamífero (por ejemplo, ratón), se han injertado en secuencias FR humanas.

La expresión "se une específicamente", o "se une específicamente a", o similares, significa que un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo forma un complejo con un antígeno que es relativamente estable en condiciones fisiológicas. La unión específica puede caracterizarse por una constante de disociación en el equilibrio de al menos aproximadamente 1×10^{-9} M o menos (por ejemplo, una K_D menor indica una unión más estrecha). Los métodos para determinar si dos moléculas se unen específicamente son bien conocidos en la técnica e incluyen, por ejemplo, diálisis en equilibrio, resonancia de plasmón superficial y similares. Como se describe en el presente documento, los anticuerpos se han identificado mediante resonancia de plasmón superficial, p. ej., BIACORE™, que se une específicamente a SRA. Por otra parte, los anticuerpos multiespecíficos, que se unen a un dominio en SRA y uno o más antígenos adicionales o uno biespecífico que se une a dos regiones diferentes de SRA se consideran, no obstante, anticuerpos que se "unen específicamente", como se usa en el presente documento.

La expresión anticuerpo "de alta afinidad" se refiere a aquellos mAb que tienen una afinidad de unión a SRA, expresada como K_D , de al menos 10^{-8} M; preferentemente 10^{-9} M; más preferentemente de 10^{-10} M, incluso más preferentemente de 10^{-11} M, incluso más preferentemente de 10^{-12} M, medida por resonancia de plasmón superficial, p. ej., BIACORE™ o ELISA de afinidad en solución.

Por la expresión "disociación lenta", "Koff" o "kd" se entiende un anticuerpo que se disocia de SRA, con una constante de velocidad de $1 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ o menos, preferentemente $1 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ o menos, tal como se determina mediante resonancia de plasmón superficial, p. ej., BIACORE™.

Las expresiones "porción de unión a antígeno" de un anticuerpo, "fragmento de unión a antígeno" de un anticuerpo y similares, como se usa en la presente memoria, incluyen cualquier polipéptido o glucoproteína de origen natural, obtenible enzimáticamente, sintético o modificado por ingeniería genética que se une específicamente a un antígeno

para formar un complejo. Las expresiones "fragmento de unión a antígeno" de un anticuerpo o "fragmento de anticuerpo", como se usa en la presente memoria, se refieren a uno o más fragmentos de un anticuerpo que conservan la capacidad de unirse a SRA.

- 5 En realizaciones específicas, un anticuerpo o fragmentos de anticuerpo de la invención pueden estar conjugados a una fracción tal como un ligando o una fracción terapéutica ("inmunoconjugado"), tal como un antibiótico, un segundo anticuerpo anti-SRA, o un anticuerpo contra cualquier otro antígeno tripanosomal, o una inmunotoxina, o cualquier otra fracción terapéutica útil para tratar una enfermedad o afección incluida la enfermedad del sueño.
- 10 Un "anticuerpo aislado", como se usa en la presente memoria, pretende hacer referencia a un anticuerpo que está sustancialmente libre de otros anticuerpos (Abs) que tienen diferentes especificidades antigénicas (por ejemplo, un anticuerpo aislado que se une específicamente a SRA o un fragmento del mismo, está sustancialmente exento de Abs que se unen específicamente a antígenos diferentes a SRA.
- 15 Un "anticuerpo de bloqueo" o un "anticuerpo neutralizante", como se usa en el presente documento (o un "anticuerpo que neutraliza la actividad de SRA"), pretende hacer referencia a un anticuerpo cuya unión a SRA da como resultado la inhibición de al menos una actividad biológica de SRA. Por ejemplo, un anticuerpo de la divulgación puede prevenir la unión de SRA a apoL1, preferentemente a aproximadamente pH 4,5.
- 20 La expresión "resonancia de plasmón superficial", como se usa en la presente memoria, se refiere a un fenómeno óptico que permite el análisis de interacciones biomoleculares en tiempo real mediante la detección de alteraciones en concentraciones de proteína dentro de una matriz biodetectora, por ejemplo usando el sistema BIACORE™ (Pharmacia Biosensor AB, Uppsala, Suecia y Piscataway, N.J.).
- 25 El término " K_D ", como se usa en la presente memoria, pretende hacer referencia a la constante de disociación en equilibrio de una interacción particular de anticuerpo-antígeno.

El término "epítipo" se refiere a un determinante antigénico que interactúa con un sitio de unión a antígeno específico en la región variable de una molécula de anticuerpo conocida como parátipo. Un único antígeno puede tener más de un epítipo. Por lo tanto, diferentes anticuerpos pueden unirse a diferentes áreas en un antígeno o puede tener diferentes efectos biológicos. El término "epítipo" se refiere también a un lugar sobre un antígeno al que responden linfocitos B y/o T. También se refiere a una región de un antígeno a la que se une un anticuerpo. Los epítopos pueden definirse como estructurales o funcionales. Los epítopos funcionales son generalmente un subconjunto de los epítopos estructurales y tienen aquellos restos que contribuyen directamente a la afinidad de la interacción. Los epítopos también pueden ser conformacionales, es decir, compuestos de aminoácidos no lineales. En determinados aspectos, los epítopos pueden incluir determinantes que son agrupaciones superficiales químicamente activas de moléculas tales como aminoácidos, cadenas laterales glucídicas, grupos fosforilo o grupos sulfonilo y, en determinados aspectos, pueden tener características estructurales tridimensionales específicas, y/o características de carga específicas.

- 30 La expresión "identidad sustancial" o "sustancialmente idéntico", cuando hace referencia a un ácido nucleico o fragmento del mismo, indica que, cuando se alinean de forma óptima con inserciones o deleciones de nucleótidos apropiadas con otro ácido nucleico (o su cadena complementaria), existe identidad de secuencia de nucleótidos en al menos aproximadamente un 90 % y, más preferentemente, al menos aproximadamente un 95 %, 96 %, 97 %, 98 % o un 99 % de las bases nucleotídicas, según se mide mediante cualquier algoritmo bien conocido de identidad de secuencia, tal como FASTA, BLAST o GAP, como se analiza a continuación. Una molécula de ácido nucleico que tiene identidad sustancial con una molécula de ácido nucleico de referencia puede, en ciertos casos, codificar un polipéptido que tiene la misma secuencia de aminoácidos o una sustancialmente similar al polipéptido codificado por la molécula de ácido nucleico de referencia.
- 40 Aplicada a polipéptidos, la expresión "similitud sustancial" o "sustancialmente similar" significa que dos secuencias peptídicas, cuando se alinean de forma óptima, tal como mediante los programas GAP o BESTFIT usando ponderaciones de hueco predeterminadas, comparten al menos un 90 % de identidad de secuencia, incluso más preferentemente al menos el 95 %, 98 % o 99 % de identidad de secuencia. Preferentemente, las posiciones de los restos, que no son idénticas, difieren en sustituciones de aminoácidos conservadoras. Una "sustitución de aminoácidos conservadora" es una en la que un resto de aminoácido está sustituido por otro resto de aminoácido que tiene una cadena lateral (grupo R) con propiedades químicas similares (por ejemplo, carga o hidrofobicidad). En general, una sustitución de aminoácidos conservadora no cambiará sustancialmente las propiedades funcionales de una proteína. En los casos en los que dos o más secuencias de aminoácidos difieren entre sí por sustituciones conservadoras, el porcentaje o grado de similitud puede ajustarse a la alza para corregir la naturaleza conservadora de la sustitución.
- 60 Los medios para hacer este ajuste son bien conocidos por los expertos en la materia. Véase, p. ej., Pearson (1994) *Methods Mol. Biol.* 24: 307-331. Los ejemplos de grupos de aminoácidos que tienen cadenas laterales con propiedades químicas similares incluyen 1) cadenas laterales alifáticas: glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina; 2) cadenas laterales de hidroxilo-alifáticas: serina y treonina; 3) cadenas laterales que contienen amida: asparagina y glutamina; 4) cadenas laterales aromáticas: fenilalanina, tirosina y triptófano; 5) cadenas laterales básicas: lisina, arginina e histidina; 6) cadenas laterales ácidas: aspartato y glutamato, y 7) cadenas laterales que contienen azufre: cisteína y metionina. Son grupos de sustitución conservadora de aminoácidos preferidos: valina-leucina-isoleucina, fenilalanina-

tirosina, lisina-arginina, alanina-valina, glutamato-aspartato y asparagina-glutamina. Como alternativa, un remplazo conservador es cualquier cambio que tenga un valor positivo en la matriz de probabilidad logarítmica PAM250 divulgada en Gonnet *et al.* (1992) *Science* 256: 1443-45. Un reemplazo "moderadamente conservador" es cualquier cambio que tiene un valor no negativo en la matriz de probabilidad logarítmica PAM250.

5 La similitud de secuencia para polipéptidos se mide normalmente usando un software de análisis de secuencia. El programa informático de análisis de proteínas empareja secuencias similares usando medidas de similitud asignadas a diversas sustituciones, deleciones y otras modificaciones, incluyendo sustituciones de aminoácidos conservadoras. Por ejemplo, el programa informático GCG contiene programas tales como GAP y BESTFIT que pueden usarse con
10 parámetros por defecto para determinar la homología de secuencia o la identidad de secuencia entre polipéptidos muy relacionados, tales como polipéptidos homólogos de diferentes especies de organismos o entre una proteína de tipo silvestre y una mutada de la misma. Véase, p. ej., GCG Versión 6.1. Las secuencias polipeptídicas también pueden compararse usando FASTA con parámetros por defecto o recomendados; un programa en GCG Versión 6.1. FASTA (por ejemplo, FASTA2 y FASTA3) proporciona alineaciones y porcentajes de identidad de secuencia de las regiones
15 del mejor solapamiento entre las secuencias de consulta y de búsqueda (Pearson (2000) *supra*). Otro algoritmo preferente al comparar una secuencia de la divulgación con una base de datos que contiene una gran cantidad de secuencias de diferentes organismos es el programa informático BLAST, especialmente BLASTP o TBLASTN, usando parámetros por defecto. Véase, p. ej., Altschul *et al.* (1990) *J. Mol. Biol.* 215: 403-410 y (1997) *Nucleic Acids Res.* 25:3389-3402.

20 En realizaciones específicas, el anticuerpo o fragmento de anticuerpo para usar en el método de la invención puede ser monoespecífico, biespecífico, o multiespecífico. Los anticuerpos multiespecíficos pueden ser específicos para diferentes epítomos de un polipéptido diana o pueden contener dominios de unión a antígeno específicos para epítomos de más de un polipéptido diana. Un formato de anticuerpo biespecífico de ejemplo que puede usarse en el contexto
25 de la presente invención implica el uso de un primer dominio C_H3 de inmunoglobulina (Ig) y un segundo dominio C_H3 de Ig, en donde el primer y el segundo dominio C_H3 de Ig difieren entre sí en al menos un aminoácido, y en donde al menos una diferencia de aminoácido reduce la unión del anticuerpo biespecífico a la proteína A en comparación con un anticuerpo biespecífico que carece de la diferencia de aminoácido. En una realización, el primer dominio C_H3 de Ig está unido a la proteína A y el segundo dominio C_H3 de Ig contiene una mutación que reduce o anula la unión a la
30 proteína A tal como una modificación en H95R (por numeración de exones IMGT; H435R por numeración EU). El segundo C_H3 puede comprender además una modificación en Y96F (por IMGT; Y436F por EU). Otras modificaciones adicionales que pueden encontrarse dentro del segundo C_H3 incluyen: D16E, L18M, N44S, K52N, V57M y V82I (por IMGT; D356E, L358M, N384S, K392N, V397M y V422I por EU) en el caso de los mAb IgG1; N44S, K52N, y V82I (IMGT; N384S, K392N y V422I por EU) en el caso de los mAb IgG2; y Q15R, N44S, K52N, V57M, R69K, E79Q y V82I
35 (por IMGT; Q355R, N384S, K392N, V397M, R409K, E419Q y V422I por EU) en el caso de los mAb IgG4. Se contemplan variaciones en el formato de anticuerpo bi-específico descrito anteriormente.

40 Por la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende una cantidad que produce el efecto deseado para el que se administra. La cantidad exacta dependerá del propósito del tratamiento, y un experto en la materia podrá determinarla usando técnicas conocidas (véanse, por ejemplo, Lloyd (1999) *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*).

45 La expresión "enfermedad del sueño", como se usa en la presente memoria, se refiere a la tripanosomiasis humana causada por dos subespecies del protozoo flagelado *Trypanosoma brucei*, concretamente *T. brucei gambiense* y *T. brucei rhodesiense*. *T. brucei rhodesiense* provoca la forma aguda y grave de la enfermedad del sueño, también denominada enfermedad del sueño de África Oriental. Es una infección letal transmitida por la mosca tsetse en los seres humanos y en el ganado y otros animales domésticos y salvajes. La enfermedad del sueño se caracteriza por fiebre, cefalea, dolor articular y linfadenopatías, entre otros síntomas, en la fase inicial. La segunda fase de la
50 enfermedad es neurológica en la que el parásito invade el sistema nervioso central cruzando la barrera hematoencefálica y provoca síntomas como confusión y alteración del comportamiento del sueño. El parásito tripanosomal produce triptofol, una sustancia química que induce el sueño en el hospedador; de ahí el nombre de la enfermedad. Sin tratamiento, la enfermedad es invariablemente fatal.

55 Descripción general

Los seres humanos son resistentes a los patógenos tripanosomales debido a un factor de inmunidad innato presente en el suero humano, el factor lítico tripanosómico (TLF) que lisa los patógenos tripanosomales (Rifkin 1978, *PNAS* 75: 3450-3454). El TLF es un subgrupo de la fracción de lipoproteínas de alta densidad (HDL) del suero humano. El componente tripanolítico clave del TLF es la apolipoproteína L1 (apoL1). Los otros componentes importantes del TLF
60 son la apoA1 y la proteína relacionada con la haptoglobina (Hpr), que se une a la hemoglobina (Hb) sérica libre. La endocitosis de HDL que contiene apoL1 se produce a través de un receptor en la bolsa flagelar que reconoce el dímero Hpr-Hb. (Vanhamme *et al* 2003, *Nature* 422: 83-87; Vanhollenbeke *et al* 2007, *PNAS* 104:4118-4123). El TLF que contiene apoL1 endocitosado se transfiere al lisosoma. La ApoL1 contiene un poro de membrana selectivo de aniones, similar al de las colicinas bacterianas. Cuando se inserta en la membrana lisosomal, este poro permite la entrada de
65 iones cloruro en el lisosoma, lo que desencadena la entrada simultánea de agua y la hinchazón incontrolada de la vacuola hasta que el parásito muere (Pérez-Morga, *et al* 2005, *Science* 309: 469-472).

Sin embargo, *T. brucei gambiense* y *T. brucei rhodesiense* son resistentes al suero humano y, por tanto, provocan una enfermedad en el ser humano. En *T. brucei gambiense*, la resistencia se debe a la expresión reducida del receptor de haptoglobina en la célula tripanosomal (Kieft et al 2010, PNAS 107: 16137-16141). *T. brucei rhodesiense* produce la proteína asociada a la resistencia sérica (SRA) que evita la acción de apoL1 (Degreef & Hamers 1994, Mol. Biochem. Parasitol. 68: 277-284). La SRA es una variante de la glicoproteína de superficie variante (VSG) que forma la capa superficial de la célula tripanosomal. La SRA se ha localizado predominantemente en el endosoma; sin embargo, no se puede descartar la presencia de SRA en la superficie o en la bolsa flagelar (Vanhamme 2010, Infectious Disorders-Drug Targets 10: 266-282). La SRA se une a apoL1 en el endosoma y evita la acción de apoL1 en el lisosoma, protegiendo así al tripanosoma de la lisis.

No existe una vacuna disponible para la enfermedad del sueño debido a la capacidad de *T. brucei rhodesiense* para cambiar los antígenos de su capa superficial. Los fármacos que se utilizan actualmente, como la suramina y el melarsoprol, tienen efectos secundarios graves tales como neurotoxicidad, insuficiencia renal y encefalopatía reactiva. Por lo tanto, existe una necesidad insatisfecha de desarrollar una nueva terapia eficaz con efectos secundarios menos graves para la enfermedad del sueño.

Los anticuerpos descritos en el presente documento se unen a SRA a pH neutro y pueden permanecer unidos y bloquear la interacción de SRA con apoL1 hasta pH 4,5. El bloqueo de la interacción de SRA hace que la apoL1 esté disponible para la interacción con el lisosoma donde causa inflamación osmótica y ruptura, destruyendo así al tripanosoma. Los anticuerpos descritos en el presente documento bloquean la unión de SRA a apoL1 a pH lisosómico (pH 4,5).

Los anticuerpos descritos en el presente documento demuestran una unión específica a SRA y pueden ser útiles para tratar a pacientes que padecen la enfermedad del sueño. Los anticuerpos cuando se administran a un sujeto que padece enfermedad del sueño pueden reducir la infección por *T. brucei rhodesiense* en el sujeto. Pueden usarse para inhibir el crecimiento o lisar *T. brucei rhodesiense* en un sujeto. Pueden usarse solos o como terapia complementaria con otras fracciones terapéuticas o modalidades conocidas en la técnica para tratar la enfermedad del sueño.

En determinados aspectos, los anticuerpos de la divulgación se obtienen de ratones inmunizados con un inmunógeno primario, tal como una SRA de longitud completa [Véase el número de registro GenBank CAA85518.2 (SEQ ID NO: 289)] o con una forma recombinante de SRA (SEQ ID NO: 290) o fragmentos de SRA modificada (SEQ ID NOs: 291-296), seguido de inmunización con un inmunógeno secundario, o con un fragmento inmunogénicamente activo de SRA.

El inmunógeno puede ser un fragmento biológicamente activo y/o inmunogénico de SRA o ADN que codifica el fragmento activo del mismo. El fragmento puede derivarse del dominio N-terminal o C-terminal de SRA. En determinados aspectos, el inmunógeno es un fragmento de SRA que varía entre los restos de aminoácidos 29-274 de la SEQ ID NO: 289.

La secuencia de aminoácidos de longitud completa de SRA de longitud completa se muestra como la SEQ ID NO: 289.

En determinados aspectos, los anticuerpos que se unen específicamente a SRA se pueden preparar usando fragmentos de las regiones antes mencionadas, o péptidos que se extienden más allá de las regiones designadas en aproximadamente 5 a aproximadamente 20 restos de aminoácidos de cualquiera, o ambos, el extremo N o C terminal de las regiones descritas en el presente documento. En determinados aspectos, se puede usar cualquier combinación de las regiones mencionadas anteriormente o fragmentos de las mismas en la preparación de anticuerpos específicos de SRA. En determinados aspectos, se puede usar una cualquiera o más de las regiones de SRA indicadas anteriormente, o fragmentos de las mismas, para preparar anticuerpos monoespecíficos, biespecíficos o multiespecíficos.

Anticuerpos anti-SRA con un intervalo de pH amplio

Se describen en el presente documento anticuerpos y fragmentos de unión a antígeno de los mismos que presentan unión a SRA en un amplio intervalo de pH. Los anticuerpos de la divulgación se unen a SRA a un pH que varía desde pH neutro hasta pH ácido.

Como se usan en la presente memoria, la expresión "pH ácido" significa un pH de 6,0 o inferior. La expresión "pH ácido" incluye valores de pH de aproximadamente 6,0, 5,9, 5,8, 5,7, 5,6, 5,5, 5,4, 5,3, 5,2, 5,1, 5,0, 4,9, 4,8, 4,7, 4,6, 4,5 o menos.

Como se usan en la presente memoria, la expresión "pH neutro" significa un pH de aproximadamente 7,0 a aproximadamente 7,4. La expresión "pH neutro" incluye valores de pH de aproximadamente 7,0, 7,05, 7,1, 7,15, 7,2, 7,25, 7,3, 7,35 y 7,4.

Las propiedades de unión de un anticuerpo para un antígeno particular pueden expresarse en términos de la k_d del anticuerpo. La k_d de un anticuerpo se refiere a la constante de velocidad de disociación del anticuerpo con respecto a un antígeno particular y se expresa en términos de segundos recíprocos (es decir, seg^{-1}). La presente divulgación incluye anticuerpos que se unen a SRA con un valor k_d inferior a aproximadamente $1,7 \times 10^{-2}$ tanto a pH ácido como neutro.

Las propiedades de unión de un anticuerpo para un antígeno particular también pueden expresarse en términos de la $t_{1/2}$ del anticuerpo. La $t_{1/2}$ de un anticuerpo se refiere a la semivida de la interacción anticuerpo-antígeno. En determinados aspectos, la divulgación incluye anticuerpos con una $t_{1/2}$ de más de aproximadamente 0,5 minutos a aproximadamente 290 minutos a pH ácido y neutro.

Los valores K_d , los valores k_d , y los tiempos $t_{1/2}$, como se expresan en el presente documento, pueden determinarse usando un biosensor basado en resonancia de plasmón superficial para caracterizar las interacciones anticuerpo-antígeno. (Véase, el Ejemplo 5 del presente documento). Los valores K_D , los valores k_d y los tiempos $t_{1/2}$ se pueden determinar a 25 °C o 37 °C.

Se ha descubierto que la unión de los anticuerpos a SRA a pH neutro y ácido puede impartir propiedades biológicas deseables/mejoradas a los anticuerpos en comparación con los anticuerpos que se unen a SRA solo a pH neutro. Los anticuerpos que se unen a SRA a pH ácido pueden dirigirse al lisosoma en el parásito tripanosomal y, por lo tanto, pueden evitar la unión de SRA a la proteína tripanolítica apoL1. En determinados aspectos, los anticuerpos que se unen a SRA a pH ácido bloquean o evitan la unión de SRA a apoL1 a pH ácido.

Fragmentos de anticuerpos de unión a antígeno

A menos que se indique específicamente de otra manera, el término "anticuerpo", como se usa en la presente memoria, debe entenderse que abarca moléculas de anticuerpos que comprenden dos cadenas pesadas de inmunoglobulina y dos cadenas ligeras de inmunoglobulina (es decir, "moléculas de anticuerpo completo") así como sus fragmentos de unión a antígeno. Las expresiones "porción de unión a antígeno" de un anticuerpo, "fragmento de unión a antígeno" de un anticuerpo y similares, como se usa en la presente memoria, incluyen cualquier polipéptido o glucoproteína de origen natural, obtenible enzimáticamente, sintético o modificado por ingeniería genética que se une específicamente a un antígeno para formar un complejo. Las expresiones "fragmento de unión a antígeno" de un anticuerpo o "fragmento de anticuerpo", como se usa en la presente memoria, se refieren a uno o más fragmentos de un anticuerpo que conservan la capacidad de unirse específicamente a SRA. Un fragmento de anticuerpo puede incluir un fragmento Fab, un fragmento $F(ab')_2$, un fragmento Fv, un fragmento dAb, un fragmento que contiene una CDR, o una CDR aislada. Pueden obtenerse fragmentos de unión a antígeno de un anticuerpo, p. ej., a partir de moléculas de anticuerpo completo, usando cualquier técnica convencional adecuada tal como digestión proteolítica o técnicas de ingeniería genética recombinante que implican la manipulación y expresión de ADN que codifica dominios variables, y opcionalmente) constantes, de anticuerpo. Dicho ADN se conoce y/o se puede adquirir fácilmente a partir de, p. ej., fuentes comerciales, bibliotecas de ADN (incluyendo, p. ej., fagotecas de anticuerpos), o puede sintetizarse. El ADN puede secuenciarse y manipularse químicamente o usando técnicas de biología molecular, por ejemplo, para disponer uno o más dominios variables y/o constantes en una configuración adecuada, o para introducir codones, crear restos de cisteína, modificar, añadir o suprimir aminoácidos, etc.

Los ejemplos no limitantes de fragmentos de unión a antígeno incluyen: (i) fragmentos Fab; (ii) fragmentos $F(ab')_2$; (iii) fragmentos Fd; (iv) fragmentos Fv; (v) moléculas Fv monocatenarias (scFv); (vi) fragmentos dAb; y (vii) unidades de reconocimiento mínimo que consisten en los restos de aminoácidos que imitan la región hipervariable de un anticuerpo (por ejemplo, una región determinante de complementariedad (CDR) aislada, tal como un péptido CDR3) o un péptido FR3-CDR3-FR4 restringido. Otras moléculas modificadas por ingeniería genética, tales como anticuerpos específicos de dominio, anticuerpos de dominio único, anticuerpos de dominio suprimido, anticuerpos quiméricos, anticuerpos injertados con CDR, diacuerpos, triacuerpos, tetracuerpos, minicuerpos, nanocuerpos (por ejemplo, nanocuerpos monovalentes, nanocuerpos bivalentes, etc.), agentes inmunofarmacéuticos modulares pequeños (SMIP) y dominios IgNAR variables de tiburón, también se incluyen dentro de la expresión "fragmento de unión a antígeno", como se usa en el presente documento.

Un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo normalmente comprenderá al menos un dominio variable. El dominio variable puede ser de cualquier tamaño o composición de aminoácidos y generalmente comprenderá al menos una CDR, que está adyacente o en marco con una o más secuencias marco. En fragmentos de unión a antígeno que tienen un dominio V_H asociado a un dominio V_L , los dominios V_H y V_L pueden situarse uno con respecto al otro en cualquier disposición adecuada. Por ejemplo, la región variable puede ser dimerica y contener los dímeros V_H - V_H , V_H - V_L o V_L - V_L . Como alternativa, el fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo puede contener un dominio V_H o V_L monomérico.

En determinados aspectos, un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo puede contener al menos un dominio variable unido covalentemente con al menos un dominio constante. Configuraciones no limitantes, ilustrativas, de dominios variables y constantes que pueden encontrarse dentro de un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de la presente divulgación incluyen: (i) V_H - C_{H1} ; (ii) V_H - C_{H2} ; (iii) V_H - C_{H3} ; (iv) V_H - C_{H1} - C_{H2} ; (v) V_H - C_{H1} - C_{H2} - C_{H3} ; (vi)

V_H-C_H2-C_H3; (vii) V_H-C_L; (viii) V_L-C_H1; (ix) V_L-C_H2; (x) V_L-C_H3; (xi) V_L-C_H1-C_H2; (xii) V_L-C_H1-C_H2-C_H3; (xiii) V_L-C_H2-C_H3; y (xiv) V_L-C_L. En cualquier configuración de dominios variables y constantes, incluyendo cualquiera de las configuraciones de ejemplo enumeradas anteriormente, los dominios variables y constantes pueden estar unidos directamente entre sí o pueden estar unidos mediante una región bisagra o enlazadora completa o parcial. Una región bisagra puede consistir en al menos 2 (por ejemplo, 5, 10, 15, 20, 40, 60 o más) aminoácidos, lo que da como resultado una unión flexible o semiflexible entre dominios variables y/o constantes adyacentes en una única molécula polipeptídica. Por otra parte, un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de la presente divulgación puede comprender un homo-dímero o hetero-dímero (u otro multímero) de cualquiera de las configuraciones de dominio variable y constante enumeradas anteriormente en asociación no covalente entre sí y/o con uno o más dominios V_H o V_L monoméricos (p.ej., mediante enlace(s) disulfuro).

Como ocurre con las moléculas de anticuerpo completas, los fragmentos de unión a antígeno pueden ser mono-específicos o multi-específicos (por ejemplo, bio-específicos). Un fragmento de unión a antígeno multi-específico de un anticuerpo normalmente comprenderá al menos dos dominios variables diferentes, en donde cada dominio variable es capaz de unirse específicamente a un antígeno separado o a un epítipo diferente sobre el mismo antígeno. Cualquier formato de anticuerpo multi-específico, incluyendo los formatos de anticuerpo bio-específico de ejemplo que se divulgan en el presente documento, puede adaptarse para su uso en el contexto de un fragmento de unión a antígeno de un anticuerpo de la presente divulgación usando técnicas rutinarias disponibles en la técnica.

20 Preparación de anticuerpos humanos

Los métodos para generar anticuerpos humanos en ratones transgénicos se conocen en la técnica. Cualquiera de dichos métodos conocidos puede usarse en el contexto de la presente divulgación para preparar anticuerpos humanos que se unan específicamente a SRA.

Usando la tecnología VELOCIMMUNE™ (véanse, por ejemplo, US 6.596.541, Regeneron Pharmaceuticals, VELOCIMMUNE® o cualquier otro método conocido para generar anticuerpos monoclonales, inicialmente se aíslan anticuerpos quiméricos de alta afinidad contra SRA que tienen una región variable humana y una región constante de ratón. La tecnología VELOCIMMUNE® implica la generación de un ratón transgénico que tiene un genoma que comprende regiones variables de la cadena pesada y ligera humanas unidas operativamente a loci endógenos de regiones constantes de ratón de manera que el ratón produce un anticuerpo que comprende una región variable humana y una región constante de ratón en respuesta a la estimulación antigénica. El ADN que codifica las regiones variables de las cadenas pesada y ligera del anticuerpo se aísla y se une operativamente al ADN que codifica las regiones constantes de la cadena pesada y ligera humana. A continuación, el ADN puede expresarse en una célula capaz de expresar el anticuerpo totalmente humano.

En general, se estimula un ratón VELOCIMMUNE® con el antígeno de interés, y las células linfáticas (tal como los linfocitos B) se recuperan de los ratones que expresan los anticuerpos. Las células linfáticas se pueden fusionar con una línea celular de mieloma para preparar líneas celulares de hibridoma inmortales y dichas líneas celulares de hibridoma se detectan de manera sistemática y seleccionan para identificar líneas celulares de hibridoma que producen anticuerpos específicos para el antígeno de interés. El ADN que codifica las regiones variables de la cadena pesada y la cadena ligera puede aislarse y unirse a regiones constantes isotópicas deseables de la cadena pesada y la cadena ligera. Dicha proteína de anticuerpo puede producirse en una célula, tal como una célula CHO. Como alternativa, El ADN que codifica los anticuerpos quiméricos específicos de antígeno o los dominios variables de las cadenas ligeras y pesadas puede aislarse directamente de linfocitos específicos de antígeno.

Inicialmente, se aíslan anticuerpos quiméricos de alta afinidad contra SRA que tienen una región variable humana y una región constante de ratón. Como en la siguiente sección experimental, los anticuerpos se caracterizan y seleccionan para las características deseables, incluyendo afinidad, selectividad, epítipo, etc. Las regiones constantes de ratón se reemplazan con una región constante humana deseada para generar el anticuerpo totalmente humano de la divulgación, por ejemplo, IgG1 o IgG4 de tipo silvestre o modificada. Aunque la región constante seleccionada puede variar de acuerdo con el uso específico, las características de unión a antígeno de alta afinidad y especificidad de diana residen en la región variable.

En general, los anticuerpos de la presente divulgación poseen afinidades muy altas, poseyendo normalmente una K_D de aproximadamente 10⁻¹² a aproximadamente 10⁻¹⁰ M, cuando se miden mediante unión a antígeno inmovilizado sobre fase sólida o en fase en solución. Las regiones constantes de ratón se reemplazan con regiones constantes humanas deseadas para generar los anticuerpos totalmente humanos de la invención. Aunque la región constante seleccionada puede variar de acuerdo con el uso específico, las características de unión a antígeno de alta afinidad y especificidad de diana residen en la región variable.

Bioequivalentes

Los anticuerpos anti-SRA y fragmentos de anticuerpo de la presente divulgación abarcan proteínas que tienen secuencias de aminoácidos que varían respecto a las de los anticuerpos descritos, pero que conservan la capacidad de unión a SRA. Dichos anticuerpos variantes y fragmentos de anticuerpo comprenden una o más adiciones,

deleciones o sustituciones de aminoácidos cuando se comparan con la secuencia precursora, pero muestran actividad biológica que es esencialmente equivalente a la de los anticuerpos descritos. De manera análoga, las secuencias de ADN que codifican el anticuerpo de la presente divulgación abarcan secuencias que comprenden una o más adiciones, deleciones o sustituciones de nucleótidos en comparación con la secuencia divulgada, pero que codifican un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que es esencialmente bioequivalente a un anticuerpo o fragmento de anticuerpo de la divulgación.

Dos proteínas de unión a antígeno, o anticuerpos, se consideran bioequivalentes si, por ejemplo, son equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas cuya velocidad y grado de absorción no muestran una diferencia significativa cuando se administran a la misma dosis molar en condiciones experimentales similares, bien en una sola dosis o en múltiples dosis. Algunos anticuerpos se considerarán equivalentes o alternativas farmacéuticas si son equivalentes en el grado de su absorción pero no en su velocidad de absorción y aún pueden considerarse bioequivalentes porque dichas diferencias en la velocidad de absorción son intencionadas y se reflejan en el marcaje, no son esenciales para obtener las concentraciones eficaces del fármaco en el organismo en, p. ej., el uso crónico, y se consideran médicamente insignificantes para el producto farmacológico particular estudiado.

En un aspecto, dos proteínas de unión a antígeno son bioequivalentes si no hay diferencias clínicamente importantes en su seguridad, pureza, o potencia.

En un aspecto, dos proteínas de unión a antígeno son bioequivalentes si un paciente puede cambiarse una o más veces entre el producto de referencia y el producto biológico sin un aumento esperado en el riesgo de efectos adversos, incluyendo un cambio clínicamente significativo en la inmunogenicidad, o eficacia disminuida, en comparación con la terapia continuada sin dicho cambio.

En un aspecto, dos proteínas de unión a antígeno son bioequivalentes si ambas actúan por un mecanismo o mecanismos comunes de acción para la afección o afecciones de uso, en la medida en que dichos mecanismos sean conocidos.

La bioequivalencia puede demostrarse por métodos *in vivo* y/o *in vitro*. Las medidas de bioequivalencia incluyen, p. ej., (a) un ensayo *in vivo* en seres humanos u otros mamíferos, en el que se mide la concentración del anticuerpo o sus metabolitos en sangre, plasma, suero u otro líquido biológico como una función del tiempo; (b) un ensayo *in vitro* que se ha correlacionado con y es razonablemente predictivo de datos de biodisponibilidad *in vivo* en seres humanos; (c) un ensayo *in vivo* en seres humanos u otros mamíferos en el que se mide el efecto farmacológico agudo apropiado del anticuerpo (o su diana) en función del tiempo; y (d) en un ensayo clínico bien controlado que establece la seguridad, eficacia o biodisponibilidad o bioequivalencia de un anticuerpo.

Las variantes bioequivalentes de los anticuerpos de la divulgación pueden construirse, por ejemplo, generando diversas sustituciones de restos o secuencias o suprimiendo restos terminales o internos o secuencias no necesarias para la actividad biológica. Por ejemplo, pueden suprimirse restos de cisteína no esenciales para la actividad biológica, o remplazarse con otros aminoácidos, para evitar la formación de puentes disulfuro intramoleculares innecesarios o incorrectos tras la renaturalización. En otros contextos, los anticuerpos bioequivalentes pueden incluir variantes de anticuerpo que comprenden cambios de aminoácidos, los cuales modifican las características de glicosilación de los anticuerpos, p. ej., mutaciones que eliminan o suprimen la glicosilación.

45 **Anticuerpos anti-SRA que comprenden variantes de Fc**

De acuerdo con ciertos aspectos descritos en el presente documento, se proporcionan anticuerpos anti-SRA que comprenden un dominio Fc que comprende una o más mutaciones que mejoran o reducen la unión del anticuerpo al receptor FcRn, p. ej., a pH ácido en comparación con pH neutro. Por ejemplo, la presente divulgación incluye anticuerpos anti-SRA que comprenden una mutación en la región C_H2 o C_H3 del dominio Fc, en los que la mutación o mutaciones aumentan la afinidad del dominio Fc por FcRn en un entorno ácido (por ejemplo, en un endosoma en el que el pH varía de aproximadamente 5,5 a aproximadamente 6,0). Dichas mutaciones pueden dar como resultado un aumento de la semivida en suero del anticuerpo cuando se administran a un animal. Los ejemplos no limitantes de dichas modificaciones de Fc incluyen, p. ej., una modificación en la posición 250 (por ejemplo, E o Q); 250 y 428 (por ejemplo, L o F); 252 (por ejemplo, L/Y/F/W o T), 254 (por ejemplo, S o T), y 256 (por ejemplo, S/R/Q/E/D o T); o una modificación en la posición 428 y/o 433 (por ejemplo, H/L/R/S/P/Q o K) y/o 434 (por ejemplo, A, W, H, F o Y [N434A, N434W, N434H, N434F o N434Y]); o una modificación en la posición 250 y/o 428; o una modificación en la posición 307 o 308 (por ejemplo, 308F, V308F), y 434. En un aspecto, la modificación comprende una modificación en 428L (por ejemplo, M428L) y 434S (por ejemplo, N434S); una modificación en 428L, 259I (por ejemplo, V259I), y 308F (por ejemplo, V308F); una modificación en 433K (p. ej., H433K) y en 434 (p. ej., 434Y); una modificación en 252, 254, y 256 (por ejemplo, 252Y, 254T y 256E); una modificación en 250Q y 428L (por ejemplo, T250Q y M428L); y una modificación en 307 y/o 308 (por ejemplo, 308F o 308P). En otro aspecto más, la modificación comprende una modificación en 265A (por ejemplo, D265A) y/o una modificación en 297A (por ejemplo, N297A).

Por ejemplo, la presente divulgación incluye anticuerpos anti-SRA que comprenden un dominio Fc que comprende uno o más pares o grupos de mutaciones seleccionadas del grupo que consiste en: 250Q y 248L (por ejemplo, T250Q

y M248L); 252Y, 254T y 256E (por ejemplo, M252Y, S254T y T256E); 428L y 434S (por ejemplo, M428L y N434S); 257I y 3111 (por ejemplo, P257I y Q3111); 257I y 434H (por ejemplo, P257I y N434H); 376V y 434H (por ejemplo, D376V y N434H); 307A, 380A y 434A (por ejemplo, T307A, E380A y N434A); y 433K y 434F (por ejemplo, H433K y N434F). Todas las posibles combinaciones de las mutaciones del dominio Fc anteriores, y otras mutaciones dentro de los dominios variables del anticuerpo divulgados en el presente documento, se contemplan.

La presente divulgación también incluye anticuerpos anti-SRA que comprenden una región constante de la cadena pesada (C_H) quimérica, en donde la región C_H quimérica comprende segmentos derivados de las regiones C_H de más de un isotipo de inmunoglobulina. Por ejemplo, los anticuerpos de la divulgación pueden comprender una región C_H quimérica que comprende parte o todo el dominio C_H2 derivado de una molécula de IgG1 humana, IgG2 humana o IgG4 humana, en combinación con parte o la totalidad de un dominio C_H3 derivado de una molécula de IgG1 humana, IgG2 humana o IgG4 humana. Según ciertos aspectos, los anticuerpos de la divulgación comprenden una región C_H quimérica que tiene una región bisagra quimérica. Por ejemplo, una bisagra quimérica puede comprender una secuencia de aminoácidos de "bisagra superior" (restos de aminoácidos de las posiciones 216 a 227 de acuerdo con la numeración EU) derivada de una región bisagra de una IgG1 humana, IgG2 humana o IgG4 humana, en combinación con una secuencia "bisagra inferior" (restos de aminoácidos de las posiciones 228 a 236 de acuerdo con la numeración EU) derivada de una región bisagra de una IgG1 humana, IgG2 humana o IgG4 humana. Según ciertos aspectos, la región bisagra quimérica comprende restos de aminoácidos derivados de una bisagra superior de IgG1 humana o IgG4 humana y restos de aminoácidos derivados de una bisagra inferior de IgG2 humana. Un anticuerpo que comprende una región C_H quimérica como se describe en el presente documento puede, en determinados aspectos, exhibir funciones efectoras de Fc modificadas sin afectar negativamente a las propiedades terapéuticas o farmacocinéticas del anticuerpo. (Véase, p. ej., la Sol. Provisional de EE.UU. N.º 61/759.578, presentada el 1 de febrero de 2013).

Características biológicas de los anticuerpos

En general, los anticuerpos de la presente divulgación pueden funcionar uniéndose a SRA. En algunos aspectos, los anticuerpos de la presente divulgación pueden unirse al dominio de unión a apoL1 o fuera del dominio de unión a apoL1 de SRA, o a un fragmento de cualquier dominio. En algunos aspectos, los anticuerpos de la presente divulgación pueden unirse a más de un dominio (anticuerpos de reactividad cruzada).

En determinados aspectos, los anticuerpos de la presente divulgación pueden unirse a un epítipo ubicado en el dominio de unión de apoL1 que comprende los restos de aminoácidos 202-222 de SRA (SEQ ID NO: 289). En un aspecto, los anticuerpos pueden unirse a un epítipo que comprende uno o más aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en los restos de aminoácidos 174-194 de la SEQ ID NO: 290.

En determinados aspectos, los anticuerpos de la presente divulgación pueden funcionar bloqueando o inhibiendo la actividad de unión de apoL1 asociada con SRA al unirse a cualquier otra región o fragmento de la proteína de longitud completa, cuya secuencia de aminoácidos que se muestra en la SEQ ID NO: 289. En determinados aspectos, los anticuerpos pueden atenuar o modular la interacción entre SRA y apoL1.

En determinadas realizaciones, los anticuerpos de la presente invención pueden ser anticuerpos biespecíficos. Los anticuerpos biespecíficos de la invención pueden unirse a un epítipo en un dominio y también pueden unirse a un epítipo en un segundo dominio de SRA. En determinadas realizaciones, los anticuerpos biespecíficos de la invención pueden unirse a dos epítipos diferentes en el mismo dominio.

En determinados aspectos, los anticuerpos de la presente divulgación se unen a SRA a un pH que varía desde pH neutro hasta pH ácido. En determinados aspectos, los anticuerpos se unen a SRA a un pH que varía desde aproximadamente 7,4 hasta aproximadamente 4,5. En algunos aspectos, los anticuerpos de la presente divulgación permanecen unidos a SRA desde pH 7,4 hasta pH 4,5. Se cree que los anticuerpos capaces de unirse a SRA a pH ácido pueden dirigirse al lisosoma para su degradación y pueden bloquear la unión de SRA a la proteína tripanolítica apoL1 en la célula tripanosomal. Como se ilustra en los Ejemplos del presente documento, los anticuerpos que se unen a SRA a pH ácido bloquean o evitan la unión de SRA a apoL1. En algunos aspectos, los anticuerpos de la presente divulgación bloquean la unión de SRA a apoL1 a pH 4,5.

En un aspecto, la divulgación proporciona un anticuerpo monoclonal totalmente humano o un fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a SRA, en donde el anticuerpo o fragmento del mismo presenta una o más de las siguientes características: (i) comprende una HCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO: 2, 18, 34, 50, 66, 82, 98, 114, 130, 146, 162, 178, 194, 210, 226, 242, 258, y 274, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; (ii) comprende una LCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de la SEQ ID NO: 10, 26, 42, 58, 74, 90, 106, 122, 138, 154, 170, 186, 202, 218, 234, 250, 266, y 282, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; (iii) comprende un dominio HCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 8, 24, 40, 56, 72, 88, 104, 120, 136, 152, 168, 184, 200, 216, 232, 248, 264, y 280, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; y un dominio LCDR3 que tiene una secuencia

de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 16, 32, 48, 64, 80, 96, 112, 128, 144, 160, 176, 192, 208, 224, 240, 256, 272, y 288, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; (iv) comprende un dominio HCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 4, 20, 36, 52, 68, 84, 100, 116, 132, 148, 164, 180, 196, 212, 228, 244, 260, y 276, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; un dominio HCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 6, 22, 38, 54, 70, 86, 102, 118, 134, 150, 166, 182, 198, 214, 230, 246, 262, y 278, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; un dominio LCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 12, 28, 44, 60, 76, 92, 108, 124, 140, 156, 172, 188, 204, 220, 236, 252, 268, y 284, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; y un dominio LCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 14, 30, 46, 62, 78, 94, 110, 126, 142, 158, 174, 190, 206, 222, 238, 254, 270, y 286, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; (v) se une a SRA con una K_D igual a o inferior a 10^{-10} ; y (vi) se une a SRA a pH 7,4 y sigue unido a pH 4,5.

En un aspecto, la divulgación proporciona un anticuerpo monoclonal totalmente humano o un fragmento de unión a antígeno del mismo que bloquea la unión de SRA a apoL1, en donde el anticuerpo o fragmento del mismo presenta una o más de las siguientes características: (i) comprende una HCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 66, 98, 130, 146, 162, 210, 226, 242, 258, y 274, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; (ii) comprende una LCVR que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 74, 106, 138, 154, 170, 218, 234, 250, 266, y 282, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; (iii) comprende un dominio HCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 72, 104, 136, 152, 168, 216, 232, 248, 264, y 280, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; y un dominio LCDR3 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 80, 112, 144, 160, 176, 224, 240, 256, 272, y 288, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; (iv) comprende un dominio HCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 68, 100, 132, 148, 164, 212, 228, 244, 260, y 276, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; un dominio HCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 70, 102, 134, 150, 166, 214, 230, 246, 262, y 278, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; un dominio LCDR1 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 76, 108, 140, 156, 172, 220, 236, 252, 268, y 284, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; y un dominio LCDR2 que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en la SEQ ID NO: 78, 110, 142, 158, 174, 222, 238, 254, 270, y 286, o una secuencia sustancialmente similar de la misma que tiene al menos un 90 %, al menos un 95 %, al menos un 98 % o al menos un 99 % de identidad de secuencia; (v) demuestra una K_D igual a o inferior a 10^{-10} ; (vi) se une a SRA a un pH que varía de aproximadamente 7,4 a aproximadamente 4,5; y (vii) bloquea la unión de SRA a apoL1.

Ciertos anticuerpos anti-SRA de la presente divulgación pueden unirse y neutralizar la actividad de SRA, según lo determinado en ensayos *in vitro* o *in vivo*. La capacidad de los anticuerpos de la divulgación para unirse y neutralizar la actividad de SRA puede medirse usando cualquier método estándar conocido por los expertos en la materia, incluyendo ensayos de unión o ensayos de actividad, como se describe en el presente documento.

Configuraciones no limitantes, ilustrativas de ensayos *in vitro* para medir la actividad de unión se ilustran en los Ejemplos 5, 6 y 7, en el presente documento. En el Ejemplo 5, las afinidades de unión y las constantes cinéticas de los anticuerpos anti-SRA humanos se determinaron mediante resonancia de plasmón superficial y las mediciones se realizaron en un instrumento T200 Biacore. En el Ejemplo 6, se usaron ensayos de bloqueo para determinar la capacidad de los anticuerpos anti-SRA para bloquear la capacidad de unión de SRA a apoL1 *in vitro*. En el Ejemplo 7, se utilizaron ensayos de bloqueo para determinar la competencia cruzada entre anticuerpos anti-SRA.

En determinados aspectos, los anticuerpos de la presente divulgación pueden inhibir el crecimiento y la actividad de los parásitos tripanosomales *in vitro* y en un sujeto infectado con *T. brucei rhodesiense*. El Ejemplo 8 describe la actividad tripanolítica de los anticuerpos anti-SRA en un ensayo *in vitro*. El Ejemplo 9 describe la actividad de los anticuerpos anti-SRA en modelos de ratones en la protección contra la infección por *T. brucei rhodesiense*.

La presente divulgación incluye anticuerpos anti-SRA y fragmentos de unión a antígeno de los mismos que se unen a al menos un fragmento biológicamente activo de cualquiera de las siguientes proteínas o péptidos: SRA de longitud

completa (SEQ ID NO: 289) y diversas formas recombinantes de SRA (SEQ ID NOs: 290-296). Cualquiera de los péptidos SRA descritos en el presente documento, o fragmentos de los mismos, se puede usar para generar anticuerpos anti-SRA.

5 Los péptidos pueden modificarse para incluir la adición o sustitución de ciertos restos para marcar o con fines de conjugación con moléculas vehículo, tales como, KLH. Por ejemplo, puede añadirse una cisteína en el extremo N terminal o C terminal de un péptido, o puede añadirse una secuencia enlazadora para preparar el péptido para conjugarlo con, por ejemplo, KLH para inmunización. Otras secuencias incluyen IgG2a de ratón o IgG1 humana utilizadas para marcar el extremo C-terminal del péptido o la secuencia señal mROR1 para el marcado N-terminal.

10 Los anticuerpos específicos de SRA pueden no contener marcadores o fracciones adicionales, o pueden contener un marcador o fracción N-terminal o C-terminal. En una realización, el marcador o fracción es biotina. En un ensayo de unión, la ubicación de un marcador (si lo hay) puede determinar la orientación del péptido con respecto a la superficie sobre la que se une el péptido. Por ejemplo, si una superficie está recubierta con avidina, un péptido que contiene una biotina N-terminal se orientará de manera que la porción C-terminal del péptido estará distal a la superficie. En una realización, el marcador puede ser un radionúclido, un tinte fluorescente o un marcador detectable por RM. En determinadas realizaciones, dichos anticuerpos marcados pueden usarse en ensayos de diagnóstico que incluyen ensayos de formación de imágenes.

20 Cartografiado de epítomos y tecnologías relacionadas

La presente divulgación incluye anticuerpos anti-SRA que interactúan con uno o más aminoácidos que se encuentran dentro de uno o más dominios de la molécula de SRA, incluidos, p. ej., el dominio de unión a apoL1 que comprende los restos de aminoácidos 202-222 de SRA. El epítomo al que se unen los anticuerpos puede consistir en una sola secuencia contigua de 3 o más (por ejemplo, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20 o más) aminoácidos localizados dentro de cualquiera de los dominios de la molécula de SRA anteriormente mencionados (por ejemplo, un epítomo lineal en un dominio). Como alternativa, el epítomo puede consistir en una pluralidad de aminoácidos (o secuencias de aminoácidos) no contiguos dentro de uno o ambos de los dominios anteriormente mencionados de la molécula de SRA (por ejemplo, un epítomo conformacional).

30 Pueden usarse diversas técnicas conocidas para los expertos en la materia para determinar si un anticuerpo "interactúa con uno o más aminoácidos" dentro de un polipéptido o proteína. Las técnicas de ejemplo incluyen, por ejemplo, ensayos de retrobloqueo rutinario, tales como los descritos en Antibodies, Harlow y Lane (Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY). Otros métodos incluyen análisis mutacionales de barrido de alanina, análisis de hibridación de péptidos (Reineke (2004) Methods Mol. Biol. 248: 443-63), análisis de escisión de péptidos, estudios cristalográficos y análisis por RMN. Adicionalmente, pueden emplearse métodos tales como escisión de epítomos, extracción de epítomos y modificación química de antígenos (Tomer (2000) Prot. Sci. 9: 487-496). Otro método que puede usarse para identificar los aminoácidos dentro de un polipéptido con el que interactúa un anticuerpo es el intercambio de hidrógeno/deuterio detectado por espectrometría de masas. En términos generales, el método de intercambio hidrógeno/deuterio implica el marcaje con deuterio de la proteína de interés, seguido de la unión del anticuerpo a la proteína marcada con deuterio. A continuación, el complejo proteína/anticuerpo se transfiere al agua y los protones intercambiables dentro de los aminoácidos que están protegidos por el complejo del anticuerpo experimentan un intercambio inverso de deuterio a hidrógeno a una velocidad más lenta que los protones intercambiables dentro de los aminoácidos que no forman parte de la interfaz. Como resultado, los aminoácidos que forman parte de la interfaz proteína/anticuerpo pueden retener deuterio y, por lo tanto, presentan una masa relativamente mayor en comparación con los aminoácidos no incluidos en la interfaz. Después de la disociación del anticuerpo, la proteína diana se somete a escisión por proteasa y análisis de espectrometría de masas, revelando de esta manera los restos marcados con deuterio que corresponden a los aminoácidos específicos con los que interactúa el anticuerpo. Véase, p. ej., Ehring (1999) Analytical Biochemistry 267: 252-259; Engen y Smith (2001) Anal. Chem. 73: 256A-265A.

55 El término "epítomo" se refiere a un lugar sobre un antígeno al que responden linfocitos B y/o T. Los epítomos de linfocitos B pueden formarse tanto a partir de aminoácidos contiguos como a partir de aminoácidos no contiguos yuxtapuestos mediante el plegamiento terciario de una proteína. Los epítomos formados a partir de aminoácidos contiguos normalmente se mantienen al tratarlos con disolventes desnaturizantes, mientras que los epítomos formados por plegamiento terciario normalmente se pierden al tratarlos con disolventes desnaturizantes. Un epítomo normalmente incluye al menos 3, y más habitualmente, al menos 5 u 8-10 aminoácidos en una conformación espacial única.

60 El perfilado asistido por modificación (MAP), también conocido como perfilado de anticuerpos basado en la estructura del antígeno (ASAP) es un método que categoriza grandes números de anticuerpos monoclonales (mAb) dirigidos contra el mismo antígeno de acuerdo con las similitudes del perfil de unión de cada anticuerpo a superficies de antígenos modificadas química o enzimáticamente (Véase el documento US 2004/0101920). Cada categoría puede reflejar un epítomo único diferente o parcialmente superpuesto con el epítomo representado por otra categoría. Esta tecnología permite el filtrado rápido de anticuerpos genéticamente idénticos, de modo que la caracterización puede centrarse en anticuerpos genéticamente distintos. Cuando se aplica al cribado de hibridomas, MAP puede facilitar la

identificación de clones de hibridomas raros que producen mAb que tienen las características deseadas. MAP se puede usar para clasificar los anticuerpos de la divulgación en grupos de anticuerpos que se unen a diferentes epítomos.

5 En determinados aspectos, los anticuerpos anti-SRA o fragmentos de unión a antígeno de los mismos se unen a un epítomo dentro de una o más de las regiones ilustradas en la SRA, ya sea en forma natural, como se ilustra en la SEQ ID NO: 289, o producida de forma recombinante, como se ilustra en las SEQ ID NOs: 290-296, o en un fragmento de la misma. En algunos aspectos, los anticuerpos de la divulgación se unen a una región epítomo de unión a apoL1 que comprende uno o más aminoácidos seleccionados del grupo que consiste en los restos de aminoácidos 202-222 de la SRA.

10 En determinados aspectos, los anticuerpos de la divulgación, como se muestra en la Tabla 1, interactúan con al menos una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste en restos de aminoácidos que varían desde aproximadamente la posición 31 hasta aproximadamente la posición 174 de la SEQ ID NO: 289; restos de aminoácidos que varían desde aproximadamente la posición 174 hasta aproximadamente la posición 194 de la SEQ ID NO: 289; o restos de aminoácidos que varían desde aproximadamente la posición 194 hasta aproximadamente la posición 274 de la SEQ ID NO: 289. Estas regiones están parcialmente ilustradas en las SEQ ID NOs: 290-296.

15 La presente divulgación incluye anticuerpos anti-SRA que se unen al mismo epítomo, o una porción del epítomo, como cualquiera de los anticuerpos de ejemplo específicos descritos en el presente documento en la Tabla 1, o un anticuerpo que tiene las secuencias CDR de cualquiera de los anticuerpos de ejemplo descritos en la Tabla 1. De manera análoga, la presente divulgación también incluye anticuerpos anti-SRA que compiten por unirse a SRA o un fragmento de SRA con cualquiera de los anticuerpos de ejemplo específicos descritos en el presente documento en la Tabla 1, o un anticuerpo que tiene las secuencias CDR de cualquiera de los anticuerpos de ejemplo descritos en la Tabla 1.

20 Puede determinarse fácilmente si un anticuerpo se une al mismo epítomo que, o compite por la unión con, un anticuerpo anti-SRA de referencia usando métodos de rutina conocidos en la técnica. Por ejemplo, para determinar si un anticuerpo de ensayo se une al mismo epítomo que un anticuerpo anti-SRA de la divulgación, se permite que el anticuerpo de referencia se una a una proteína o péptido SRA en condiciones de saturación. A continuación, se evalúa la capacidad de un anticuerpo de ensayo para unirse a la molécula de SRA. Si el anticuerpo de ensayo es capaz de unirse a SRA después de la unión por saturación con el anticuerpo anti-SRA de referencia, puede concluirse que el anticuerpo de ensayo se une a un epítomo diferente del anticuerpo anti-SRA de referencia. Por otro lado, si el anticuerpo de ensayo no puede unirse a la proteína SRA después de la unión por saturación con el anticuerpo anti-SRA de referencia, entonces el anticuerpo de ensayo puede unirse al mismo epítomo al que se une el anticuerpo anti-SRA de referencia de la divulgación.

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

30 Dos anticuerpos se unen al mismo epítomo o epítomos solapantes si cada uno inhibe (bloquea) competitivamente la unión del otro al antígeno. Es decir, un exceso en un factor de 1, 5, 10, 20 o 100 de un anticuerpo inhibe la unión del otro en al menos un 50 %, pero preferentemente en un 75 %, 90 % o incluso un 99 %, según se mide en un ensayo de unión competitiva (véase, p. ej., Junghans *et al.*, Cancer Res. 1990 50:1495-1502). Como alternativa, dos anticuerpos tienen el mismo epítomo si esencialmente todas las mutaciones de aminoácido en el antígeno que reducen o eliminan la unión de un anticuerpo reducen o eliminan la unión del otro. Dos anticuerpos tienen epítomos solapantes si algunas mutaciones de aminoácido que reducen o eliminan la unión de un anticuerpo reducen o eliminan la unión del otro.

35 A continuación, puede realizarse experimentación de rutina adicional (por ejemplo, mutación de péptidos y análisis de unión) para confirmar si la ausencia observada de unión del anticuerpo de ensayo se debe, de hecho, a la unión al mismo epítomo que el anticuerpo de referencia o si el bloqueo estérico (u otro fenómeno) es responsable de la ausencia de la unión observada. Los experimentos de este tipo pueden realizarse usando ELISA, RIA, resonancia del plasmón superficial, citometría de flujo o cualquier otro ensayo cuantitativo o cualitativo de unión de anticuerpos disponible en la técnica.

60 Inmunoconjugados

65 La invención abarca un anticuerpo monoclonal anti-SRA humano de la invención con una fracción terapéutica

("inmunoconjugado"), tal como un agente tripanocida o tripanostático para tratar la enfermedad del sueño. Como se usan en la presente memoria, el término "inmunoconjugado" se refiere a un anticuerpo que está unido química o biológicamente a una citotoxina, un agente radiactivo, una citocina, un interferón, una diana o fracción indicadora, una enzima, una toxina, un péptido o proteína o un agente terapéutico. El anticuerpo se puede unir a la citotoxina, agente radiactivo, citocina, interferón, diana o fracción indicadora, enzima, toxina, péptido o agente terapéutico en cualquier lugar a lo largo de la molécula siempre que sea capaz de unirse a su diana. Los ejemplos de inmunoconjugados incluyen conjugados anticuerpo-fármaco y proteínas de fusión anticuerpo-toxina. En una realización, el agente puede ser un segundo anticuerpo diferente contra SRA. En determinadas realizaciones, el anticuerpo puede conjugarse con apoL1 o un fragmento de la misma o con Hpr o un componente del TLF. El tipo de fracción terapéutica que se puede conjugar con el anticuerpo anti-SRA tendrá en cuenta la afección a tratar y el efecto terapéutico deseado a lograr. En la técnica se conocen ejemplos de agentes adecuados para formar inmunoconjugados; véase, por ejemplo, WO 05/103081.

Anticuerpos multiespecíficos

Los anticuerpos de la presente invención pueden ser monoespecíficos, biespecíficos, o multiespecíficos. Los anticuerpos multiespecíficos pueden ser específicos para diferentes epítopos de un polipéptido diana o pueden contener dominios de unión a antígeno específicos para más de un polipéptido diana. Véase, p. ej., Tutt *et al.*, 1991, J. Immunol. 147:60-69; Kufer *et al.*, 2004, Trends Biotechnol. 22:238-244. Los anticuerpos de la presente invención pueden unirse a o expresarse conjuntamente con otra molécula funcional, p. ej., otro péptido o proteína. Por ejemplo, un anticuerpo o fragmento del mismo puede unirse de forma funcional (por ejemplo, por acoplamiento químico, fusión genética, asociación no covalente o de otro modo) a una o más entidades moleculares diferentes, tales como otro anticuerpo o fragmento de anticuerpo para producir un anticuerpo biespecífico o multiespecífico con una segunda especificidad de unión. Por ejemplo, la presente invención incluye anticuerpos biespecíficos en los que un brazo de una inmunoglobulina es específico para el dominio de unión a apoL1 de SRA, o un fragmento de la misma, y el otro brazo de la inmunoglobulina es específico para la unión fuera del dominio de unión a apoL1 de SRA, o una segunda diana terapéutica o está conjugado con una fracción terapéutica. En determinados aspectos, un brazo de una inmunoglobulina es específico para un epítipo que comprende los restos de aminoácidos 174-194 de SRA (SEQ ID NO: 290) o un fragmento de la misma, y el otro brazo de la inmunoglobulina es específico para otro epítipo de SRA, o un fragmento de la misma.

Un formato de anticuerpo biespecífico de ejemplo que puede usarse en el contexto de la presente invención implica el uso de un primer dominio C_H3 de inmunoglobulina (Ig) y un segundo dominio C_H3 de Ig, en donde el primer y el segundo dominio C_H3 de Ig difieren entre sí en al menos un aminoácido, y en donde al menos una diferencia de aminoácido reduce la unión del anticuerpo biespecífico a la proteína A en comparación con un anticuerpo biespecífico que carece de la diferencia de aminoácido. En una realización, el primer dominio C_H3 de Ig está unido a la proteína A y el segundo dominio C_H3 de Ig contiene una mutación que reduce o anula la unión a la proteína A tal como una modificación en H95R (por numeración de exones IMGT; H435R por numeración EU). El segundo C_H3 puede comprender además una modificación en Y96F (por IMGT; Y436F por EU). Otras modificaciones adicionales que pueden encontrarse dentro del segundo C_H3 incluyen: D16E, L18M, N44S, K52N, V57M y V82I (por IMGT; D356E, L358M, N384S, K392N, V397M y V422I por EU) en el caso de anticuerpos IgG1; N44S, K52N, y V82I (IMGT; N384S, K392N y V422I por EU) en el caso de anticuerpos IgG2; y Q15R, N44S, K52N, V57M, R69K, E79Q y V82I (por IMGT; Q355R, N384S, K392N, V397M, R409K, E419Q y V422I por EU) en el caso de anticuerpos IgG4. Se contemplan variaciones en el formato de anticuerpo bi-específico descrito anteriormente.

Otros formatos biespecíficos ilustrativos que pueden usarse en el contexto de la presente invención incluyen, sin limitación, p. ej., formatos biespecíficos basados en scFv o de diacuerpo, fusiones IgG-scFv, dominio variable doble (DVD)-Ig, cuadroma, "botón en ojal", cadena ligera común (por ejemplo, cadena ligera común con "botón en ojal", etc.), CrossMab, CrossFab, (SEED)cuerpo, cremallera de leucina, Duocuerpo, IgG1/IgG2, Fab de acción doble (DAF)-IgG y formatos biespecíficos de Mab² (véase, por ejemplo, Klein *et al.* 2012, mAbs 4:6,1-11, y referencias citadas en el mismo, para una revisión de los formatos anteriores). También se pueden construir anticuerpos biespecíficos usando conjugación de péptido/ácido nucleico, p. ej., en los que se usan aminoácidos no naturales con reactividad química ortogonal para generar conjugados de anticuerpo-oligonucleótido específicos de sitio que después se autoensamblan en complejos multiméricos con composición, valencia y geometría definidas. (Véase, p. ej., Kazane *et al.*, J. Am. Chem. Soc. [Epub: 4 de diciembre de 2012]).

Administración terapéutica y formulaciones

La invención proporciona composiciones terapéuticas que comprenden los anticuerpos anti-SRA o fragmentos de unión a antígeno de los mismos de la presente invención. Las composiciones terapéuticas de acuerdo con la invención se administrarán con vehículos, excipientes y otros agentes adecuados que se incorporan en las formulaciones para proporcionar una mejor transferencia, administración, tolerancia, y similares. Puede encontrarse una multitud de formulaciones apropiadas en el formulario conocido para todos los químicos farmacéuticos: Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, PA. Estas formulaciones incluyen, por ejemplo, polvos, pastas, pomadas, gelatinas, ceras, aceites, lípidos, vesículas que contienen lípidos (catiónicos o aniónicos) (tales como LIPOFECTINTM), conjugados de ADN, pastas de absorción anhidras, emulsiones de aceite en agua y agua en

aceite, emulsiones de Carbowax (polietilenglicoles de diversos pesos moleculares), geles semisólidos y mezclas semisólidas que contienen Carbowax. Véase también Powell *et al.* "Compendium of excipients for parenteral formulations" PDA (1998) J Pharm Sci Technol 52:238-311.

5 La dosis de anticuerpo puede variar dependiendo de la edad y el tamaño de un sujeto a recibir la administración, enfermedad diana, afecciones, vía de administración, y similares. Cuando un anticuerpo de la presente invención se usa para tratar la enfermedad del sueño en un paciente adulto, o para prevenir la enfermedad del sueño, es ventajoso administrar el anticuerpo de la presente invención, normalmente en una única dosis de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal, más preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 60, 10 de aproximadamente 10 a aproximadamente 50, o de aproximadamente 20 a aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal. Dependiendo de la gravedad de la afección, pueden ajustarse la frecuencia y la duración del tratamiento. En determinadas realizaciones, el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo de la invención puede administrarse como una dosis inicial de al menos aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 800 mg, de aproximadamente 1 a aproximadamente 500 mg, de aproximadamente 5 a aproximadamente 300 mg, o de aproximadamente 10 a aproximadamente 200 mg, hasta aproximadamente 100 mg, o hasta aproximadamente 50 mg. 15 En determinadas realizaciones, la dosis inicial puede ir seguida de la administración de una segunda o una pluralidad de dosis posteriores del anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo en una cantidad que puede ser aproximadamente la misma o menor que la de la dosis inicial, en la que las dosis posteriores están separadas por al menos 1 día a 3 días; al menos una semana, al menos 2 semanas; al menos 3 semanas; al menos 4 semanas; al menos 5 semanas; al menos 6 semanas; al menos 7 semanas; al menos 8 semanas; al menos 9 semanas; al menos 10 semanas; al menos 12 semanas; o al menos 14 semanas.

Se conocen diversos sistemas de administración y pueden usarse para administrar la composición farmacéutica de la invención, p. ej., encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, células recombinantes capaces de expresar los virus mutantes, endocitosis mediada por receptor (véase, p. ej., Wu *et al.* (1987) J. Biol. Chem. 262:4429-4432). Los métodos de introducción incluyen, pero no se limitan a, la vía intradérmica, transdérmica, intramuscular, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intranasal, epidural y oral. La composición puede administrarse por cualquier vía conveniente, por ejemplo, por infusión o inyección en bolo, por absorción a través de revestimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.) y pueden administrarse junto con otros agentes biológicamente activos. La administración puede ser sistémica o local. La composición farmacéutica también puede administrarse en una vesícula, en particular un liposoma (véase, por ejemplo, Langer (1990) Science 249:1527-1533). 25

El uso de nanopartículas para administrar los anticuerpos de la presente invención también se contempla en el presente documento. Las nanopartículas conjugadas con anticuerpo pueden usarse tanto para aplicaciones terapéuticas como de diagnóstico. Las nanopartículas conjugadas con anticuerpo y los métodos de preparación y uso se describen en detalle por Arruebo, M., *et al.* 2009 ("Antibody-conjugated nanoparticles for biomedical applications" en J. Nanomat. Volumen 2009, Artículo ID 439389, 24 páginas), doi: 10.1155/2009/439389). Las nanopartículas se pueden desarrollar y conjugar con anticuerpos contenidos en composiciones farmacéuticas dirigidas contra los parásitos. También se han descrito nanopartículas para la administración de fármacos en, por ejemplo, los documentos EP 8257740 o EP 8246995. 35 40

En ciertas situaciones, la composición farmacéutica puede administrarse en un sistema de liberación controlada. En una realización, se puede usar una bomba. En otra realización, pueden usarse materiales poliméricos. En otra realización más, puede ubicarse un sistema de liberación controlada en las proximidades de la diana de la composición, siendo necesaria, por lo tanto, solo una fracción de la dosis sistémica. 45

Las preparaciones inyectables pueden incluir formas farmacéuticas para inyecciones intravenosas, subcutáneas, intracutáneas, intracraneales, intraperitoneales e intramusculares, infusiones por goteo, etc. Estas preparaciones inyectables pueden prepararse por métodos conocidos públicamente. Por ejemplo, las preparaciones inyectables pueden prepararse, p. ej., disolviendo, suspendiendo o emulsionando el anticuerpo o su sal descrita anteriormente en un medio acuoso estéril o un medio oleoso utilizado convencionalmente para inyecciones. Como medio acuoso para inyecciones, existen, por ejemplo, solución salina fisiológica, una solución isotónica que contiene glucosa y otros coadyuvantes, etc., que pueden usarse en combinación con un agente solubilizante apropiado tal como un alcohol (por ejemplo, etanol), un polialcohol (por ejemplo, propilenglicol, polietilenglicol), un tensioactivo no iónico [por ejemplo, polisorbato 80, HCO-50 (aducto de polioxietileno (50 mol) de aceite de ricino hidrogenado)], etc. Como medio oleoso, se emplean, p. ej., aceite de sésamo, aceite de soja, etc., que pueden usarse en combinación con un agente solubilizante tal como benzoato de bencilo, alcohol bencílico, etc. La inyección preparada de este modo se carga preferentemente en una ampolla apropiada. 50 55 60

Una composición farmacéutica de la presente invención puede administrarse por vía subcutánea o por vía intravenosa con una aguja y una jeringa convencionales. Adicionalmente, con respecto a la administración subcutánea, un dispositivo inyector de pluma tiene fácilmente aplicaciones en la administración de una composición farmacéutica de la presente invención. Tal dispositivo inyector de pluma puede ser reutilizable o desechable. Un dispositivo inyector de pluma reutilizable usa generalmente un cartucho reemplazable que contiene una composición farmacéutica. Una vez que se ha administrado toda la composición farmacéutica dentro del cartucho y que el cartucho está vacío, el 65

cartucho vacío puede desecharse fácilmente y remplazarse con un nuevo cartucho que contiene la composición farmacéutica. El dispositivo inyector de pluma puede entonces reutilizarse. En un dispositivo inyector de pluma desechable, no hay cartucho reemplazable. Más bien, el dispositivo inyector de pluma desechable viene precargado con la composición farmacéutica mantenida en un depósito dentro del dispositivo. Una vez que el depósito se vacía de la composición farmacéutica, el dispositivo completo se desecha.

Numerosos dispositivos de administración de pluma y autoinyector reutilizables tienen aplicaciones en la administración subcutánea de una composición farmacéutica de la presente invención. Los ejemplos incluyen, aunque ciertamente sin limitación, AUTOPEN™ (Owen Mumford, Inc., Woodstock, RU), pluma DISETRONIC™ (Disetronic Medical Systems, Bergdorf, Suiza), pluma HUMALOG MIX75/25™, pluma HUMALOG™, pluma HUMALIN 70/30™ (Eli Lilly y Co., Indianápolis, IN), NOVOPEN™ I, II y III (Novo Nordisk, Copenhague, Dinamarca), NOVOPEN JUNIOR™ (Novo Nordisk, Copenhague, Dinamarca), pluma BD™ (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), OPTIPEN™, OPTIPEN PRO™, OPTIPEN STARLET™ y OPTICLIK™ (Sanofi-Aventis, Frankfurt, Alemania), por nombrar solo algunos. Los ejemplos de dispositivos de administración de pluma desechables que tienen aplicaciones en la administración subcutánea de una composición farmacéutica de la presente invención incluyen, aunque ciertamente sin limitación, la pluma SOLOSTAR™ (Sanofi-Aventis), la FLEXPEN™ (Novo Nordisk) y la KWIKPEN™ (Eli Lilly), el autoinyector SURECLICK™ (Amgen, Thousand Oaks, CA), el PENLET™ (Haselmeier, Stuttgart, Alemania), el EPIPEN (Dey, L.P.) y la pluma HUMIRA™ (Abbott Labs, Abbott Park, IL), por nombrar solo algunos.

Ventajosamente, las composiciones farmacéuticas para su uso oral o parenteral descritas anteriormente se preparan en formas farmacéuticas en una dosis unitaria adecuada para ajustarse a una dosis de los principios activos. Dichas formas farmacéuticas en una dosis unitaria incluyen, por ejemplo, comprimidos, píldoras, cápsulas, inyecciones (ampollas), supositorios, etc. La cantidad del anticuerpo contenida generalmente es de aproximadamente 5 a aproximadamente 500 mg por forma farmacéutica en una dosis unitaria; especialmente en forma de inyección, se prefiere que el anticuerpo esté contenido en aproximadamente 5 a aproximadamente 100 mg y en aproximadamente 10 a aproximadamente 250 mg para las otras formas farmacéuticas.

Usos terapéuticos de los anticuerpos

En algunos aspectos de la divulgación, los anticuerpos descritos en el presente documento son útiles para tratar sujetos que padecen la enfermedad del sueño africana. Los anticuerpos pueden usarse para tratar los síntomas de la enfermedad del sueño en etapa temprana o tardía. Los síntomas comunes de la etapa temprana de la enfermedad del sueño incluyen, pero no se limitan a, fiebre, dolores de cabeza, dolor articular, picor, inflamación grave de los ganglios linfáticos, anemia, pérdida de peso, fatiga, cuadros cardíacos como miocarditis, pericarditis e insuficiencia cardíaca congestiva, y disfunción endocrina o renal.

Los anticuerpos de la invención pueden usarse para tratar a pacientes con enfermedad del sueño por sus síntomas y características neurológicas que se observan en una etapa posterior de la infección. En algunas realizaciones, los anticuerpos de la presente invención pueden administrarse a pacientes que padecen la última etapa de la enfermedad del sueño con síntomas tales como confusión, coordinación reducida e interrupción del ciclo del sueño con episodios de fatiga interrumpido por períodos maníacos que conducen al sueño diurno e insomnio nocturno, y un rápido deterioro mental que conduce al coma y la muerte. Se pueden administrar uno o más anticuerpos de la presente invención para aliviar o prevenir o disminuir la gravedad de uno o más de los síntomas o afecciones anteriores. En una realización, los anticuerpos de la presente invención pueden usarse para facilitar la lisis de los tripanocitos infecciosos y así prevenir la parasitemia en un sujeto.

También se contempla en el presente documento utilizar uno o más anticuerpos de la presente invención de forma profiláctica en pacientes con riesgo de desarrollar la enfermedad del sueño. Por ejemplo, los anticuerpos pueden administrarse a los visitantes de los parques de safaris en África o a los nativos que corren el riesgo de ser picados por la mosca tsetsé en áreas endémicas. En una realización, los anticuerpos pueden administrarse a un sujeto que es picado por moscas tsetsé para prevenir la infección por el parásito tripanosomal.

En una realización adicional de la invención, los presentes anticuerpos se utilizan para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de pacientes que padecen la enfermedad del sueño. En otra realización, los presentes anticuerpos se utilizan como terapia complementaria con cualquier otro agente útil para tratar la enfermedad del sueño o cualquier otra terapia conocida por los expertos en la materia.

Terapias de combinación

Las terapias de combinación pueden incluir un anticuerpo anti-SRA de la invención y cualquier agente terapéutico adicional que pueda combinarse ventajosamente con un anticuerpo de la invención, o con un fragmento biológicamente activo de un anticuerpo de la invención.

Los anticuerpos de la presente invención pueden combinarse sinérgicamente con uno o más fármacos anti-tripanosomales usados para tratar la enfermedad del sueño. Ejemplos de fármacos anti-tripanosomales son melarsoprol, suramina, eflornitina y nifurtimox. En algunas realizaciones, se pueden usar uno o más anticuerpos de la

presente invención en combinación con un AINE, otro anticuerpo contra SRA, un anticuerpo contra otra proteína tripanosomal tal como VSG, un agente terapéutico recombinante, un suplemento dietético o cualquier cuidado paliativo para tratar la enfermedad del sueño. En una realización, los anticuerpos de la presente invención pueden combinarse con un terapéutico recombinante tal como una forma recombinante de la proteína apoL1 (véase, por ejemplo, Baral et al 2006, Nature Med. 12: 580-584; o el documento US 7585511).

El componente o componentes terapéuticamente activos adicionales pueden administrarse antes de, simultáneamente con o después de la administración de un anticuerpo anti-SRA de la presente invención. Para los fines de la presente divulgación, dichos regímenes de administración se consideran la administración de un anticuerpo anti-SRA "en combinación con" un segundo componente terapéuticamente activo adicional.

Usos de diagnóstico de los anticuerpos

Los anticuerpos anti-SRA de la presente invención también pueden usarse para detectar y/o medir SRA en una muestra, p. ej., con fines de diagnóstico. Algunos aspectos contemplan el uso de uno o más anticuerpos de la presente divulgación en ensayos para detectar la enfermedad del sueño. Por ejemplo, los anticuerpos se pueden usar para detectar la enfermedad del sueño o la infección por *T. brucei rhodesiense* en un sujeto mordido por moscas tsetsé. Los ensayos diagnósticos de ejemplo para la SRA pueden comprender, p. ej., poner en contacto una muestra, obtenida de un paciente, con un anticuerpo anti-SRA de la invención, en donde el anticuerpo anti-SRA está marcado con un marcador detectable o molécula indicadora o se usa como un ligando de captura para aislar selectivamente la SRA de las muestras del paciente. Como alternativa, un anticuerpo anti-SRA sin marcar puede usarse en aplicaciones de diagnóstico en combinación con un anticuerpo secundario que está marcado de manera detectable. El marcador detectable o molécula indicadora puede ser un radioisótopo, tal como ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S , o ^{125}I ; un resto fluorescente o quimioluminiscente tal como isotiocianato de fluoresceína o rodamina; o una enzima tal como una fosfatasa alcalina, β -galactosidasa, peroxidasa de rábano picante o luciferasa. Los ensayos de ejemplo específicos que pueden usarse para detectar o medir SRA en una muestra incluyen el ensayo de inmunosorción enzimática (ELISA), radioinmunoensayo (RIA) y clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS).

Las muestras que pueden usarse en ensayos de diagnóstico de SRA de acuerdo con la presente divulgación incluyen cualquier muestra de tejido o fluido obtenible de un paciente, que contiene cantidades detectables de proteína SRA, o fragmentos de la misma, en condiciones normales o patológicas. En general, se medirán los niveles de SRA en una muestra particular obtenida de un paciente sano (por ejemplo, un paciente no afectado por la enfermedad del sueño) para establecer un nivel basal, o estándar, de SRA. Este nivel basal de SRA después puede compararse con los niveles de SRA medidos en muestras obtenidas de individuos de los que se sospecha que tienen una afección relacionada con la enfermedad del sueño, o síntomas asociados con dicha afección.

Los anticuerpos específicos de SRA pueden no contener marcadores o fracciones adicionales, o pueden contener un marcador o fracción N-terminal o C-terminal. En un aspecto, el marcador o fracción es biotina. En un ensayo de unión, la ubicación de un marcador (si lo hay) puede determinar la orientación del péptido con respecto a la superficie sobre la que se une el péptido. Por ejemplo,

si una superficie está recubierta con avidina, un péptido que contiene una biotina N-terminal se orientará de manera que la porción C-terminal del péptido estará distal a la superficie.

Los aspectos de la divulgación se refieren al uso de los anticuerpos divulgados como marcadores para predecir el pronóstico de la enfermedad del sueño en pacientes. Los anticuerpos de la presente invención pueden usarse en ensayos de diagnóstico para evaluar el pronóstico de la enfermedad del sueño en un paciente y predecir la supervivencia.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se presentan para proporcionar a los expertos en la materia una divulgación y descripción completa de cómo preparar y usar los métodos y las composiciones descritos en la presente invención, y no se pretende que limiten el alcance de lo que los inventores consideran su invención. Se han realizado esfuerzos para garantizar la precisión con respecto a los números utilizados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero deben tenerse en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es peso molecular promedio, la temperatura está en grados centígrados y la presión es atmosférica o cercana a la atmosférica.

Ejemplo 1. Generación de anticuerpos humanos contra SRA

Puede usarse un inmunógeno que comprenda cualquiera de los siguientes para generar anticuerpos contra SRA. En determinados aspectos, los anticuerpos de la divulgación se obtienen de ratones inmunizados con una SRA nativa, de longitud completa (véase el número de registro GenBank CAA85518.2) (SEQ ID NO: 289), o con un péptido SRA recombinante (SEQ ID NO: 290). Como alternativa, la SRA o un fragmento de la misma puede producirse usando técnicas bioquímicas estándar y modificarse (SEQ ID NOS: 291-296) y usarse como inmunógeno.

En determinados aspectos, el inmunógeno puede ser un péptido del extremo N terminal o C terminal de SRA. En determinados aspectos, el inmunógeno es un fragmento de SRA que varía desde aproximadamente los restos de aminoácidos 29-274 de la SEQ ID NO: 289.

5 En algunos aspectos, el inmunógeno puede ser un péptido SRA recombinante expresado en *E. coli* o en cualquier otra célula eucariota o de mamífero como las células de ovario de hámster chino (CHO).

10 En determinados aspectos, los anticuerpos que se unen específicamente a SRA se pueden preparar usando fragmentos de las regiones antes mencionadas, o péptidos que se extienden más allá de las regiones designadas en aproximadamente 5 a aproximadamente 20 restos de aminoácidos de cualquiera, o ambos, el extremo N o C terminal de las regiones descritas en el presente documento. En determinados aspectos, se puede usar cualquier combinación de las regiones mencionadas anteriormente o fragmentos de las mismas en la preparación de anticuerpos específicos de SRA. En determinados aspectos, se puede usar uno cualquiera o más de los dominios de SRA indicados anteriormente, o fragmentos de los mismos para preparar anticuerpos monoespecíficos, biespecíficos, o multiespecíficos (véase el Ejemplo 10 siguiente para más detalles).

20 Las proteínas de longitud completa, o fragmentos de las mismas, que se usaron como inmunógenos, tal como se ha indicado anteriormente, se administraron directamente, con un adyuvante para estimular la repuesta inmunitaria, a un ratón VELOCIMMUNE® que comprende ADN que codifica las regiones variables de cadena pesada y cadena ligera kappa de inmunoglobulina humana. La respuesta inmunitaria de anticuerpos se controló mediante un inmunoensayo específico de SRA. Cuando se consiguió una respuesta inmunitaria deseada, se recogieron los esplenocitos y se fusionaron con células de mieloma de ratón para conservar su viabilidad y formar estirpes celulares de hibridoma. Las líneas celulares de hibridoma se cribaron y seleccionaron para identificar líneas celulares que producían anticuerpos específicos para SRA. Utilizando esta técnica y los diversos inmunógenos descritos anteriormente, se obtuvieron varios anti-SRA, así como anticuerpos con reactividad cruzada, quiméricos (es decir, anticuerpos que poseen dominios variables humanos y dominios constantes de ratón); los anticuerpos de ejemplo generados de esta manera se designaron como H2aM10200N, H2aM10204N, H2bM10093N, H2aM10285N, H2aM10201N, H2aM10095N, H2aM10207N, H2aM10288N, H2aM10293N, H2aM10094N, H2aM10289N, H2aM10202N, H2aM10208N, H2bM10205N, H2bM10203N, H2bM10206N, H2aM10291N, H2aM10297N, H2aM10295N, H2aM10092N, H2aM10290N, H2aM10292N, H1M10096N, H2bM10097N, H2aM10294N y H2aM10296N.

35 También se aislaron anticuerpos anti-SRA directamente de linfocitos B positivos para antígeno sin fusión a células de mieloma, tal como se describe en el documento U.S. 2007/0280945A1. Usando este método, se obtuvieron varios anticuerpos anti-SRA totalmente humanos (es decir, anticuerpos que poseen dominios variables humanos y dominios constantes humanos); los anticuerpos de ejemplo generados de esta manera se denominaron del siguiente modo: H1H10026P, H1H10027P, H1H10031P, H1H10040P, H1H10041P, H1H10045P, H1H10056P, H1H10058P, H1H10059P, H1H10061P, H1H10064P, H1H10067P y H1H10069P.

40 Determinadas propiedades biológicas de los anticuerpos de ejemplo generados de acuerdo con los métodos de este Ejemplo se describen en detalle en los Ejemplos que se exponen a continuación.

Ejemplo 2. Secuencias de aminoácidos de la región variable de la cadena pesada y ligera

45 La Tabla 1 muestra los identificadores de la secuencia de aminoácidos de las regiones variables de la cadena pesada y ligera y las CDR de los anticuerpos anti-SRA seleccionados de la divulgación. Los identificadores de secuencia de ácidos nucleicos correspondientes se exponen en la Tabla 2.

50 Los anticuerpos se denominan normalmente en el presente documento de acuerdo con la siguiente nomenclatura: prefijo Fc (por ejemplo, "H4H", "H1M", "H2M"), seguido por un identificador numérico (por ejemplo, "10064" como se muestra en la Tabla 1), seguido por un sufijo "P" o "N". Por lo tanto, de acuerdo con esta nomenclatura, un anticuerpo puede denominarse como, por ejemplo, H1H10064. Los prefijos H4H, H1M y H2M en las denominaciones de anticuerpo usadas en el presente documento indican la región Fc particular del anticuerpo. Por ejemplo, un anticuerpo "H2M" tiene una Fc de IgG2 de ratón, mientras que un anticuerpo "H4H" tiene una Fc de IgG4 humana. Como apreciará un experto en la materia, un anticuerpo H1M o H2M puede convertirse en un anticuerpo H4H, y viceversa, pero en cualquier caso, los dominios variables (incluyendo las CDR), los cuales se indican por los identificadores numéricos mostrados en la Tabla 1, seguirán siendo los mismos. Anticuerpos que tienen la misma designación numérica de anticuerpo, pero que se diferencian por un sufijo de letra de N, B o P se refieren a anticuerpos que tienen cadenas pesadas y ligeras con secuencias CDR idénticas, pero con variaciones de secuencia en las regiones que están fuera de las secuencias CDR (es decir, en las regiones marco). Por lo tanto, las variantes N, B y P de un anticuerpo particular tienen secuencias CDR idénticas dentro de sus regiones variables de la cadena pesada y ligera, pero difieren entre sí dentro de sus regiones marco.

Tabla 1

Denominación del anticuerpo	SEQ ID NOs:							
	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
H1H10026P	2	4	6	8	10	12	14	16
H1H10027P	18	20	22	24	26	28	30	32
H1H10031P	34	36	38	40	42	44	46	48
H1H10040P	50	52	54	56	58	60	62	64
H1H10041P	66	68	70	72	74	76	78	80
H1H10045P	82	84	86	88	90	92	94	96
H1H10056P	98	100	102	104	106	108	110	112
H1H10058P	114	116	118	120	122	124	126	128
H1H10059P	130	132	134	136	138	140	142	144
H1H10061P	146	148	150	152	154	156	158	160
H1H10064P	162	164	166	168	170	172	174	176
H1H10067P	178	180	182	184	186	188	190	192
H1H10069P	194	196	198	200	202	204	206	208
H2M10093N	210	212	214	216	218	220	222	224
H2M10200N	226	228	230	232	234	236	238	240
H2M10201N	242	244	246	248	250	252	254	256
H2M10204N	258	260	262	264	266	268	270	272
H2M10285N	274	276	278	280	282	284	286	288

Tabla 2

Denominación del anticuerpo	SEQ ID NOs:							
	HCVR	HCDR1	HCDR2	HCDR3	LCVR	LCDR1	LCDR2	LCDR3
H1H10026P	1	3	5	7	9	11	13	15
H1H10027P	17	19	21	23	25	27	29	31
H1H10031P	33	35	37	39	41	43	45	47
H1H10040P	49	51	53	55	57	59	61	63
H1H10041P	65	67	69	71	73	75	77	79
H1H10045P	81	83	85	87	89	91	93	95
H1H10056P	97	99	101	103	105	107	109	111
H1H10058P	113	115	117	119	121	123	125	127
H1H10059P	129	131	133	135	137	139	141	143
H1H10061P	145	147	149	151	153	155	157	159
H1H10064P	161	163	165	167	169	171	173	175
H1H10067P	177	179	181	183	185	187	189	191
H1H10069P	193	195	197	199	201	203	205	207
H2M10093N	209	211	213	215	217	219	221	223
H2M10200N	225	227	229	231	233	235	237	239
H2M10201N	241	243	245	247	249	251	253	255
H2M10204N	257	259	261	263	265	267	269	271
H2M10285N	273	275	277	279	281	282	285	287

5

Ejemplo 3. Análisis de utilización de genes variables

Para analizar la estructura de los anticuerpos producidos, los ácidos nucleicos que codifican las regiones variables del anticuerpo se clonaron y secuenciaron. A partir de la secuencia de ácido nucleico y la secuencia de aminoácidos predicha de los anticuerpos, se identificó el uso genes para cada región variable de cadena pesada (HCVR) y región variable de cadena ligera (LCVR). La Tabla 3 muestra el uso de genes para anticuerpos seleccionados de acuerdo con la divulgación.

10

Tabla 3

Anticuerpo	Identificador del anticuerpo	HCVR			LCVR	
		HCVR/LCVR	V _H	D _H	J _H	V _K
H1H10026P	2/10	3-30	D1-7	4	3-20	4
H1H10027P	18/26	3-9	D3-10	3	1-5	4
H1H10031P	34/42	3-20	D3-16	6	1-17	1
H1H10040P	50/58	3-33	D5-18	4	1-12	4
H1H10041P	66/74	1-69	D3-16	4	1-6	2
H1H10045P	82/90	3-33	D5-18	4	1-12	3
H1H10056P	98/106	3-30	D1-7	4	3-20	1
H1H10058P	114/122	3-7	D3-10	5	4-1	1
H1H10059P	130/138	1-2	D1-1	4	2-24	1
H1H10061P	146/154	3-30	D3-10	6	4-1	4
H1H10064P	162/170	1-69	Ninguno identificado	3	1-17	2
H1H10067P	178/186	4-31	D7-27	6	1-5	2
H1H10069P	194/202	4-59	Ninguno identificado	4	1-5	4
H2M10093N	210/218	3-21	D1-1	4	1-12	3
H2M10200N	226/234	1-69	D5-12	4	1-6	1
H2M10201N	242/250	3-30	D1-7	4	3-20	4
H2M10204N	258/266	1-69	D5-12	4	1-6	1
H2M10285N	274/282	1-69	D5-12	4	1-6	1

Ejemplo 4. Cartografía del epítipo H/DX de SRA frente al péptido apoL1

- 5 La cartografía del epítipo H/DX de SRA frente al péptido apoL1 se llevó a cabo esencialmente según el protocolo mostrado en la Figura 1. Antes del experimento de intercambio H/D, los péptidos SRA (SEQ ID NO: 290) y apoL1 (SEQ ID NO: 297) se intercambiaron de tampón a solución de citrato (ácido cítrico 0,02 M/NaOH, pH 5,0, NaCl 0,15 M) con una concentración de 4,0 mg/ml y 1,5 mg/ml respectivamente. El intercambio H/D se inició mezclando 1 ml de SRA sola o 1 ml de complejo SRA-apoL1 (relación molar: 1:3) con 9 ml de tampón citrato pH 5,0 preparado en D₂O.
- 10 Los períodos de deuteración fueron 1 min, 5 min, y 10 min. El control o deuteración de 0 min fue SRA o complejo SRA-apoL1 diluido en citrato pH 5,0 preparado en H₂O. Después, la reacción H/D se detuvo añadiendo 190 ml de tampón citrato enfriado con hielo (0,05 M, pH 2,4). Después de la digestión con pepsina inmovilizada (N.º de cat 20343) durante 4 min a 4 °C, los péptidos resultantes se desalaron utilizando puntas de pipeta cromatográficas ZipTip C18 y se analizaron inmediatamente mediante UltrafleXtreme Espectrometría de masas mediante desorción-ionización por láser, asistida por una matriz y analizador por tiempos de vuelo (MALDI-TOF)-TOF. Los valores centroides o la relación de masa a carga promedio (m/z) de todos los péptidos detectados se calcularon y compararon con el control para determinar la deuteración para los diferentes períodos de incubación.
- 15

- 20 La Tabla 4 es un resumen de la diferencia de deuteración entre SRA sola y SRA formando un complejo con apoL1 para todos los péptidos detectados en el experimento de intercambio H/D. Para 1 minuto de deuteración, tres péptidos que cubren los restos 174-194 de SRA (SEQ ID NO: 290) se deuteraron de manera menos prominente en presencia de apoL1 mientras que todos los demás péptidos tenían deuteración similar. Para 5 min y 10 min de deuteración, la región también se deuteró de manera constante menos en comparación con SRA sola. Por consiguiente, este segmento se define mediante el método de intercambio H/D como una probable región de unión/epítipo de SRA para apoL1.
- 25

Tabla 4

Restos	MH+	1 min deuteración			5 min deuteración			10 min deuteración		
		SRA	SRA + apoL1	Δ	SRA	SRA + apoL1	Δ	SRA	SRA + apoL1	Δ
		m _t -m ₀	m _t -m ₀		m _t -m ₀	m _t -m ₀		m _t -m ₀	m _t -m ₀	
28-44	1800,00	-0,02	0,11	-0,13	0,22	0,34	-0,12	0,32	0,32	0,00
28-47	2158,16	0,16	0,19	-0,03	0,11	0,19	-0,08	0,32	0,19	0,13
27-49	2485,38	0,19	0,17	0,02	0,47	0,17	0,30	0,69	0,23	0,46
28-49	2372,29	0,12	0,22	-0,10	0,42	0,23	0,19	0,66	0,23	0,43
34-49	1718,92	0,18	0,25	-0,07	0,37	0,15	0,22	0,55	0,21	0,34
132-144	1502,87	0,97	0,68	0,29	2,27	1,43	0,84	3,10	2,04	1,06
133-144	1403,83	0,14	0,21	-0,07	0,98	0,38	0,60	1,98	1,00	0,98
134-144	1332,77	0,57	0,35	0,22	1,49	0,83	0,66	2,01	1,11	0,89
134-145	1461,81	0,35	0,44	-0,09	1,47	0,74	0,73	2,06	1,41	0,64

(continuación)

Restos	MH+	1 min deuteración			5 min deuteración			10 min deuteración		
		SRA	SRA + apoL1	Δ	SRA	SRA + apoL1	Δ	SRA	SRA + apoL1	Δ
158-173	1863,06	1,36	1,32	0,04	1,64	1,31	0,34	2,50	1,76	0,74
159-173	1734,01	1,3	1,21	0,09	1,76	1,21	0,54	2,20	1,20	1,00
159-174	1847,11	1,24	1,29	-0,05	1,63	1,22	0,41	2,05	1,58	0,47
174-192	1981,13	3,32	2,71	0,61	5,27	4,11	1,16	5,84	4,50	1,34
174-194	2181,24	3,45	2,70	0,75	5,46	4,17	1,28	5,88	4,69	1,19
175-192	1868,05	3,29	2,54	0,75	4,96	3,88	1,09	5,38	4,17	1,21
224-246	2614,57	11,30	11,57	-0,27	11,47	11,61	-0,14	11,43	11,50	-0,07
234-246	1558,98	5,70	5,85	-0,15	5,90	5,95	-0,04	5,74	6,00	-0,26
No ID	2175,27	0,28	0,22	0,06	1,07	0,44	0,63	1,55	0,81	0,74

Es de destacar que la deuteración para muchas otras regiones diferentes también se redujo notablemente después de 5 min o 10 min de reacción en presencia de apoL1. Este efecto podría deberse al cambio conformacional o al efecto alostérico al unirse a apoL1.

5

Ejemplo 5. Unión del anticuerpo a SRA determinada mediante resonancia de plasmón superficial

Las constantes de velocidad de unión asociativa y disociativa (k_a y k_d , respectivamente) y las constantes de disociación en el equilibrio calculadas y las semividas disociativas (K_D y $t_{1/2}$, respectivamente) para la unión del antígeno a los anticuerpos SRA purificados se determinaron usando un ensayo de biosensor de resonancia de plasmón superficial en tiempo real (Biacore T200) a 25 °C.

10

Se determinaron los valores de las constantes de disociación en el equilibrio (K_D) para la unión de SRA a anticuerpos monoclonales anti-SRA purificados seleccionados usando un ensayo de biosensor de resonancia de plasmón superficial en tiempo real en un instrumento Biacore T200. La superficie del chip sensor Biacore CM4 se derivatizó con anticuerpo policlonal anti-ratón de conejo (N.º de catálogo GE BR-1008-38) o con anticuerpo policlonal anti-Fc humano de cabra (Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc N.º de catálogo 109-005-098); para capturar alrededor de 100-350 RU de anticuerpos monoclonales anti-SRA que se expresaron con un Fc de ratón (AbPID prefijo H1M, H2aM) o con Fc de IgG1 humana (AbPID prefijo H1H) respectivamente. La cinética de la unión de SRA al anticuerpo monoclonal capturado se realizó a 25 °C en dos tampones de migración diferentes - tampón cítrico/fosfato de pH 7,4 (Na2HPO4 9,1 mM, ácido cítrico monohidratado 0,1 mM, KCl 2,5 mM, NaCl 137 mM, tensoactivo P20 al 0,05 % v/v) y tampón cítrico/fosfato pH 4,5 (Na2HPO4 4,7 mM, ácido cítrico monohidratado 5,3 mM, KCl 1,3 mM, NaCl 137 mM, tensoactivo P20 al 0,05 % v/v). Se prepararon diferentes concentraciones de muestras de SRA (SEQ ID NO: 290) en tampón de pH 7,4 y se inyectaron sobre la superficie capturada del anticuerpo monoclonal anti-SRA a un caudal de 50 ml/min. La unión de SRA a los anticuerpos monoclonales capturados se controló durante 4 min mientras que la disociación de SRA unida al mAb se controló durante 7 min. Se adoptaron dos formatos de ensayo diferentes para caracterizar la cinética de la unión de SRA: (i) cinética regular y (ii) caza a pH 4,5. Se realizaron experimentos cinéticos regulares usando tampón de pH 7,4 como tampón de migración y tanto la asociación como la disociación se realizaron a pH 7,4. Para el formato de caza, la asociación y disociación se realizaron en tampón de pH 7,4 y tampón de pH 4,5 respectivamente.

15

20

25

30

Las constantes de velocidad de asociación (k_a) y disociación (k_d) cinéticas se determinaron procesando y ajustando los datos a un modelo de unión 1:1 usando el programa informático de ajuste de la curva Scrubber 2.0c. Solo se calculó la tasa de disociación (k_d) para el experimento de caza a pH 4,5. Las constantes de disociación de la unión en el equilibrio (K_D) y las semividas disociativas ($t_{1/2}$) se calcularon a partir de las constantes de velocidad cinéticas como:

35

$$K_D (M) = \frac{k_a}{k_d}, \text{ y } t_{1/2} (\text{min}) = \frac{\ln(2)}{60/k_d}$$

Los parámetros de la cinética de unión para diferentes anticuerpos monoclonales anti-SRA que se unen a diferentes reactivos SRA a 25 °C se muestran en la Tabla 5.

40

Tabla 5

mAb	Asociación y Disociación a pH 7,4				Asociación a pH 7,4 Disociación a pH 4,5		relación $t_{1/2}$ pH 7,4/pH 4,5
	k_a (1/Ms)	k_d (1/Ms)	K_D (M)	$t_{1/2}$ (min)	k_d (1/Ms)	$t_{1/2}$ (min)	
H2aM10200N	8,44E+05	8,4E-05	9,96E-11	137	6,45E-03	2	77
H2aM10204N	5,56E+05	≤ 5,00E-05	≤ 8,99E-11	≥ 231	4,73E-03	2	≥ 95
H2aM10093N	5,21 E+05	4,94E-05	9,48E-10	23	9,98E-03	1,2	20
H2aM10285N	1,03E+06	1,42E-05	1,38E-10	82	1,75E-02	0,7	124

(continuación)

mAb	Asociación y Disociación a pH 7,4				Asociación a pH 7,4 Disociación a pH 4,5		relación t _{1/2} pH 7,4/pH 4,5
	ka (1/Ms)	kd (1/Ms)	KD (M)	t _{1/2} (min)	kd (1/Ms)	t _{1/2} (min)	
H2aM10201N	6,42E+05	1,57E-05	2,45E-10	74	1,72E-02	0,7	109
H1H10064P	1,60E+06	8,70E-05	5,46E-10	13	7,86E-03	1,5	9
H1H10056P	3,72E+05	≤ 5,00e-05	≤ 1,34E-10	≥ 231	1,57E-03	7	≥ 31
H1H10059P	1,57E+06	≤ 5,00e-05	≤ 3,18E-11	≥ 231	3,15E-04	37	≥ 6
H1H10061P	1,62E+06	≤ 5,00e-05	≤ 3,08E-11	≥ 231	1,06E-04	109	≥ 2
H1H10041P	1,80E+06	≤ 5,00e-05	≤ 2,77E-11	≥ 231	7,00E-05	165	≥ 1
H2aM10095N	7,85E+05	≤ 5,00e-05	≤ 6,37E-11	≥ 231	1,23E-04	94	≥ 2
H1H10045P	4,59E+05	≤ 5,00e-05	≤ 1,08E-10	≥ 231	≤ 5,00e-05	≥ 231	CI
H1H10031P	5,26E+05	≤ 5,00e-05	≤ 9,50E-11	≥ 231	5,81 E-05	199	≥ 1
H2aM10207N	1,72E+05	≤ 5,00e-05	≤ 2,90E-10	≥ 231	1,57E-03	7	≥ 31
H1H10026P	6,14E+05	≤ 5,00e-05	≤ 8,14E-11	≥ 231	1,10E-04	105	≥ 2
H2aM10288N	2,62E+05	7,44E-05	2,84E-10	155	1,89E-03	6	25
H1H10058P	6,36E+05	≤ 5,00e-05	≤ 7,86E-11	≥ 231	4,75E-05	243	≥ 1
H2aM10293N	1,82E+06	7,67E-05	4,22E-11	151	2,36E-02	0,5	307
H2aM10094N	5,42E+05	≤ 5,00e-05	≤ 9,21 E-11	≥ 231	1,13E-04	103	≥ 2
H2aM10289N	1,05E+06	≤ 5,00e-05	≤ 4,75E-11	≥ 231	1,64E-04	71	≥ 3
H2aM10202N	6,82E+05	≤ 5,44E-05	7,98E-11	212	1,71 E-02	0,7	315
H2aM10208N	1,13E+06	7,96E-05	7,04E-11	145	3,08E-03	4	39
H2bM10205N	7,27E+05	≤ 5,00e-05	≤ 6,87E-11	≥ 231	3,89E-05	297	≥ 1
H2bM10203N	7,40E+05	7,33E-05	9,90E-11	158	1,93E-04	60	3
H2bM10206N	9,09E+05	≤ 5,00e-05	≤ 5,50E-11	≥ 231	7,29E-05	159	≥ 1
H2aM10291N	9,21 E+05	≤ 5,00e-05	≤ 5,42E-11	≥ 231	6,10E-05	189	≥ 1
H1H10069P	6,36E+05	≤ 5,00e-05	≤ 7,85E-11	≥ 231	1,03E-04	112	≥ 2
H2aM10297N	7,56E+05	≤ 5,00e-05	≤ 6,61 E-11	≥ 231	3,11E-04	37	≥ 6
H1H10067P	8,97E+05	≤ 5,00e-05	≤ 5,57E-11	≥ 231	2,05E-04	56	≥ 4
H2aM10295N	5,97E+05	≤ 5,00e-05	≤ 8,38E-11	≥ 231	1,28E-04	90	≥ 3
H1H10027P	1,33E+06	≤ 5,00e-05	≤ 3,76E-11	≥ 231	1,38E-04	84	≥ 3

La mayoría de los anticuerpos anti-SRA presentaban valores K_D que varían desde 27 pM hasta 94 nM para la unión a SRA a pH 7,4. La mayoría de los anticuerpos se unían fuertemente a pH 4,5.

5 Ejemplo 6. Bloqueo de unión de SRA al péptido apoL1

El bloqueo de la unión de SRA al péptido Apo-L1 mediante anticuerpos monoclonales anti-SRA purificados seleccionados se determinó usando un ensayo de biosensor de resonancia de plasmón superficial real en un instrumento Biacore T200. La superficie del chip sensor Biacore CM4 se derivatizó con anticuerpo policlonal anti-ratón de conejo (N.º de catálogo GE BR-1008-38) o con anticuerpo policlonal anti-Fc humano de cabra (Jackson ImmunoResearch Laboratories, Inc N.º de catálogo 109-005-098); con el fin de, capturar alrededor de 100-350 RU de anticuerpos monoclonales anti-SRA que se expresaron con un Fc de ratón (AbPID prefijo H1M, H2aM) o con Fc de IgG1 humana (AbPID prefijo H1H) respectivamente. El experimento se realizó a 25 °C y se usó tampón cítrico-fosfato pH 4,5 (Na₂HPO₄ 4,7 mM, ácido cítrico 5,3 mM monohidratado, KCl 1,3 mM, NaCl 137 mM, tensioactivo P20 al 0,05 % v/v) como tampón de migración. Se mezcló 50 nM de proteína SRA (SEQ ID NO: 290) con 5 mM de biotina-péptido apoL1 (SEQ ID NO: 298) o con 5 mM de biotina-péptido apoL1 mutante (SEQ ID NO: 300). Todas las muestras se prepararon en tampón de migración. Se capturaron alrededor de 450-850 RU de anticuerpos monoclonales anti-SRA en la superficie del chip seguido de la inyección de la muestra de SRA en presencia y ausencia de péptido apoL1 durante 4 min a 20 ml/min. Se midió la cantidad de SRA unida al anticuerpo capturado en presencia y ausencia de péptido apoL1 y se calculó el porcentaje de bloqueo de unión del anticuerpo por apoL1. La Tabla 6 muestra los anticuerpos que bloqueaban la unión SRA-péptido apoL1 a pH 4,5.

Tabla 6

mAb capturado	Sustracción de la unión de fondo promedio en Fc1			% Bloqueo		
	Cantidad de mAb capturado (RU)	50 nM unión de SRA (RU)	50 nM unión de SRA+ 5 µM unión a péptido apoL1 (RU)	50 nM unión de SRA+ 5 µM unión a péptido apoL1 mutante (RU)	Péptido apoL1	Péptido apoL1 mutante
H2aM10200N	773	159	-2	150	100	5
H2aM10204N	793	140	3	128	98	9
H2bM10093N	786	138	4	122	97	12
H2aM10285N	691	120	8	111	94	8
H2aM10201N	631	109	42	108	61	0
H1H10064P	365	76	-11	67	100	11
H1H10056P	318	72	-4	67	100	7
H1H10059P	346	73	-9	65	100	11
H1H10061P	279	79	-5	75	100	5
H1H10041P	298	88	3	83	97	5
H2aM10095N	694	67	42	63	37	5
H1H10045P	343	82	52	77	36	6
H1H10031P	405	60	45	57	25	6
H2aM10207N	836	49	37	45	24	9
H1H10026P	364	104	84	106	19	-2
H2aM10288N	699	93	86	88	8	6
H1H10058P	270	59	57	56	4	5
H2aM10293N	532	93	91	90	2	3
H2aM10094N	787	210	206	205	2	2
H2aM10289N	819	209	205	205	2	2
H2aM10202N	693	77	76	76	2	2
H2aM10208N	743	176	188	176	-7	0
H2bM10205N	607	173	188	162	-9	7
H2bM10203N	557	159	177	156	-11	2
H2bM10206N	553	161	180	156	-12	3
H2aM10291N	601	186	210	188	-13	-1
H1H10069P	376	54	62	52	-13	5
H2aM10297N	534	148	170	148	-15	0
H1H10067P	332	85	98	82	-16	4
H2aM10295N	593	172	204	172	-19	0
H1H10027P	312	95	118	92	-24	4
H2aM10092N	515	21	8	16	Cl	Cl
H2aM10290N	563	2	1	3	Cl	Cl
H2aM10292N	516	14	10	11	Cl	Cl
H1M10096N	454	22	18	19	Cl	Cl
H2bM10097N	677	1	-2	0	Cl	Cl
H2aM10294N	657	6	-1	4	Cl	Cl
H2aM10296N	728	-4	-5	-5	Cl	Cl
H1H10040P	326	14	-4	11	Cl	Cl

La mayoría de los anticuerpos se unieron fuertemente a SRA; sin embargo 10 anticuerpos bloquearon la unión de apoL1 a SRA a pH 4,5.

5

Ejemplo 7. Ensayo de competición cruzada Octet 31X31

La competición cruzada entre anticuerpos monoclonales anti-SRA se realizó en el biosensor Octet QK384 (Fortebio Inc.). Todo el experimento se realizó a 25 °C con el caudal de 1000 rpm en el tampón Octet HBST (HEPES 0,01 M pH 7,4, NaCl 0,15 M, EDTA 3 mM, tensioactivo P20 al 0,05 % v/v, 0,1 mg/ml de BSA). Para evaluar si 2 anticuerpos eran capaces de competir entre sí para unirse a sus respectivos epitopos en SRA.mmh (SEQ ID NO: 291), primero se capturaron alrededor de ~0,7 nm de SRA.mmh en las puntas del sensor Octet recubierto con anticuerpo anti-Penta-His (N.º de catálogo 18-5079) sumergiendo las puntas durante 5 min en una solución de 20 mg/ml de SRA.mmh. Las puntas del sensor capturadas con SRA.mmh se sumergieron a continuación en pocillos que contenían 50 mg/ml de solución de anticuerpos monoclonales anti-SRA individuales (posteriormente denominados mAb-1) durante 5 min para saturar la superficie de SRA.mmh. A continuación, las puntas de los sensores se sumergieron finalmente en pocillos

10

15

que contenían 50 mg/ml de solución de diferentes anticuerpos monoclonales anti-SRA (posteriormente denominados mAb-2). Las puntas de los sensores se lavaron siempre en tampón Octet HBST entre cada paso del experimento. La respuesta de unión en tiempo real se controló durante el curso del experimento y la respuesta de unión al final de cada paso se registró como se muestra en la Figura 2. Se comparó la respuesta de la unión de mAb-2 a SRA.mmh antes de formar complejo con mAb-1 y se determinó el comportamiento competitivo/no competitivo de diferentes anticuerpos monoclonales anti-SRA. La Figura 3 muestra los resultados del ensayo de competición cruzada 31X31.

Ejemplo 8. Ensayo de tripanolisis *in vitro*

Los anticuerpos de la presente divulgación pueden probarse para determinar su capacidad para causar lisis del parásito tripanosoma en un ensayo *in vitro* conocido en la técnica. Como un ejemplo, se sembró *T. brucei rhodesiense* en placas de 24 pocillos a 2×10^6 /ml en medio HMI-9 complementado con suero humano al 10 % (que contiene ~ 1 μ g/ml de factor tripanolítico (TLF); $\sim 0,1$ μ g/ml de apoL1). Los mAb anti-SRA se añadirán a concentraciones finales de 10, 1, 0,1, 0,01 y 0,001 mg/ml. Después de 24 horas, se determinará la densidad celular del tripanosoma usando un contador celular automático. La inhibición del crecimiento o la lisis se evalúa después de la comparación con los controles.

Se espera que los anticuerpos anti-SRA inhiban el crecimiento o destruyan el parásito tripanosomal.

Ejemplo 9. Ensayo de protección en ratón *in vivo*

Se lleva a cabo un ensayo para la protección por los anticuerpos de la divulgación en ratones transgénicos que expresan de manera estable el TLF humano o componentes principales del TLF, viz. apoA1, apoL1 y Hpr (véase, por ejemplo, US20110030078). Los ratones se infectan con tripanocitos y se administran intraperitonealmente diferentes dosis de anticuerpos de la divulgación, como se describe en Thomson et al (2009) en PNAS 106: 19509-19514.

Se espera que los ratones infectados a los que se administran anticuerpos anti-SRA de la divulgación muestren una mayor supervivencia en comparación con los ratones no tratados.

Ejemplo 10. Generación de un anticuerpo biespecífico

Se generan varios anticuerpos biespecíficos para usar en la práctica de los métodos de la divulgación. Por ejemplo, los anticuerpos específicos de SRA se generan en un formato biespecífico (un "biespecífico") en el que las regiones variables que se unen a dominios distintos de SRA se unen para conferir especificidad de dominio doble dentro de una única molécula de unión. Los biespecíficos correctamente diseñados pueden mejorar la eficacia inhibidora general de SRA al aumentar tanto la especificidad como la avididad de unión. Las regiones variables con especificidad para dominios individuales, (p.ej., segmentos del dominio N-terminal), o que pueden unirse a diferentes regiones dentro de un dominio, se emparejan en un armazón estructural que permite que cada región se una simultáneamente a los epítopos separados, o a diferentes regiones dentro de un dominio. En un ejemplo de un biespecífico, las regiones variables de la cadena pesada (V_H) de un ligante con especificidad para un dominio se recombinan con regiones variables de la cadena ligera (V_L) a partir de una serie de ligantes con especificidad para un segundo dominio para identificar parejas V_L no afines que se pueden emparejar con una V_H original sin alterar la especificidad original para esa V_H . De esta manera, un único segmento de V_L (por ejemplo, V_{L1}) se puede combinar con dos dominios de V_H diferentes (por ejemplo, V_{H1} y V_{H2}) para generar un biespecífico comprendido por dos "brazos" de unión " (V_{H1} - V_{L1} y V_{H2} - V_{L1}). El uso de un único segmento V_L reduce la complejidad del sistema y de este modo simplifica y aumenta la eficacia de los procesos de clonación, expresión, y purificación usados para generar el biespecífico (Véase, por ejemplo, los documentos USSN13/022759 y US2010/0331527).

Como alternativa, los anticuerpos que se unen a más de un dominio y una segunda diana, tal como, pero no limitada a, por ejemplo, un segundo anticuerpo anti-SRA diferente, se pueden preparar en un formato biespecífico usando técnicas conocidas descritas en el presente documento, u otras técnicas conocidas por los expertos en la materia. Las regiones variables de anticuerpo que se unen a regiones distintas pueden unirse junto con regiones variables que se unen a sitios relevantes en, por ejemplo, el dominio de unión a apoL1 de SRA, para conferir especificidad de antígeno doble dentro de una única molécula de unión. Los biespecíficos adecuadamente diseñados de esta naturaleza tienen una doble función. Por ejemplo, en el caso de un anticuerpo biespecífico que se une a ambos dominios, se puede neutralizar mejor ambos dominios al mismo tiempo, sin la necesidad de administrar una composición que contenga dos anticuerpos separados. Las regiones variables con especificidad para el dominio de unión a apoL1 se combinan con una región variable con especificidad fuera del dominio de unión a apoL1 y se emparejan en un armazón estructural que permite que cada región variable se una a diferentes antígenos.

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

<120> Anticuerpos humanos contra la proteína asociada a la resistencia sérica de *Trypanosoma brucei rhodesiense*

ES 2 847 124 T3

<130> 1600-WO

<140> TBA

<141>

5

<150> 61/775.078

<151> 08/03/2013

<160> 301

10

<170> FastSEQ para Windows versión 4.0

<210> 1

<211> 357

15

<212> ADN

<213> Secuencia Artificial

<220>

<223> Sintético

20

<400> 1

```

caggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc gtggtgcagc ctgggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgaag cctctggatt caccttcagt atctatggca tgcactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcggtt atatcatatg atggaactaa tagatactat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agctgaggac acggctgtgt attactgtgc gaaagtcaat 300
atctggaact tcctctttga ctactggggc cagggaaacc tgggtcaccgt ctctca 357
    
```

25

<210> 2

<211> 119

<212> PRT

<213> Secuencia Artificial

30

<220>

<223> Sintético

<400> 2

```

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

35

115

<210> 3

<211> 24

<212> ADN

ES 2 847 124 T3

<213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Sintético
 5
 <400> 3
 ggattcacct tcagtatcta tggc 24
 <210> 4
 10 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 15 <223> Sintético
 <400> 4
 Gly Phe Thr Phe Ser Ile Tyr Gly
 1 5
 20 <210> 5
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 25 <220>
 <223> Sintético
 <400> 5
 30 atatcatatg atggaactaa taga 24
 <210> 6
 <211> 8
 <212> PRT
 35 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Sintético
 40 <400> 6
 Ile Ser Tyr Asp Gly Thr Asn Arg
 1 5
 <210> 7
 45 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial
 <220>
 50 <223> Sintético
 <400> 7
 gcgaaagtca atatctggaa cttcctctt gactac 36
 55 <210> 8
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

ES 2 847 124 T3

<220>
<223> Sintético

<400> 8

5

Ala Lys Val Asn Ile Trp Asn Phe Leu Phe Asp Tyr
1 5 10

<210> 9
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

10

<220>
<223> Sintético

15

<400> 9

gaaattgtgt tgacgcagtc tccaggcacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtc gagtgtagc ggcaactact tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtccatcca gcagggccac tggcatccca 180
gacaggttca gtggcagtggt gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtgta ttactgtcag cagtatggta cctcactcac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

20

<210> 10
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

25

<220>
<223> Sintético

<400> 10

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

30

<210> 11
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

35

<220>
<223> Sintético

40

<400> 11
cagagtgtta gcggaacta c

21

ES 2 847 124 T3

5 <210> 12
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético
 10 <400> 12

Gln Ser Val Ser Gly Asn Tyr
 1 5

15 <210> 13
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético
 <400> 13
 ggtccatcc

9

25 <210> 14
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético
 <400> 14

Gly Pro Ser
 1

35
 40 <210> 15
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético
 45 <400> 15
 cagcagtatg gtacctcact cact

24

50 <210> 16
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético
 55 <400> 16

ES 2 847 124 T3

Gln Gln Tyr Gly Thr Ser Leu Thr
 1 5

5 <210> 17
 <211> 369
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 17

```

gaagtgcagc tggaggagtc tgggggagcc ttggtacagc ctggcaggtc cctgacactc 60
tcctgtgcag ctctctggctt cacctttgat gattatacca tgcactgggt ccgacaaact 120
ccaggggaagg gcctggaatg ggtctcagggt attctttgga acagtgataa tttagtctat 180
gcggaactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agttgaggac acggccttat attattgtac aaaagagata 300
gactacctaa ccctcggggg aaatgctttt gatgtctggg gccaaaggac aatggtcacc 360
gtctcttca
    
```

15 <210> 18
 <211> 123
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 18

```

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Gln Pro Gly Arg
 1          5          10          15
Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr
          20          25          30
Thr Met His Trp Val Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
          35          40          45
Ser Gly Ile Leu Trp Asn Ser Asp Asn Leu Val Tyr Ala Asp Ser Val
          50          55          60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
          65          70          75          80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Val Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
          85          90          95
Thr Lys Glu Ile Asp Tyr Leu Thr Leu Gly Gly Asn Ala Phe Asp Val
          100          105          110
Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
          115          120
    
```

25 <210> 19
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 19

ggcttcacct ttgatgatta tacc

24

ES 2 847 124 T3

5 <210> 20
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

10 <400> 20

Gly Phe Thr Phe Asp Asp Tyr Thr
 1 5

15 <210> 21
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

20 <400> 21
 attccttgga acagtataa tta 24

25 <210> 22
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

30 <400> 22

Ile Leu Trp Asn Ser Asp Asn Leu
 1 5

35 <210> 23
 <211> 48
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

45 <400> 23
 acaaaagaga tagactacct aaccctcggg ggaaatgctt ttgatgct 48

50 <210> 24
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

55 <400> 24

ES 2 847 124 T3

Thr Lys Glu Ile Asp Tyr Leu Thr Leu Gly Gly Asn Ala Phe Asp Val
 1 5 10 15

5 <210> 25
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético
 <400> 25

```
gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagaatcacc 60
atcacttgcc gggccagtc gaataataat tactgggtgg cctgggatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgtctagtt tagcaggtgg ggtcccatcc 180
aggttcagcg gcagtgggtc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag cctgcagcct 240
gatgatattg caacttatta ctgccaaaag tataatactt attcgctcaa tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321
```

15 <210> 26
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético
 <400> 26

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

25 <210> 27
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético
 <400> 27

cagaatatta attactgg 18

35 <210> 28
 <211> 6
 <212> PRT

ES 2 847 124 T3

	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
5	<223> Sintético		
	<400> 28		
		Gln Asn Ile Asn Tyr Trp	
		1	5
10	<210> 29		
	<211> 9		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
15	<220>		
	<223> Sintético		
	<400> 29		
20	aaggcgtct		9
	<210> 30		
	<211> 3		
	<212> PRT		
	<213> Secuencia Artificial		
25	<220>		
	<223> Sintético		
	<400> 30		
30			
		Lys Ala Ser	
		1	
	<210> 31		
35	<211> 27		
	<212> ADN		
	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
40	<223> Sintético		
	<400> 31		
	caaaagtata atactattc gctcaat		27
	<210> 32		
45	<211> 9		
	<212> PRT		
	<213> Secuencia Artificial		
	<220>		
50	<223> Sintético		
	<400> 32		

ES 2 847 124 T3

Gln Lys Tyr Asn Thr Tyr Ser Leu Asn
 1 5

5 <210> 33
 <211> 351
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 33

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaaat gtggtacggc ccggggggctc cctgagactc 60

tctgttcag gctctggatt cgcgtttgaa aattatggaa tgagttgggt cgcccaaggt 120
 ccaggaaagg ggctggaatg ggtctctaataa attaatggaa atggtggtag tttaaattat 180
 gtggactctg tgaagggccg cttcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agccgaggac acggccttgt attattgtgc gagagtaatc 300
 gtttacggta tggacgtctg gggccaaggg accacgggtca cegtctcctc a 351

15 <210> 34
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 34

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

25 <210> 35
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

ES 2 847 124 T3

<400> 35
 ggattcgcgt ttgaaaatta tgga 24

5 <210> 36
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 36

Gly Phe Ala Phe Glu Asn Tyr Gly
 1 5

15 <210> 37
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

25 <400> 37
 attaattgga atggtgtag ttta 24

<210> 38
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 38

Ile Asn Trp Asn Gly Gly Ser Leu
 1 5

40 <210> 39
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

45 <220>
 <223> Sintético

<400> 39
 gcgagagtaa tcgttacgg tatggacgtc 30

50 <210> 40
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

55 <220>
 <223> Sintético

<400> 40

ES 2 847 124 T3

Ala Arg Val Ile Val Tyr Gly Met Asp Val
 1 5 10

5 <210> 41
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético
 <400> 41

```

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtgggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatggtttag gctggtttca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaacgcct catatatgct acatccagtt tacaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagtg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctacagcct 240
gaggattttg cgacttatta ctgtctacag tctaataggt acccgtggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321
  
```

15 <210> 42
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético
 <400> 42

```

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

25 <210> 43
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

35 <400> 43
 cagggcatta gaaatgg 18

40 <210> 44
 <211> 6
 <212> PRT

ES 2 847 124 T3

<213> Secuencia Artificial
 <220>
 <223> Sintético
 5
 <400> 44

 Gln Gly Ile Arg Asn Gly
 1 5

 10 <210> 45
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 15 <220>
 <223> Sintético

 <400> 45
 gctacatcc 9
 20
 <210> 46
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 25
 <220>
 <223> Sintético

 <400> 46
 30

 Ala Thr Ser
 1

 <210> 47
 <211> 27
 35 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

 <220>
 <223> Sintético
 40
 <400> 47
 ctacagtcta atagttaccc gtggacg 27

 <210> 48
 <211> 9
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial
 45
 <220>
 <223> Sintético
 50
 <400> 48

 Leu Gln Ser Asn Ser Tyr Pro Trp Thr
 1 5
 55
 <210> 49
 <211> 357
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

ES 2 847 124 T3

<220>
<223> Sintético

5 <400> 49

```
caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctggggaggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag cgtctggatt caccttcagt agttatggca tgcactgggt cgcaggct 120
ccaggcaagg ggctggaatg ggtggcagtt ataaggaatg atggaagtaa taaaaattat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca actccaagaa cactctgtat 240
ttggaaatga acagtctgag agccgaggac acggctggat attactgtgt gagagaaggg 300
gtggccggat actactttga ctactggggc caggggaacc tggtcacctg ctctca 357
```

10 <210> 50
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

15 <220>
<223> Sintético

<400> 50

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

```

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

20 <210> 51
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

25 <220>
<223> Sintético

30 <400> 51
ggattcacct tcagtagtta tggc 24

35 <210> 52
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

ES 2 847 124 T3

<400> 52

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
1 5

5 <210> 53
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Sintético

<400> 53
ataaggaatg atggaagtaa taaa 24

15 <210> 54
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Sintético

25 <400> 54

Ile Arg Asn Asp Gly Ser Asn Lys
1 5

30 <210> 55
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

35 <220>
<223> Sintético

<400> 55
gtgagagaag ggggtggccgg atactacttt gactac 36

40 <210> 56
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

45 <220>
<223> Sintético

<400> 56

Val Arg Glu Gly Val Ala Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr
1 5 10

50 <210> 57
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

55 <220>
<223> Sintético

<400> 57

ES 2 847 124 T3

```

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgtcggaga cagagtcacc 60
atcacttgtc gggcgagtc gggattagc agctggtag cctgggatca gcagaaacca 120
gggagatccc ctaagctcct gatctatgct gcatccggtt tacatagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctcg ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagatgttg caacttatta ctgtcaaaag tataacagtg ccccgctcac tttcggcgga 300
gggaccaaag tggatatcaa a 321

```

5
 <210> 58
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10
 <220>
 <223> Sintético

<400> 58

```

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

```

15
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ala Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80
Glu Asp Val Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Leu
 85 90 95
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
 100 105

20
 <210> 59
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

25
 <220>
 <223> Sintético

<400> 59
 cagggtatta gcagctgg 18

30
 <210> 60
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

35
 <220>
 <223> Sintético

<400> 60

```

Gln Gly Ile Ser Ser Trp
 1           5

```

40

ES 2 847 124 T3

5 <210> 61
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

10 <400> 61
gctgcatcc 9

15 <210> 62
<211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

20 <400> 62

Ala Ala Ser
1

25 <210> 63
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

30 <220>
<223> Sintético

<400> 63
caaaagtata acagtgcccc gctcact 27

35 <210> 64
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

40 <220>
<223> Sintético

<400> 64

Gln Lys Tyr Asn Ser Ala Pro Leu Thr
1 5

45

<210> 65
<211> 351
<212> ADN
50 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

55 <400> 65

ES 2 847 124 T3

```
caggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaggaagc ctgggtcctc aatgaaggtc 60
tctctgcgca cttctggagg caactttaga agttatacta tcaactgggt gcggcaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggagga gtcttcctcg ccgttgggtac aagaatctac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatt agcacggacg aatccacgac catagcctac 240
atggagctga acagtctagt acctgaggac acggccgtat attactgtgc gagatcgttt 300
aatagtcctt ttgacttctg ggaccaggga acctgggtca ctgtctcctc a 351
```

5 <210> 66
 <211> 117
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 66

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

15 <210> 67
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 67
 ggaggcaact ttagaagta tact 24

25 <210> 68
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 68

```
Gly Gly Asn Phe Arg Ser Tyr Thr
  1          5
```

ES 2 847 124 T3

5 <210> 69
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

10 <400> 69
 gtctccctg ccggtgtac aaga 24

15 <210> 70
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

20 <400> 70

Val Phe Pro Ala Val Gly Thr Arg
 1 5

25 <210> 71
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

<400> 71
 gcgagatcgt ttaatagtc tttgacttc 30

35 <210> 72
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

40 <220>
 <223> Sintético

<400> 72

Ala Arg Ser Phe Asn Ser Pro Phe Asp Phe
 1 5 10

45 <210> 73
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

55 <400> 73

ES 2 847 124 T3

```
gccatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
ctcacttgcc gggcaagtca ggacattaga aatgatttac actgggttca gcagacacca 120
gggaaagccc cgaggctcct gatctactct gcatccaatt tacaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcaactggatc tggcacagat ttcactctca ccttcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttatta ctgtctccag gattacagtt acccgtagacac ttttggccag 300
gggaccaagc tggagatcaa a 321
```

5 <210> 74
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 74

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

15 <210> 75
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 75

caggacatta gaaatgat

18

25 <210> 76
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

<400> 76

```
Gln Asp Ile Arg Asn Asp
 1           5
```

40 <210> 77
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

ES 2 847 124 T3

<220>
<223> Sintético

5 <400> 77
tctgcatcc 9

<210> 78
<211> 3
<212> PRT
10 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

15 <400> 78

Ser Ala Ser
1

20 <210> 79
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

25 <220>
<223> Sintético

<400> 79
ctccaggatt acagttacc gtacact 27

30 <210> 80
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

35 <220>
<223> Sintético

<400> 80

Leu Gln Asp Tyr Ser Tyr Pro Tyr Thr

40 1 5

<210> 81
<211> 357
<212> ADN
45 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

50 <400> 81

ES 2 847 124 T3

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtgggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgaaa cgtctggatt caccttcagt acctatgaca tacactgggt cgcgccagggt 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggccagt ttacggcatg atgcgaatga taagttttct 180
 gcagactccg cgaagggccg attcaccatc tccagtgaca attccaggaa tactctctat 240
 ttacaaatga ccagcctgag agccgaggac acggctgtgt attattgtgt gagagaaggg 300
 atagccggat actactttga ctactggggc caggaaccc tggtcaccgt ctctca 357

5 <210> 82
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 82

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

15 <210> 83
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 83

ggattcacct tcagtaccta tgac

24

25 <210> 84
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

<400> 84

35 Gly Phe Thr Phe Ser Thr Tyr Asp
 1 5

<210> 85

ES 2 847 124 T3

<211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Sintético

<400> 85
 ttacggcatg atcgcaatga taag 24

10

<210> 86
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

15

<220>
 <223> Sintético

<400> 86

20

Leu Arg His Asp Ala Asn Asp Lys
 1 5

<210> 87
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

25

<220>
 <223> Sintético

30

<400> 87
 gtgagagaag ggatagccgg atactacttt gactac 36

35

<210> 88
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

40

<220>
 <223> Sintético

<400> 88

Val Arg Glu Gly Ile Ala Gly Tyr Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

45

<210> 89
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

50

<220>
 <223> Sintético

<400> 89

55

ES 2 847 124 T3

```

gacatccaga tgaccagtc tccatctttc gtgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atctcttgtc gggcgagtc g gatattcac acctgggttag cctgggatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaacctcct gatctatgct gcatccgggtt tacatagtag ggccccatca 180
agattcagcg gcagtggttc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaaaag gctgacagat tcccattcac tttcggcct 300
gggaccaaaag tggatatcaa a 321

```

5 <210> 90
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 90

```

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

```

15 <210> 91
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 91

caggatattc acacctgg 18

25 <210> 92
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

<400> 92

35 Gln Asp Ile His Thr Trp
 1 5

40 <210> 93
 <211> 9
 <212> ADN

ES 2 847 124 T3

<213> Secuencia Artificial
<220>
<223> Sintético
5
<400> 93
gctgcatcc 9
<210> 94
10 <211> 3
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial
<220>
15 <223> Sintético
<400> 94

Ala Ala Ser
1

20 <210> 95
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
25 <220>
<223> Sintético
<400> 95
30 caaaaggctg acagattccc attcact 27
<210> 96
<211> 9
<212> PRT
35 <213> Secuencia Artificial
<220>
<223> Sintético
40 <400> 96

Gln Lys Ala Asp Arg Phe Pro Phe Thr
1 5

45 <210> 97
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial
<220>
50 <223> Sintético
<400> 97

ES 2 847 124 T3

caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgttcag cctctggatt caccttcagt ctctatggca tgcactggat ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcagtt atttcatatg atggaagtaa tacatattat 180
 ggagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag aactgaggac acggctattt attactgtgc gaaagtgtat 300
 aactggaact acctttttga ctactggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctctca 357

5 <210> 98
 <211> 119
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 98

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

15 <210> 99
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 99

ggattcacct tcagtctcta tggc

24

25 <210> 100
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

<400> 100

35

Gly Phe Thr Phe Ser Leu Tyr Gly
 1 5

ES 2 847 124 T3

5 <210> 101
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

10 <400> 101
 atttcatatg atggaagtaa taca 24

15 <210> 102
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

20 <400> 102

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Thr
 1 5

25 <210> 103
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

<400> 103
 gcgaaagtgt ataactggaa ctacctttt gactac 36

35 <210> 104
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

40 <220>
 <223> Sintético

<400> 104

Ala Lys Val Tyr Asn Trp Asn Tyr Leu Phe Asp Tyr
 1 5 10

45 <210> 105
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

55 <400> 105

ES 2 847 124 T3

```

gaaattgtgt tgacgcagtc tccagacacc ctgtctttgt ctccagggga aagagccacc 60
ctctcctgca gggccagtca gaatgttaac aacaacttct tagcctggta ccagcagaaa 120
cctggccagg ctcccaggct cctcatctat ggtgcatcca gcagggccac tgacatccca 180
gagaggttca gtggcagtgg gtctgggaca gacttcactc tcaccatcag cagactggag 240
cctgaagatt ttgcagtata ttattgtctg cattacgtta actcacggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaatcaa a                                     321

```

5 <210> 106
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 106

```

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

```

15 <210> 107
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 107

cagaatgta acaacaact c

21

25 <210> 108
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

<400> 108

```

Gln Asn Val Asn Asn Asn Phe
 1           5

```

40 <210> 109
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

ES 2 847 124 T3

<220>
 <223> Sintético

5 <400> 109
 ggtgcatcc 9

<210> 110
 <211> 3
 10 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

15 <400> 110

Gly Ala Ser
 1

20 <210> 111
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

25 <220>
 <223> Sintético

<400> 111
 ctgcattacg ttaactcacg gacg 24

30 <210> 112
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

35 <220>
 <223> Sintético

<400> 112

40

Leu His Tyr Val Asn Ser Arg Thr
 1 5

<210> 113
 <211> 342
 45 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

50 <400> 113

gaggtgcagc tgggtggagtc tggggggaggc ttgggtccagc cggggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctcagggtt cacatttaat gattttttta tgagttgggt ccgccaggct 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtggccaat ttaaaccaag atggaagtga gagacactat 180
 gtggactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ttcactgtct 240
 ctgcaaataa atagcctgag agtcgaggac acggctgtat attactgtgc gcgagagggg 300
 ggggactcct ggggccaggg aaccctggtc accgtctcct ca 342

ES 2 847 124 T3

5 <210> 114
 <211> 114
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

10 <400> 114

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

15 <210> 115
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

20 <400> 115
 ggggtcacat ttaatgatt tttt 24

25 <210> 116
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

<400> 116

35 Gly Phe Thr Phe Asn Asp Phe Phe
 1 5

40 <210> 117
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

ES 2 847 124 T3

<400> 117
ttaaaccaag atggaagtga gaga 24

5 <210> 118
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Sintético

<400> 118

Leu Asn Gln Asp Gly Ser Glu Arg
1 5

15 <210> 119
<211> 21
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Sintético

25 <400> 119
gcgcgagagg ggggggactc c 21

30 <210> 120
<211> 7
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

35 <220>
<223> Sintético

<400> 120

Ala Arg Glu Gly Gly Asp Ser
1 5

40 <210> 121
<211> 339
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

45 <220>
<223> Sintético

<400> 121

gacatcgtga	tgaccagtc	tccagactcc	ctggctgtgt	ctctgggcca	gagggtcacc	60
atcaactgca	agtccagcca	gagtatttta	tacagtgccca	acaataagga	ctacttagct	120
tggtttcacc	agaaaccagg	acagcctcct	aaactgctca	tttactgggc	atctatccgg	180
gaatccgggg	tccctgaccg	aatcagtgcc	agcgggtctg	ggacagactt	cactctcacc	240
atcagcagcc	tgcaggctga	agatgtggct	gtttattact	gtcagcaata	ttatcttttt	300
ctccgacgt	tcggccaagg	gaccaaggtg	gaaatcaaa			339

50 <210> 122
<211> 113
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

ES 2 847 124 T3

<220>
<223> Sintético

5 <400> 122

```

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

           85           90           95
Tyr Tyr Leu Phe Pro Pro Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
           100           105           110
Lys
    
```

10 <210> 123
<211> 36
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

15 <220>
<223> Sintético

<400> 123
cagagtattt tatacagtgc caacaataag gactac 36

20 <210> 124
<211> 12
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

25 <220>
<223> Sintético

<400> 124

```

           Gln Ser Ile Leu Tyr Ser Ala Asn Asn Lys Asp Tyr
30           1           5           10
    
```

35 <210> 125
<211> 9
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

40 <400> 125
tgggcatct 9

45 <210> 126
<211> 3
<212> PRT

ES 2 847 124 T3

<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

5 <400> 126

Trp Ala Ser
1

10 <210> 127
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

15 <220>
<223> Sintético

<400> 127

20 cagcaatatt atcttttcc tccgacg 27

<210> 128
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

25 <220>
<223> Sintético

<400> 128

30

Gln Gln Tyr Tyr Leu Phe Pro Pro Thr
1 5

<210> 129
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

40 <400> 129

caggtgcagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctggggcctc agtgaaggtc 60
tcctgcaagg ctgctggatt caccttcacg ggctattata tacactgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggatgg atcaattcta atagtgggtg caaagactct 180
gcaccgaagt ttcaggacag ggtcaccatg accagggaca cgtccatcag cacagcctac 240
atggagctga gcaggctgag atctgacgac acggccgtgt atttctgtgc gagagagggg 300
tacaactttg gtcactttga ctactggggc cagggaaacc tggtcaccgt ctcctca 357

45 <210> 130
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

50 <220>
<223> Sintético

<400> 130

ES 2 847 124 T3

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

5 <210> 131
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 131
 ggattcacct tcatcgcta ttat 24

15 <210> 132
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 132

Gly Phe Thr Phe Ile Gly Tyr Tyr
 1 5

25 <210> 133
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 133
 atcaattcta atagtggtga caaa 24

40 <210> 134
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

45 <400> 134

ES 2 847 124 T3

Ile Asn Ser Asn Ser Gly Asp Lys
 1 5

5 <210> 135
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 135
 gcgagagagg gatacaactt tggcacttt gactac 36

15 <210> 136
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 136

Ala Arg Glu Gly Tyr Asn Phe Gly His Phe Asp Tyr
 1 5 10

25 <210> 137
 <211> 336
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

35 <400> 137

```

gatattgtga tgaccagac tccactctcc tcacctgtca cccttgaca gccggcctcc 60
atctcctgca ggtctagtca gagcctcgta cacagtgatg gaaacaccta cttgagttgg 120
cttcagcaga ggccaggcca gcctccaaga ctctaatatt ataagatttc taaccggttg 180
tctgggggtcc cagacagatt cagtggcagt ggggcaggaa cagacttcac actgaaaatc 240
agcaggggtgg aaggtgagga tgtcgggggt tattactgca tgcaaggtac acaatttcct 300
cggacgttcg gcccaagggac caaggtggaa atcaaa 336
  
```

40 <210> 138
 <211> 112
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

45 <220>
 <223> Sintético

<400> 138

ES 2 847 124 T3

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

5 <210> 139
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 139
 cagagcctcg tacacagtga tggaacacc tac 33

15 <210> 140
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 140

	Gln	Ser	Leu	Val	His	Ser	Asp	Gly	Asn	Thr	Tyr
	1				5					10	

25 <210> 141
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 141
 aagattct 9

40 <210> 142
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

45 <400> 142

ES 2 847 124 T3

Lys Ile Ser
1

5 <210> 143
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Sintético

<400> 143
atgcaaggta cacaattcc tcggacg 27

15 <210> 144
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Sintético

<400> 144

Met Gln Gly Thr Gln Phe Pro Arg Thr
1 5

25 <210> 145
<211> 372
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

30 <220>
<223> Sintético

35 <400> 145

caggtgcagc	tggtggagtc	tgggggaggc	gtggtccagc	caggggaactc	cctgagactc	60
tcctgtgcag	cctctggatt	caccttcagt	gcctatggca	tgcactgggt	ccgccaggct	120
ccaggcaagg	ggctggagtg	ggtggcagtc	atatcatatg	atggaagtaa	tgaattctat	180
gcagactccg	tgaagggccg	attcaccatc	ttcagagaca	attccaagaa	catgctgtat	240
ctacaaatga	acagcctgag	agttgaagac	acgtctatct	attactgtgc	gaaagataga	300
ggactgggag	tttactatct	cttctacggt	atggacgtct	ggggccaagg	gaccacggtc	360
accgtctcct	ca					372

40 <210> 146
<211> 124
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

45 <220>
<223> Sintético

<400> 146

ES 2 847 124 T3

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Val	Val	Gln	Pro	Gly	Asn
1				5					10					15	
Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ala	Tyr
			20					25					30		
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val
		35					40					45			
Ala	Val	Ile	Ser	Tyr	Asp	Gly	Ser	Asn	Glu	Phe	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val
	50					55					60				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Phe	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Met	Leu	Tyr
65					70					75					80
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Val	Glu	Asp	Thr	Ser	Ile	Tyr	Tyr	Cys
			85						90					95	
Ala	Lys	Asp	Arg	Gly	Leu	Gly	Val	Tyr	Tyr	Phe	Phe	Tyr	Gly	Met	Asp
			100					105					110		
Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser				
		115					120								

5 <210> 147
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético
 <400> 147
 ggattcacct tcagtccta tggc 24

15 <210> 148
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético
 <400> 148

25 Gly Phe Thr Phe Ser Ala Tyr Gly
 1 5

30 <210> 149
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

35 <220>
 <223> Sintético
 <400> 149
 atatcatatg atggaagtaa tga 24

40 <210> 150
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

45 <220>
 <223> Sintético
 <400> 150

ES 2 847 124 T3

Ile Ser Tyr Asp Gly Ser Asn Glu
 1 5

5 <210> 151
 <211> 51
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 151
 gcgaaagata gaggactggg agttactat ttctctacg gtagggacgt c 51

15 <210> 152
 <211> 17
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 152

Ala Lys Asp Arg Gly Leu Gly Val Tyr Tyr Phe Phe Tyr Gly Met Asp
 1 5 10 15
 Val

25 <210> 153
 <211> 339
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 153

gacatcgtga tgacccagtc tccagactcc ctggttgtgt ctctgggcca gagggccacc 60
 atcaactgca agtccagcca gagtctttta tacagctcca gcaataacaa ttacttaact 120
 tggtagcagc agaaaccagg acggcctcct aagctgctca tttactgggc atctaccgg 180
 gaatccgggg tccctgaccg attcagtggc agcgggtctg ggacagattt cactctcacc 240
 atcagcagcc tgcaggctga ggatgtggca atttattact gtcagcaaaa ttatattact 300
 ccgctcaact tccggcggagg gaccaaggtg gagatcaaa 339

40 <210> 154
 <211> 113
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

45 <220>
 <223> Sintético

<400> 154

ES 2 847 124 T3

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

5 <210> 155
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 155
 cagagtcttt tatacagctc cagcaataac aattac 36

15 <210> 156
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 156

Gln Ser Leu Leu Tyr Ser Ser Ser Asn Asn Asn Tyr
 1 5 10

25 <210> 157
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 157
 tgggcatct 9

40 <210> 158
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

45 <400> 158

ES 2 847 124 T3

Trp Ala Ser
1

5 <210> 159
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Sintético

<400> 159
cagcaaaatt atattactcc gctcact 27

15 <210> 160
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Sintético

<400> 160

Gln Gln Asn Tyr Ile Thr Pro Leu Thr
1 5

25 <210> 161
<211> 378
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

30 <220>
<223> Sintético

35 <400> 161

```
cagggtccagc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcttgcaagg cttctggagg ctcttccagc agcaatgttt tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggacaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatcccta tctttggtc agcaaactac 180
gcacagaagt tccagggcag agtcacgatc accacggacg aatccacgac cacagcctac 240
atggagctga gcagcctgag atctgaggac acggccgttt attactgtgc gataggggga 300
actggaccca gtggctataa ctggaactac ggggcttttt atatctgggg ccaagggaca 360
atggtcaccg tctcttca 378
```

40 <210> 162
<211> 126
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

45 <220>
<223> Sintético

<400> 162

ES 2 847 124 T3

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Ser	Phe	Ser	Ser	Asn
			20					25					30		
Val	Phe	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
			35				40					45			
Gly	Gly	Ile	Ile	Pro	Ile	Phe	Gly	Ser	Ala	Asn	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
						55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Thr	Asp	Glu	Ser	Thr	Thr	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Ile	Gly	Gly	Thr	Gly	Pro	Ser	Gly	Tyr	Asn	Trp	Asn	Tyr	Gly	Ala
				100				105					110		
Phe	Tyr	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser		
			115				120						125		

5 <210> 163
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 163
 ggaggctcct tcagcagcaa tggt 24

15 <210> 164
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 164

Gly Gly Ser Phe Ser Ser Asn Val
 1 5

25 <210> 165
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 165
 atcatcccta tctttggttc agca 24

40 <210> 166
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

ES 2 847 124 T3

<400> 166

Ile Ile Pro Ile Phe Gly Ser Ala
 1 5

5 <210> 167
 <211> 57
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 167
 gcgatagggg gaactggacc cagtggtat aactggaact acggggcttt ttatac 57

15 <210> 168
 <211> 19
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

25 <400> 168

Ala Ile Gly Gly Thr Gly Pro Ser Gly Tyr Asn Trp Asn Tyr Gly Ala
 1 5 10 15
 Phe Tyr Ile

30 <210> 169
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

35 <220>
 <223> Sintético

<400> 169

gacatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggatca gcagaaacca 120
 gggatagccc ctaagcgct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 agattcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca caatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttatta ctgtctacaa cataatagtt acccgtacac ttttggccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

40 <210> 170
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

45 <220>
 <223> Sintético

<400> 170

ES 2 847 124 T3

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

5 <210> 171
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 171
 cagggcatta gaaatgat 18

15 <210> 172
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 172

Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 1 5

25 <210> 173
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 173
 gctgcatcc 9

40 <210> 174
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

45 <400> 174

ES 2 847 124 T3

Ala Ala Ser
1

5 <210> 175
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Sintético

<400> 175
ctacaacata atagttaccc gtacact 27

15 <210> 176
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Sintético

<400> 176

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

25 <210> 177
<211> 366
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

30 <220>
<223> Sintético

35 <400> 177

caggtgcagc	tgcaggagtc	gggccagga	ctggtaaagc	cttcacagac	cctgtccctc	60
acctgcattg	tctctggtgg	ctccatcagc	agtggtgatt	attattggaa	ctggatccgg	120
cagcaccag	ggaagggcct	ggagtggatt	ggggacatct	atcacagtgg	ggacacctac	180
tacaaccgt	ccctcaagag	tcgctgtacc	atatcacttg	acacgtctaa	gaaccaattc	240
tcctgaagc	tgagctctct	gactgccgcg	gacacggccg	tttattactg	tgcgagagat	300
cgtatagtag	caactggggg	cggtatggac	gtctggggcc	aagggaccac	ggtcaccgtc	360
tcctca						366

40 <210> 178
<211> 122
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

45 <220>
<223> Sintético

<400> 178

ES 2 847 124 T3

Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Ser	Gln
1				5					10					15	
Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Ile	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Gly
			20					25					30		
Asp	Tyr	Tyr	Trp	Asn	Trp	Ile	Arg	Gln	His	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu
		35					40					45			
Trp	Ile	Gly	Asp	Ile	Tyr	His	Ser	Gly	Asp	Thr	Tyr	Tyr	Asn	Pro	Ser
	50					55					60				
Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Thr	Ile	Ser	Leu	Asp	Thr	Ser	Lys	Asn	Gln	Phe
65					70					75					80
Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr
				85					90					95	
Cys	Ala	Arg	Asp	Arg	Ile	Val	Ala	Thr	Gly	Gly	Gly	Met	Asp	Val	Trp
			100					105					110		
Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser						
		115					120								

5 <210> 179
 <211> 30
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 179
 ggtggctcca tcagcagtggtg tgattattat 30

15 <210> 180
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 180

	Gly	Gly	Ser	Ile	Ser	Ser	Gly	Asp	Tyr	Tyr
	1				5					10

25 <210> 181
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 181
 atctatcaca gtggggacac c 21

40 <210> 182
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

45 <400> 182

ES 2 847 124 T3

Ile Tyr His Ser Gly Asp Thr
 1 5

5 <210> 183
 <211> 42
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 183
 gcgagagatc gtatagtagc aactgggggc ggtatggacg tc 42

15 <210> 184
 <211> 14
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 184

Ala Arg Asp Arg Ile Val Ala Thr Gly Gly Gly Met Asp Val
 1 5 10

25 <210> 185
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 185

gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggccagtc gagtattagt agttggttgg cctggtatca gcgaaacca 120
 gggaaagccc ctaacctcct gatctatagg tcgtctagtt tagaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggctc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcag cctgcaggct 240
 gatgattttg taatttatta ctgccaacag tataatagtt atccgtacac ttttggccag 300
 gggaccaagc tggagatcaa a 321

40 <210> 186
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

45 <220>
 <223> Sintético

<400> 186

ES 2 847 124 T3

```

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Thr Leu Ser Ala Ser Val Gly
 1           5           10           15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Ser Ser Trp

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

```

5 <210> 187
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 187
 cagagtatta gtagtgg 18

15 <210> 188
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 188

```

Gln Ser Ile Ser Ser Trp
 1           5

```

25 <210> 189
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 189
 aggtcgtct 9

40 <210> 190
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

45 <400> 190

ES 2 847 124 T3

Arg Ser Ser
1

5 <210> 191
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Sintético

<400> 191
caacagtata atagttatcc gtacact 27

15 <210> 192
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Sintético

<400> 192

Gln Gln Tyr Asn Ser Tyr Pro Tyr Thr
1 5

25 <210> 193
<211> 351
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

30 <220>
<223> Sintético

35 <400> 193

caggtgcagc	tgcaggagtc	gggccagga	ctggtgaagc	cttcggagac	cctgtccctc	60
acctgctctg	tctctggtgg	ctccttcact	aattactact	ggagctggat	ccggcagccc	120
cccgggaagg	gactggagtg	gattgggtct	gtcttttaca	gtgggaccac	caactacaac	180
ccctccctcc	agagtcgagt	caccttatca	atagaaacgt	ccaagaacca	gttctccctg	240
aggctgaact	ctgtgaccgc	tgcggacacg	gccgtatatt	actgtgctag	agatcaagga	300
gcagcagcac	tggactactg	gggccagga	accctggtca	ctgtctctc	a	351

40 <210> 194
<211> 117
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

45 <220>
<223> Sintético

<400> 194

ES 2 847 124 T3

```

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

Arg Asp Gln Gly Ala Ala Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 100          105          110
Val Thr Val Ser Ser
 115

```

5 <210> 195
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 195
 ggtggctcct tcactaatta ctac 24

15 <210> 196
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 196

```

Gly Gly Ser Phe Thr Asn Tyr Tyr
 1          5

```

25 <210> 197
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 197
 gtctttaca gttggaccac c 21

40 <210> 198
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

ES 2 847 124 T3

<220>
 <223> Sintético

5 <400> 198

Val Phe Tyr Ser Gly Thr Thr
 1 5

10 <210> 199
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

15 <220>
 <223> Sintético

<400> 199
 gctagagatc aaggagcagc agcactggac tac 33

20 <210> 200
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

25 <220>
 <223> Sintético

<400> 200

Ala Arg Asp Gln Gly Ala Ala Ala Leu Asp Tyr
 1 5 10

30 <210> 201
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

35 <220>
 <223> Sintético

40 <400> 201

gacatccaga tgaccagtc tccttcacc ctgtctgcat ctgtaggaga cagactcacc 60
 atcacttgcc gggccagtca gagtatcaat aactggttgg cctggtatca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaaactcct gatctataag gcgctcaatt tagaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagaa ttcactctca ccatcagcaa tttgcagcct 240
 gatgattttg caacttatta ctgccaacag tataatagtt ttttcctcac tttcggcgga 300
 gggaccaagg tggagatcaa a 321

45 <210> 202
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

50 <220>
 <223> Sintético

<400> 202

ES 2 847 124 T3

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

5 <210> 203
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético
 <400> 203
 cagagtatca ataactgg 18

15 <210> 204
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético
 <400> 204

Gln Ser Ile Asn Asn Trp
 1 5

25 <210> 205
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 205
 aaggcgtct 9

40 <210> 206
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

45 <400> 206

ES 2 847 124 T3

Lys Ala Ser
1

5 <210> 207
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Sintético

<400> 207
caacagtata atagttttt cctcact 27

15 <210> 208
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Sintético

<400> 208

Gln Gln Tyr Asn Ser Phe Phe Leu Thr
1 5

25 <210> 209
<211> 357
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

30 <220>
<223> Sintético

35 <400> 209

```
gaggtgcagc tggaggagtc tgggggaggc ctgggtcaagc ctgggggggtc cctgagactc 60
tctgtgtag cctctggatt caccctcagt ggctatagca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccagggaagg gcctggagtg ggtctcatcc attagtacta gtagtagtta catatactac 180
gcagactcag tgcagggccg attcaccatc tccagagaca acgccaagaa ctactgtat 240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgtat attattgtgt gagaaagggc 300
gccaaactgga tctactttga ctactggggc caggaaccc tggtcaccgt ctctca 357
```

40 <210> 210
<211> 119
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

45 <220>
<223> Sintético

<400> 210

ES 2 847 124 T3

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

5 <210> 211
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 211
 ggattcacc tcagtgcta tagc 24

15 <210> 212
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 212

Gly Phe Thr Leu Ser Gly Tyr Ser
 1 5

25 <210> 213
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 213
 attagtacta gtagtagtta cata 24

40 <210> 214
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

45 <400> 214

ES 2 847 124 T3

Ile Ser Thr Ser Ser Ser Tyr Ile
 1 5

5 <210> 215
 <211> 36
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 215
 gtgagaaagg gcgccaactg gatctacttt gactac 36

15 <210> 216
 <211> 12
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 216

Val Arg Lys Gly Ala Asn Trp Ile Tyr Phe Asp Tyr
 1 5 10

25 <210> 217
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

35 <400> 217

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc gtgtctgctt ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca gggatttagc agcttgtag cctggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaacctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctaaaagtt tcccattcac tttcggcct 300
 gggaccaaaag tggatatcaa a 321

40 <210> 218
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

45 <220>
 <223> Sintético

<400> 218

ES 2 847 124 T3

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

5 <210> 219
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 219
 cagggtatta gcagcttg 18

15 <210> 220
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 220

Gln Gly Ile Ser Ser Leu
 1 5

25 <210> 221
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 221
 gctgcatcc 9

40 <210> 222
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

45 <400> 222

ES 2 847 124 T3

Ala Ala Ser
1

5 <210> 223
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Sintético

<400> 223
caacaggcta aaagttccc attcact 27

15 <210> 224
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Sintético

<400> 224

Gln Gln Ala Lys Ser Phe Pro Phe Thr
1 5

25 <210> 225
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

30 <220>
<223> Sintético

35 <400> 225

caggtccagc	tgggtgcagtc	tggggctgag	gtgaagaagc	ctgggtcctc	ggtgaaggtc	60
tcttgcaagg	cttctggagg	caccttcagc	agctatgcta	tcagctgggt	gcgacaggcc	120
cctggacaag	ggcttgagtg	gatgggaggg	atcatccctt	tctttggtac	agcaacctac	180
gcacagaagt	tccagggcag	agtcacgatt	accacggacg	aatccacgag	gacagtctac	240
atggaactga	gcagcctgag	atatgaggac	acggccgtgt	actactgtgc	gagatgggat	300
agtggctacg	gggggggactt	tgactactgg	ggccagggaa	ccctggtcac	cgctctctca	360

40 <210> 226
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

45 <220>
<223> Sintético

<400> 226

ES 2 847 124 T3

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr
			20					25					30		
Ala	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
			35				40					45			
Gly	Gly	Ile	Ile	Pro	Phe	Phe	Gly	Thr	Ala	Thr	Tyr	Ala	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Thr	Asp	Glu	Ser	Thr	Arg	Thr	Val	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Tyr	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Trp	Tyr	Ser	Gly	Tyr	Gly	Gly	Asp	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
			100					105						110	
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
		115					120								

5 <210> 227
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 227
 ggaggcacct tcagcagcta tgct 24

15 <210> 228
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 228

Gly Gly Thr Phe Ser Ser Tyr Ala
 1 5

25 <210> 229
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 229
 atcatccctt tcttggtag agca 24

40 <210> 230
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

45 <400> 230

ES 2 847 124 T3

Ile Ile Pro Phe Phe Gly Thr Ala
 1 5

5 <210> 231
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 231
 gcgagatggt atagtgcta cgggggggac ttgactac 39

15 <210> 232
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 232

Ala Arg Trp Tyr Ser Gly Tyr Gly Gly Asp Phe Asp Tyr
 1 5 10

25 <210> 233
 <211> 321
 <212> ADN
 30 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

35 <400> 233

gccatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
 atcacttgcc gggcaagtca gggcattaga aatgatttag gctggtttca gcagaaacca 120
 gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tacaaagtgg ggtcccatca 180
 aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctct ccatcagcag cctgcagcct 240
 gaagattttg caacttatta ctgtctacaa gattacagtt accctcggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa a 321

40 <210> 234
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

45 <220>
 <223> Sintético

<400> 234

ES 2 847 124 T3

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

5 <210> 235
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 235
 cagggcatta gaaatgat 18

15 <210> 236
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 236

Gln Gly Ile Arg Asn Asp
 1 5

25 <210> 237
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 237
 gctgcatcc 9

40 <210> 238
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

45 <400> 238

ES 2 847 124 T3

Ala Ala Ser
1

5 <210> 239
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Sintético

<400> 239
ctacaagatt acagttaccc tcggacg 27

15 <210> 240
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Sintético

<400> 240

Leu Gln Asp Tyr Ser Tyr Pro Arg Thr
1 5

25 <210> 241
<211> 354
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

30 <220>
<223> Sintético

35 <400> 241

```
caggtacaac tgctggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaagtc cctgagactc 60
tcctgtgtag cctctggatc catcttcagc atctatggca tgaactgggt ccgccaggct 120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcaagt gtatcatctg atggcagtgc gaaattctat 180
gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaatga cacgctcttt 240
ctgcaaatga ccagcctgag agctgaggac acggctgttt attactgtgc gaaaaccctt 300
tggaaactacc tttttgactc atggggccag ggaaccctgg tcaccgtctc ctca 354
```

40 <210> 242
<211> 118
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

45 <220>
<223> Sintético

<400> 242

ES 2 847 124 T3

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

5 <210> 243
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 243
 ggatccatct tcagcatcta tggc 24

15 <210> 244
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 244

Gly Ser Ile Phe Ser Ile Tyr Gly
 1 5

25 <210> 245
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 245
 gtatcatctg atggcagtcg gaaa 24

40 <210> 246
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

45 <400> 246

ES 2 847 124 T3

Val Ser Ser Asp Gly Ser Ala Lys
 1 5

5 <210> 247
 <211> 33
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 247
 gcgaaaacc tttggaacta ccttttgac tca 33

15 <210> 248
 <211> 11
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 248

Ala Lys Thr Leu Trp Asn Tyr Leu Phe Asp Ser
 1 5 10

25 <210> 249
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

35 <400> 249

gagaatgtgt tgacgcagtc tccagacacc ctgtctttgt ctccagggga gagagccacc 60
 ctctcctgca gggccagtca gagtattacc agcaactatt tagcctggta ccagcagaaa 120
 cctggccaga ctcccagact cctcatttct tttacatcca gaagggccac tggcatcca 180
 gacaggttca gtggtagtgg gtctgggaca gtcttctc taccatcag cagactggag 240
 cctgaagatt ttgcagttta ttattgtcag cagtatggta cctcactcac tttcggcgga 300
 ggggccaagg tggagatcag a 321

40 <210> 250
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

45 <220>
 <223> Sintético

<400> 250

ES 2 847 124 T3

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

5 <210> 251
 <211> 21
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 251
 cagagtatta ccagcaacta t 21

15 <210> 252
 <211> 7
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 252

Gln Ser Ile Thr Ser Asn Tyr
 1 5

25 <210> 253
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 253
 ttacatcc 9

40 <210> 254
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

45 <400> 254

ES 2 847 124 T3

Phe Thr Ser
1

5 <210> 255
<211> 24
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Sintético

<400> 255
cagcagtatg gtacctcact cact 24

15 <210> 256
<211> 8
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Sintético

<400> 256

Gln Gln Tyr Gly Thr Ser Leu Thr
1 5

25 <210> 257
<211> 360
<212> ADN
30 <213> Secuencia Artificial

<220>
<223> Sintético

35 <400> 257

caggctcacc tgggtgcagtc tggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc ggtgaaggtc 60
tcttgcaagg cttctggggg caccttcagc aactatgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctgggtcaag ggcttgagtg gatgggaggg atcatccctt tctctgggtc agcgacctac 180
gcacagaatt tccagggcag aatcacgatt accacggacg aatccacgcg cacagcctac 240
atggaactga acggcctgag atctgaggac acggccgtgt attactgtgc gagatgggtt 300
agtggctacg ggggggactt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360

40 <210> 258
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

45 <220>
<223> Sintético

<400> 258

ES 2 847 124 T3

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

100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

5 <210> 259
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 259
 gggggcacct tcagcaacta tgct 24

15 <210> 260
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 260

Gly Gly Thr Phe Ser Asn Tyr Ala
 1 5

25 <210> 261
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 261
 atcatccctt tctctggtc agcg 24

40 <210> 262
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

ES 2 847 124 T3

<400> 262

Ile Ile Pro Phe Ser Gly Ser Ala
1 5

5

<210> 263
<211> 39
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

10

<220>
<223> Sintético

15

<400> 263
gcgagatggt ttagtgcta cgggggggac tttgactac 39

20

<210> 264
<211> 13
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

25

<400> 264

Ala Arg Trp Phe Ser Gly Tyr Gly Gly Asp Phe Asp Tyr
1 5 10

30

<210> 265
<211> 321
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

35

<220>
<223> Sintético

<400> 265

```
gccattcaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctggtggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtc ggacattaa aatgatttag gctggtatca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctaaactcct gatctatgct gcatccactt taaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacacat ttcactctca ccctcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttattt ctgtcttcag gattacactt tccctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321
```

40

<210> 266
<211> 107
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

45

<220>
<223> Sintético

50

<400> 266

ES 2 847 124 T3

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

5 <210> 267
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 267
 caggacatta aaaatgat 18

15 <210> 268
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 268

Gln Asp Ile Lys Asn Asp
 1 5

25 <210> 269
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 269
 gctgcatcc 9

40 <210> 270
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

45 <400> 270

ES 2 847 124 T3

Ala Ala Ser
1

5 <210> 271
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Sintético

<400> 271
cttcaggatt acacttccc tcggacg 27

15 <210> 272
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Sintético

<400> 272

Leu Gln Asp Tyr Thr Phe Pro Arg Thr
1 5

25 <210> 273
<211> 360
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

30 <220>
<223> Sintético

35 <400> 273

```
cagggtccaac tgggtgcagtc tgggggctgag gtgaagaagc ctgggtcctc gggttaaggtc 60
tcttgcaagg cttctggagg caccttcacc aactttgcta tcagctgggt gcgacaggcc 120
cctggactgg ggcttgaatg gatgggaggg atcatccctt tcggtgggac agcaacctac 180
gaacagaagt tccagggcag agtctcgatt accgcggacg agtccacgag gaccgcttac 240
atggaactga gcagtctgag atatgatgac acggccgtgt actactgtgc gagatggttt 300
agtggctccg ggggggactt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcctca 360
```

40 <210> 274
<211> 120
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

45 <220>
<223> Sintético

<400> 274

ES 2 847 124 T3

Gln	Val	Gln	Leu	Val	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ser
1				5					10					15	
Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr	Phe	Thr	Asn	Phe
			20					25					30		
Ala	Ile	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Leu	Gly	Leu	Glu	Trp	Met
		35					40					45			
Gly	Gly	Ile	Ile	Pro	Phe	Val	Gly	Thr	Ala	Thr	Tyr	Glu	Gln	Lys	Phe
	50					55					60				
Gln	Gly	Arg	Val	Ser	Ile	Thr	Ala	Asp	Glu	Ser	Thr	Arg	Thr	Ala	Tyr
65					70					75					80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Tyr	Asp	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85					90					95	
Ala	Arg	Trp	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Asp	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln
			100					105					110		
Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser								
		115					120								

5 <210> 275
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 275
 ggaggcacct tcaccaactt tgct 24

15 <210> 276
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 276

Gly Gly Thr Phe Thr Asn Phe Ala
 1 5

25 <210> 277
 <211> 24
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 277
 atcatccctt tcgtgggac agca 24

40 <210> 278
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

45 <400> 278

ES 2 847 124 T3

Ile Ile Pro Phe Val Gly Thr Ala
 1 5

5 <210> 279
 <211> 39
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético

<400> 279
 gcgagatggg ttagtggtc cgggggggac tttgactac 39

15 <210> 280
 <211> 13
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético

<400> 280

Ala Arg Trp Phe Ser Gly Ser Gly Gly Asp Phe Asp Tyr
 1 5 10

25 <210> 281
 <211> 321
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 281

```

gccatccaga tgaccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga cagagtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gggcattgga aatgatttag gctgggatca acagagacga 120
gggacagccc ctaagtcct gatctatgct gcatccagtt taaaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tggcacagat ttcactctca ccatcagcag cctacagcct 240
gaagattht caacttatta ctgtctacaa gatttcactt tccctcggac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa a 321
  
```

40 <210> 282
 <211> 107
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

45 <220>
 <223> Sintético

<400> 282

ES 2 847 124 T3

```

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

```

5 <210> 283
 <211> 18
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético
 <400> 283
 cagggcattg gaaatgat 18

15 <210> 284
 <211> 6
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético
 <400> 284

```

Gln Gly Ile Gly Asn Asp
 1           5

```

25 <210> 285
 <211> 9
 <212> ADN
 <213> Secuencia Artificial

30 <220>
 <223> Sintético

35 <400> 285
 gctgcatcc 9

40 <210> 286
 <211> 3
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético

45 <400> 286

ES 2 847 124 T3

Ala Ala Ser
1

5 <210> 287
<211> 27
<212> ADN
<213> Secuencia Artificial

10 <220>
<223> Sintético

<400> 287
ctacaagatt tcacttccc tcggacg 27

15 <210> 288
<211> 9
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

20 <220>
<223> Sintético

<400> 288

Leu Gln Asp Phe Thr Phe Pro Arg Thr
1 5

25 <210> 289
<211> 410
<212> PRT
<213> Trypanosoma brucei

30 <400> 289

Met Pro Arg Asn Ser Gly Arg Thr Thr Ser Thr Leu Ala Leu Ala Val
1 5 10 15

ES 2 847 124 T3

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

<210> 290
 <211> 245
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Sintético

ES 2 847 124 T3

<400> 290

Gly Ala Phe Asp Glu Glu Pro Val Lys Lys Val Cys Lys Val Glu Lys
 1 5 10 15
 Asn Leu Ala Asp Val Ala Gly Ile Ala Leu Ala Lys Ile Asn Asn Leu
 20 25 30
 Ile Lys Gln Val Ser Ala Ala Thr Glu Ala Glu Ala Arg Met Thr Leu
 35 40 45
 Ala Ala Ala Ser Thr Asp His Ser Asn Ile Ser Ala Leu Tyr Ala Ala
 50 55 60
 Ala Ser Asn Ile Val Thr Arg Cys Val Leu Asn Ala Val His Ala Leu
 65 70 75 80
 Thr Ser Leu Ala Pro Ile Ala Leu Thr Ala Ala Thr Asn Gly Ala Lys
 85 90 95
 Thr Ser Gly His Ile Ser Glu Val Ile Asp Ile Leu Gln Gln Ala Ser
 100 105 110
 Gln Gly Lys Thr Glu Gly Lys Cys Ile Val Lys Ser Gly Gly Gly Thr
 115 120 125
 Thr Thr Val Ala Ile Arg Gln Leu Tyr Asn Lys Ile Gly Asp Leu Glu
 130 135 140
 Lys Gln Thr Thr Asn Asn Cys Gly Thr Ser Val Thr Glu Val Leu Glu
 145 150 155 160
 His Ile Leu Lys Gln Glu Ala Leu Lys Glu Ala Leu Leu Ser Ile Val
 165 170 175
 Lys Lys Pro Lys Gly Ala Pro Asp Lys Thr Ala Ala Asp Glu Leu Val
 180 185 190
 Thr Ala Leu Ile Asn Gly Val Val Pro Asn Ser Thr Ala Gln Thr Gln
 195 200 205
 Lys Leu Lys Glu Lys Ile Leu Asn Thr Leu Val Pro Lys Leu Val Glu
 210 215 220
 Gly Ser Lys Ser Gln Val Lys Leu Arg Ile Leu Lys Tyr Pro Gly Lys
 225 230 235 240
 Ile Gln Lys Ser Lys
 245

5

<210> 291
 <211> 303
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10

<220>
 <223> Sintético

15

<400> 291

ES 2 847 124 T3

Met	His	Arg	Pro	Arg	Arg	Arg	Gly	Thr	Arg	Pro	Pro	Pro	Leu	Ala	Leu
1				5					10					15	
Leu	Ala	Ala	Leu	Leu	Leu	Ala	Ala	Arg	Gly	Ala	Asp	Ala	Gly	Thr	Ala
			20					25					30		
Phe	Asp	Glu	Glu	Pro	Val	Lys	Lys	Val	Cys	Lys	Val	Glu	Lys	Asn	Leu
		35					40					45			
Ala	Asp	Val	Ala	Gly	Ile	Ala	Leu	Ala	Lys	Ile	Asn	Asn	Leu	Ile	Lys
	50					55					60				
Gln	Val	Ser	Ala	Ala	Thr	Glu	Ala	Glu	Ala	Arg	Met	Thr	Leu	Ala	Ala
65					70					75					80
Ala	Ser	Thr	Asp	His	Ser	Asn	Ile	Ser	Ala	Leu	Tyr	Ala	Ala	Ala	Ser
				85					90					95	
Asn	Ile	Val	Thr	Arg	Cys	Val	Leu	Asn	Ala	Val	His	Ala	Leu	Thr	Ser
			100					105					110		
Leu	Ala	Pro	Ile	Ala	Leu	Thr	Ala	Ala	Thr	Asn	Gly	Ala	Lys	Thr	Ser
		115					120					125			
Gly	His	Ile	Ser	Glu	Val	Ile	Asp	Ile	Leu	Gln	Gln	Ala	Ser	Gln	Gly
	130					135						140			
Lys	Thr	Glu	Gly	Lys	Cys	Ile	Val	Lys	Ser	Gly	Gly	Gly	Thr	Thr	Thr
145					150					155					160
Val	Ala	Ile	Arg	Gln	Leu	Tyr	Asn	Lys	Ile	Gly	Asp	Leu	Glu	Lys	Gln
				165					170					175	
Thr	Thr	Asn	Asn	Cys	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Glu	Val	Leu	Glu	His	Ile
			180					185					190		
Leu	Lys	Gln	Glu	Ala	Leu	Lys	Glu	Ala	Leu	Leu	Ser	Ile	Val	Lys	Lys
		195					200					205			
Pro	Lys	Gly	Ala	Pro	Asp	Lys	Thr	Ala	Ala	Asp	Glu	Leu	Val	Thr	Ala
	210					215					220				
Leu	Ile	Asn	Gly	Val	Val	Pro	Asn	Ser	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Lys	Leu
225					230					235					240
Lys	Glu	Lys	Ile	Leu	Asn	Thr	Leu	Val	Pro	Lys	Leu	Val	Glu	Gly	Ser
				245					250					255	
Lys	Ser	Gln	Val	Lys	Leu	Arg	Ile	Leu	Lys	Tyr	Pro	Gly	Lys	Ile	Gln
			260					265					270		
Lys	Ser	Lys	Glu	Gln	Lys	Leu	Ile	Ser	Glu	Glu	Asp	Leu	Gly	Gly	Glu
		275					280					285			
Gln	Lys	Leu	Ile	Ser	Glu	Glu	Asp	Leu	His	His	His	His	His	His	His
	290					295						300			

<210> 292
 <211> 508
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Sintético

10

<400> 292

ES 2 847 124 T3

Met	His	Arg	Pro	Arg	Arg	Arg	Gly	Thr	Arg	Pro	Pro	Pro	Leu	Ala	Leu
1				5					10					15	
Leu	Ala	Ala	Leu	Leu	Leu	Ala	Ala	Arg	Gly	Ala	Asp	Ala	Gly	Thr	Ala
			20					25					30		
Phe	Asp	Glu	Glu	Pro	Val	Lys	Lys	Val	Cys	Lys	Val	Glu	Lys	Asn	Leu
	35						40					45			
Ala	Asp	Val	Ala	Gly	Ile	Ala	Leu	Ala	Lys	Ile	Asn	Asn	Leu	Ile	Lys
	50					55					60				
Gln	Val	Ser	Ala	Ala	Thr	Glu	Ala	Glu	Ala	Arg	Met	Thr	Leu	Ala	Ala
65					70					75					80
Ala	Ser	Thr	Asp	His	Ser	Asn	Ile	Ser	Ala	Leu	Tyr	Ala	Ala	Ala	Ser
				85					90						95
Asn	Ile	Val	Thr	Arg	Cys	Val	Leu	Asn	Ala	Val	His	Ala	Leu	Thr	Ser
			100					105					110		
Leu	Ala	Pro	Ile	Ala	Leu	Thr	Ala	Ala	Thr	Asn	Gly	Ala	Lys	Thr	Ser
		115					120					125			
Gly	His	Ile	Ser	Glu	Val	Ile	Asp	Ile	Leu	Gln	Gln	Ala	Ser	Gln	Gly
	130					135					140				
Lys	Thr	Glu	Gly	Lys	Cys	Ile	Val	Lys	Ser	Gly	Gly	Gly	Thr	Thr	Thr
145					150					155					160
Val	Ala	Ile	Arg	Gln	Leu	Tyr	Asn	Lys	Ile	Gly	Asp	Leu	Glu	Lys	Gln
				165					170						175
Thr	Thr	Asn	Asn	Cys	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Glu	Val	Leu	Glu	His	Ile
		180						185					190		
Leu	Lys	Gln	Glu	Ala	Leu	Lys	Glu	Ala	Leu	Leu	Ser	Ile	Val	Lys	Lys
		195					200					205			
Pro	Lys	Gly	Ala	Pro	Asp	Lys	Thr	Ala	Ala	Asp	Glu	Leu	Val	Thr	Ala
	210					215					220				
Leu	Ile	Asn	Gly	Val	Val	Pro	Asn	Ser	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Lys	Leu
225					230					235					240

ES 2 847 124 T3

Lys Glu Lys Ile Leu Asn Thr Leu Val Pro Lys Leu Val Glu Gly Ser
 245 250 255
 Lys Ser Gln Val Lys Leu Arg Ile Leu Lys Tyr Pro Gly Lys Ile Gln
 260 265 270
 Lys Ser Lys Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro Pro Cys
 275 280 285
 Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Ile Phe
 290 295 300
 Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro Ile Val
 305 310 315 320
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val Gln Ile
 325 330 335
 Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr Gln Thr
 340 345 350
 His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala Leu Pro
 355 360 365
 Ile Gln His Gln Asp Trp Met Ser Gly Lys Glu Phe Lys Cys Lys Val
 370 375 380
 Asn Asn Lys Asp Leu Pro Ala Pro Ile Glu Arg Thr Ile Ser Lys Pro
 385 390 395 400
 Lys Gly Ser Val Arg Ala Pro Gln Val Tyr Val Leu Pro Pro Pro Glu
 405 410 415
 Glu Glu Met Thr Lys Lys Gln Val Thr Leu Thr Cys Met Val Thr Asp
 420 425 430
 Phe Met Pro Glu Asp Ile Tyr Val Glu Trp Thr Asn Asn Gly Lys Thr
 435 440 445
 Glu Leu Asn Tyr Lys Asn Thr Glu Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 450 455 460
 Tyr Phe Met Tyr Ser Lys Leu Arg Val Glu Lys Lys Asn Trp Val Glu
 465 470 475 480
 Arg Asn Ser Tyr Ser Cys Ser Val Val His Glu Gly Leu His Asn His
 485 490 495
 His Thr Thr Lys Ser Phe Ser Arg Thr Pro Gly Lys
 500 505

<210> 293
 <211> 502
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Sintético

10

<400> 293

ES 2 847 124 T3

Met	His	Arg	Pro	Arg	Arg	Arg	Gly	Thr	Arg	Pro	Pro	Pro	Leu	Ala	Leu
1				5					10					15	
Leu	Ala	Ala	Leu	Leu	Leu	Ala	Ala	Arg	Gly	Ala	Asp	Ala	Gly	Thr	Ala
			20					25					30		
Phe	Asp	Glu	Glu	Pro	Val	Lys	Lys	Val	Cys	Lys	Val	Glu	Lys	Asn	Leu
		35					40					45			
Ala	Asp	Val	Ala	Gly	Ile	Ala	Leu	Ala	Lys	Ile	Asn	Asn	Leu	Ile	Lys
	50					55					60				
Gln	Val	Ser	Ala	Ala	Thr	Glu	Ala	Glu	Ala	Arg	Met	Thr	Leu	Ala	Ala
65					70					75					80
Ala	Ser	Thr	Asp	His	Ser	Asn	Ile	Ser	Ala	Leu	Tyr	Ala	Ala	Ala	Ser
				85					90					95	
Asn	Ile	Val	Thr	Arg	Cys	Val	Leu	Asn	Ala	Val	His	Ala	Leu	Thr	Ser
			100					105					110		
Leu	Ala	Pro	Ile	Ala	Leu	Thr	Ala	Ala	Thr	Asn	Gly	Ala	Lys	Thr	Ser
		115					120					125			

ES 2 847 124 T3

Gly His Ile Ser Glu Val Ile Asp Ile Leu Gln Gln Ala Ser Gln Gly
 130 135 140
 Lys Thr Glu Gly Lys Cys Ile Val Lys Ser Gly Gly Gly Thr Thr Thr
 145 150 155 160
 Val Ala Ile Arg Gln Leu Tyr Asn Lys Ile Gly Asp Leu Glu Lys Gln
 165 170 175
 Thr Thr Asn Asn Cys Gly Thr Ser Val Thr Glu Val Leu Glu His Ile
 180 185 190
 Leu Lys Gln Glu Ala Leu Lys Glu Ala Leu Leu Ser Ile Val Lys Lys
 195 200 205
 Pro Lys Gly Ala Pro Asp Lys Thr Ala Ala Asp Glu Leu Val Thr Ala
 210 215 220
 Leu Ile Asn Gly Val Val Pro Asn Ser Thr Ala Gln Thr Gln Lys Leu
 225 230 235 240
 Lys Glu Lys Ile Leu Asn Thr Leu Val Pro Lys Leu Val Glu Gly Ser
 245 250 255
 Lys Ser Gln Val Lys Leu Arg Ile Leu Lys Tyr Pro Gly Lys Ile Gln
 260 265 270
 Lys Ser Lys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 275 280 285
 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 290 295 300
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 305 310 315 320
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 325 330 335
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn
 340 345 350
 Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 355 360 365
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
 370 375 380
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 385 390 395 400
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu Leu Thr Lys Asn
 405 410 415
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 420 425 430
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
 435 440 445
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 450 455 460
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 465 470 475 480
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 485 490 495
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 500

<210> 294
 <211> 417
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Sintético

10

ES 2 847 124 T3

<400> 294

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

5 <210> 295

<211> 622
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

5 <220>
<223> Sintético

<400> 295

ES 2 847 124 T3

Met His Arg Pro Arg Arg Arg Gly Thr Arg Pro Pro Pro Leu Ala Leu
1 5 10 15
Leu Ala Ala Leu Leu Leu Ala Ala Arg Gly Ala Asp Ala Gly Thr Ala
20 25 30
Phe Asp Glu Glu Pro Val Lys Lys Val Cys Lys Val Glu Lys Asn Leu
35 40 45
Ala Asp Val Ala Gly Ile Ala Leu Ala Lys Ile Asn Asn Leu Ile Lys
50 55 60
Gln Val Ser Ala Ala Thr Glu Ala Glu Ala Arg Met Thr Leu Ala Ala
65 70 75 80
Ala Ser Thr Asp His Ser Asn Ile Ser Ala Leu Tyr Ala Ala Ala Ser
85 90 95
Asn Ile Val Thr Arg Cys Val Leu Asn Ala Val His Ala Leu Thr Ser
100 105 110
Leu Ala Pro Ile Ala Leu Thr Ala Ala Thr Asn Gly Ala Lys Thr Ser
115 120 125
Gly His Ile Ser Glu Val Ile Asp Ile Leu Gln Gln Ala Ser Gln Gly
130 135 140
Lys Thr Glu Gly Lys Cys Ile Val Lys Ser Gly Gly Gly Thr Thr Thr
145 150 155 160
Val Ala Ile Arg Gln Leu Tyr Asn Lys Ile Gly Asp Leu Glu Lys Gln
165 170 175
Thr Thr Asn Asn Cys Gly Thr Ser Val Thr Glu Val Leu Glu His Ile
180 185 190
Leu Lys Gln Glu Ala Leu Lys Glu Ala Leu Leu Ser Ile Val Lys Lys
195 200 205
Pro Lys Gly Ala Pro Asp Lys Thr Ala Ala Asp Glu Leu Val Thr Ala
210 215 220
Leu Ile Asn Gly Val Val Pro Asn Ser Thr Ala Gln Thr Gln Lys Leu
225 230 235 240
Lys Glu Lys Ile Leu Asn Thr Leu Val Pro Lys Leu Val Glu Gly Ser
245 250 255
Lys Ser Gln Val Lys Leu Arg Ile Leu Lys Tyr Pro Gly Lys Ile Gln
260 265 270
Lys Ser Lys Leu Val Ser Ile Gln Glu Leu Lys Thr Arg Val Glu Pro
275 280 285
Glu Ser Ser Thr Glu Ser Cys Lys Gln Gln Val Ala Thr Asn Gln Ala
290 295 300
Gln Glu Ala Phe Cys Asn Ala Ile Gly Asp Asp Lys Asp Lys Cys Asn
305 310 315 320
Asn Glu Thr Arg Cys Ser Tyr Asp Asp Ser Lys Gly Ser Asp Lys Lys
325 330 335
Cys Thr Tyr Asn Ala Glu Lys Ala Glu Ala Asn Gly Ala Pro Ala Thr
340 345 350
Gln Pro Gln Gly Gly Val Asn Glu Ala Thr Thr Gly Asn Cys Lys Gly
355 360 365
Lys Leu Glu Pro Gly Cys Thr Lys Ala Gln Glu Tyr Glu Trp Glu Gly
370 375 380
Lys Glu Ser Lys Asp Glu Pro Arg Gly Pro Thr Ile Lys Pro Cys Pro
385 390 395 400
Pro Cys Lys Cys Pro Ala Pro Asn Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
405 410 415
Ile Phe Pro Pro Lys Ile Lys Asp Val Leu Met Ile Ser Leu Ser Pro
420 425 430
Ile Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser Glu Asp Asp Pro Asp Val
435 440 445
Gln Ile Ser Trp Phe Val Asn Asn Val Glu Val His Thr Ala Gln Thr
450 455 460
Gln Thr His Arg Glu Asp Tyr Asn Ser Thr Leu Arg Val Val Ser Ala

ES 2 847 124 T3

465					470					475					480
Leu	Pro	Ile	Gln	His	Gln	Asp	Trp	Met	Ser	Gly	Lys	Glu	Phe	Lys	Cys
				485					490					495	
Lys	Val	Asn	Asn	Lys	Asp	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Arg	Thr	Ile	Ser
		500						505					510		
Lys	Pro	Lys	Gly	Ser	Val	Arg	Ala	Pro	Gln	Val	Tyr	Val	Leu	Pro	Pro
		515					520					525			
Pro	Glu	Glu	Glu	Met	Thr	Lys	Lys	Gln	Val	Thr	Leu	Thr	Cys	Met	Val
	530					535					540				
Thr	Asp	Phe	Met	Pro	Glu	Asp	Ile	Tyr	Val	Glu	Trp	Thr	Asn	Asn	Gly
545					550					555					560
Lys	Thr	Glu	Leu	Asn	Tyr	Lys	Asn	Thr	Glu	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp
				565					570					575	
Gly	Ser	Tyr	Phe	Met	Tyr	Ser	Lys	Leu	Arg	Val	Glu	Lys	Lys	Asn	Trp
			580					585					590		
Val	Glu	Arg	Asn	Ser	Tyr	Ser	Cys	Ser	Val	Val	His	Glu	Gly	Leu	His
		595					600					605			
Asn	His	His	Thr	Thr	Lys	Ser	Phe	Ser	Arg	Thr	Pro	Gly	Lys		
	610					615					620				

<210> 296
 <211> 616
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Sintético

10

<400> 296

ES 2 847 124 T3

Met	His	Arg	Pro	Arg	Arg	Arg	Gly	Thr	Arg	Pro	Pro	Pro	Leu	Ala	Leu
1				5					10					15	
Leu	Ala	Ala	Leu	Leu	Leu	Ala	Ala	Arg	Gly	Ala	Asp	Ala	Gly	Thr	Ala
			20					25					30		
Phe	Asp	Glu	Glu	Pro	Val	Lys	Lys	Val	Cys	Lys	Val	Glu	Lys	Asn	Leu
		35					40					45			
Ala	Asp	Val	Ala	Gly	Ile	Ala	Leu	Ala	Lys	Ile	Asn	Asn	Leu	Ile	Lys
		50				55					60				
Gln	Val	Ser	Ala	Ala	Thr	Glu	Ala	Glu	Ala	Arg	Met	Thr	Leu	Ala	Ala
65					70					75					80
Ala	Ser	Thr	Asp	His	Ser	Asn	Ile	Ser	Ala	Leu	Tyr	Ala	Ala	Ala	Ser
				85					90					95	
Asn	Ile	Val	Thr	Arg	Cys	Val	Leu	Asn	Ala	Val	His	Ala	Leu	Thr	Ser
			100					105					110		
Leu	Ala	Pro	Ile	Ala	Leu	Thr	Ala	Ala	Thr	Asn	Gly	Ala	Lys	Thr	Ser
		115					120					125			
Gly	His	Ile	Ser	Glu	Val	Ile	Asp	Ile	Leu	Gln	Gln	Ala	Ser	Gln	Gly
	130					135					140				
Lys	Thr	Glu	Gly	Lys	Cys	Ile	Val	Lys	Ser	Gly	Gly	Gly	Thr	Thr	Thr
145					150					155					160
Val	Ala	Ile	Arg	Gln	Leu	Tyr	Asn	Lys	Ile	Gly	Asp	Leu	Glu	Lys	Gln
				165				170						175	
Thr	Thr	Asn	Asn	Cys	Gly	Thr	Ser	Val	Thr	Glu	Val	Leu	Glu	His	Ile
			180					185					190		
Leu	Lys	Gln	Glu	Ala	Leu	Lys	Glu	Ala	Leu	Leu	Ser	Ile	Val	Lys	Lys
		195					200					205			
Pro	Lys	Gly	Ala	Pro	Asp	Lys	Thr	Ala	Ala	Asp	Glu	Leu	Val	Thr	Ala
	210					215					220				
Leu	Ile	Asn	Gly	Val	Val	Pro	Asn	Ser	Thr	Ala	Gln	Thr	Gln	Lys	Leu
225					230					235					240
Lys	Glu	Lys	Ile	Leu	Asn	Thr	Leu	Val	Pro	Lys	Leu	Val	Glu	Gly	Ser

ES 2 847 124 T3

				245					250					255			
Lys	Ser	Gln	Val	Lys	Leu	Arg	Ile	Leu	Lys	Tyr	Pro	Gly	Lys	Ile	Gln		
			260					265					270				
Lys	Ser	Lys	Leu	Val	Ser	Ile	Gln	Glu	Leu	Lys	Thr	Arg	Val	Glu	Pro		
		275					280					285					
Glu	Ser	Ser	Thr	Glu	Ser	Cys	Lys	Gln	Gln	Val	Ala	Thr	Asn	Gln	Ala		
	290					295					300						
Gln	Glu	Ala	Phe	Cys	Asn	Ala	Ile	Gly	Asp	Asp	Lys	Asp	Lys	Cys	Asn		
305					310					315					320		
Asn	Glu	Thr	Arg	Cys	Ser	Tyr	Asp	Asp	Ser	Lys	Gly	Ser	Asp	Lys	Lys		
				325					330					335			
Cys	Thr	Tyr	Asn	Ala	Glu	Lys	Ala	Glu	Ala	Asn	Gly	Ala	Pro	Ala	Thr		
			340					345					350				
Gln	Pro	Gln	Gly	Gly	Val	Asn	Glu	Ala	Thr	Thr	Gly	Asn	Cys	Lys	Gly		
		355					360					365					
Lys	Leu	Glu	Pro	Gly	Cys	Thr	Lys	Ala	Gln	Glu	Tyr	Glu	Trp	Glu	Gly		
	370					375					380						
Lys	Glu	Ser	Lys	Asp	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala		
385					390					395					400		
Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro		
				405					410					415			
Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val		
			420					425					430				
Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val		
		435					440					445					
Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Arg	Glu	Glu	Gln		
	450					455					460						
Tyr	Asn	Ser	Thr	Tyr	Arg	Val	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln		
465					470					475					480		
Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala		
				485					490					495			
Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro		
			500					505					510				
Arg	Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Asp	Glu	Leu	Thr		
		515					520					525					
Lys	Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser		
	530					535					540						
Asp	Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr		
545					550					555					560		
Lys	Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr		
				565					570					575			
Ser	Lys	Leu	Thr	Val	Asp	Lys	Ser	Arg	Trp	Gln	Gln	Gly	Asn	Val	Phe		
			580					585					590				
Ser	Cys	Ser	Val	Met	His	Glu	Ala	Leu	His	Asn	His	Tyr	Thr	Gln	Lys		
		595					600						605				
Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys										
	610					615											

<210> 297
 <211> 46
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

5

<220>
 <223> Sintético

10

<400> 297

ES 2 847 124 T3

Val Tyr Glu Ser Lys His Leu His Glu Gly Ala Lys Ser Glu Thr Ala
 1 5 10 15
 Glu Glu Leu Lys Lys Val Ala Gln Glu Leu Glu Glu Lys Leu Asn Ile
 20 25 30
 Leu Asn Asn Tyr Lys Ile Leu Gln Ala Asp Gln Glu Leu
 35 40 45

5 <210> 298
 <211> 34
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

10 <220>
 <223> Sintético
 <400> 298

Ser Glu Thr Ala Glu Glu Leu Lys Lys Val Ala Gln Glu Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Lys Leu Asn Ile Leu Asn Asn Asn Tyr Lys Ile Leu Gln Ala Asp Gln
 20 25 30
 Glu Leu

15 <210> 299
 <211> 44
 <212> PRT
 <213> Secuencia Artificial

20 <220>
 <223> Sintético
 <400> 299

Val Cys Gln Leu Lys His Leu His Glu Gly Ala Lys Ser Lys Thr Ala
 1 5 10 15
 Glu Glu Leu Lys Lys Val Ala Gln Glu Leu Glu Lys Lys Leu Asn Ile
 20 25 30
 Leu Asn Lys Lys Tyr Glu Thr Leu Arg Gln Glu Pro
 35 40

25 <210> 300
 <211> 34
 <212> PRT
 30 <213> Secuencia Artificial

<220>
 <223> Sintético
 35 <400> 300

Ser Glu Thr Ala Glu Glu Leu Lys Lys Val Ala Gln Glu Leu Glu Glu
 1 5 10 15
 Lys Leu Asn Ile Leu Asn Lys Lys Tyr Lys Ile Leu Gln Ala Asp Gln
 20 25 30
 Glu Leu

ES 2 847 124 T3

<210> 301
<211> 21
<212> PRT
<213> Secuencia Artificial

5

<220>
<223> Sintético

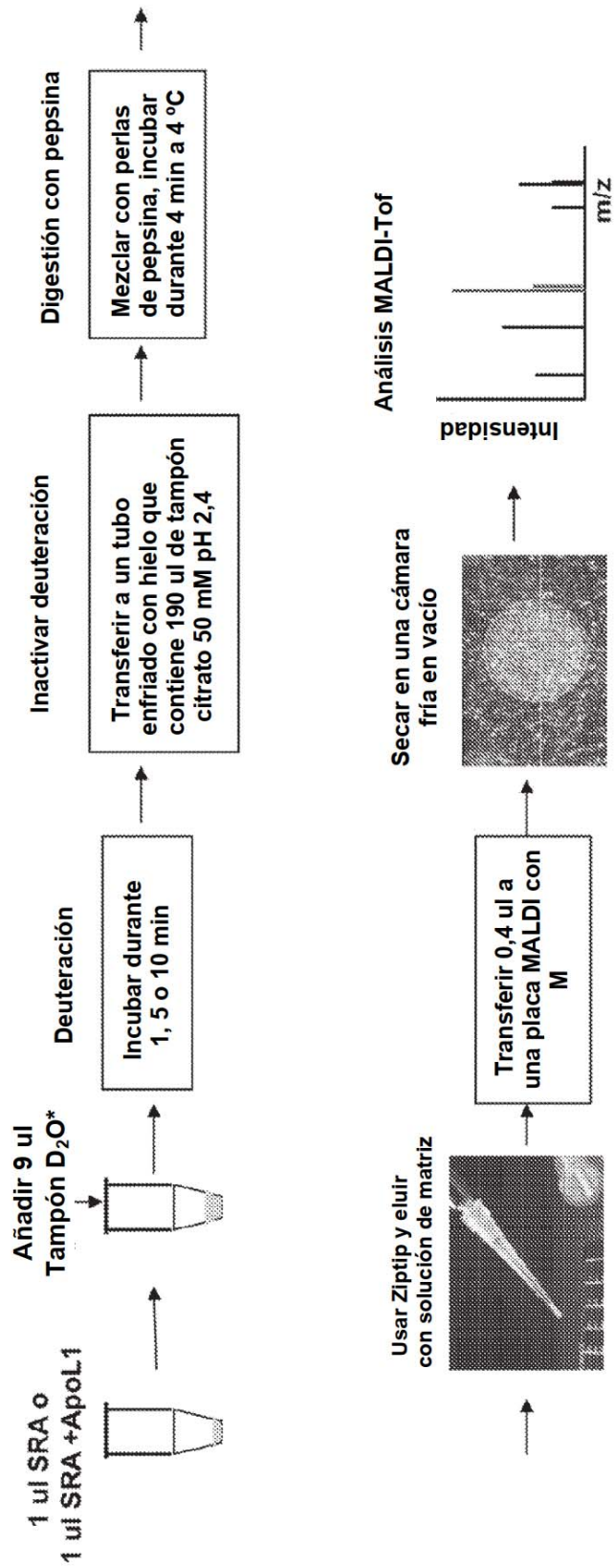
10

<400> 301

Leu	Ser	Ile	Val	Lys	Lys	Pro	Lys	Gly	Ala	Pro	Asp	Lys	Thr	Ala	Ala
1				5					10					15	
Asp	Glu	Leu	Val	Thr											
			20												

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un anticuerpo monoclonal totalmente humano o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une específicamente a la proteína asociada a la resistencia sérica (SRA) de *Trypanosoma* spp, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo comprende un par de secuencias de aminoácidos de HCVR/LCVR de las SEQ ID NOs 66/74 y en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo es una IgG1.
- 10 2. Una composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno de la reivindicación 1 y un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 15 3. Una molécula de ácido nucleico que codifica el anticuerpo o el fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1.
4. Un vector de expresión recombinante que comprende la molécula de ácido nucleico de la reivindicación 3.
5. Una célula hospedadora que comprende el vector de la reivindicación 4.
- 20 6. Un método para producir un anticuerpo anti-SRA o fragmento de unión a antígeno del mismo de la reivindicación 1, comprendiendo el método cultivar la célula hospedadora de la reivindicación 5 en condiciones que permiten la producción del anticuerpo o fragmento, y recuperar el anticuerpo o fragmento así producido.
7. El método de la reivindicación 6, que además comprende formular el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo como una composición farmacéutica que comprende un vehículo aceptable.
- 25 8. Una cantidad eficaz de un anticuerpo o un fragmento de unión a antígeno del mismo de acuerdo con la reivindicación 1, o una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo que se une a SRA de acuerdo con la reivindicación 2, para su uso en un método para tratar un paciente que sufre la enfermedad del sueño, o para tratar al menos un síntoma o complicación asociado con la enfermedad del sueño, o para tratar a un paciente en riesgo de desarrollar la enfermedad del sueño, comprendiendo el método administrar al paciente el anticuerpo, fragmento o composición de manera que la enfermedad del sueño se prevenga o disminuya en gravedad y/o duración, o se prevenga o mejore al menos un síntoma o complicación asociado con la enfermedad del sueño, o que la frecuencia y/o duración de, o la gravedad de la enfermedad del sueño se reduzca.
- 30 9. El anticuerpo, fragmento de unión a antígeno o composición para su uso en el método de la reivindicación 8, en donde el anticuerpo se administra terapéuticamente a un paciente que padece enfermedad del sueño, o al menos un síntoma o complicación asociado con la enfermedad del sueño, o en donde el anticuerpo se administra profilácticamente a un paciente en riesgo de desarrollar la enfermedad del sueño, o al menos un síntoma o complicación asociado con la enfermedad del sueño.
- 35 10. El anticuerpo, el fragmento de unión a antígeno o composición para su uso en el método de la reivindicación 8 o 9, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, o la composición farmacéutica que comprende el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno del mismo, se administra al paciente en combinación con un segundo agente terapéutico.
- 40 11. El anticuerpo, fragmento de unión a antígeno o composición para su uso en el método de la reivindicación 10, en donde el segundo agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en un AINE, un corticoesteroide, un fármaco anti-tripanosomal, tal como suramina, melarsoprol, eflornitina o nifurtimox, otro anticuerpo diferente frente a SRA u otro antígeno tripanosomal, un suplemento dietético tal como un antioxidante, una variante de apolipoproteína L1, y cualquier otra terapia anti-tripanosomal útil para mejorar al menos un síntoma asociado con la enfermedad del sueño o afección o enfermedad asociada a la enfermedad del sueño.
- 45 50 12. El anticuerpo, fragmento de unión a antígeno o composición para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones 8-11, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se administra por vía subcutánea, intravenosa, intradérmica, intraperitoneal, oral, intramuscular o intracraneal.
- 55 13. El anticuerpo, fragmento de unión a antígeno o composición para su uso en el método de una cualquiera de las reivindicaciones 8-12, en donde el anticuerpo o fragmento de unión a antígeno se administra en dosis de aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 60 mg/kg de peso corporal del paciente.
- 60



*Tampón D₂O: tampón citrato 20 mM, NaCl 150 mM, pH 5,0

Figura 1

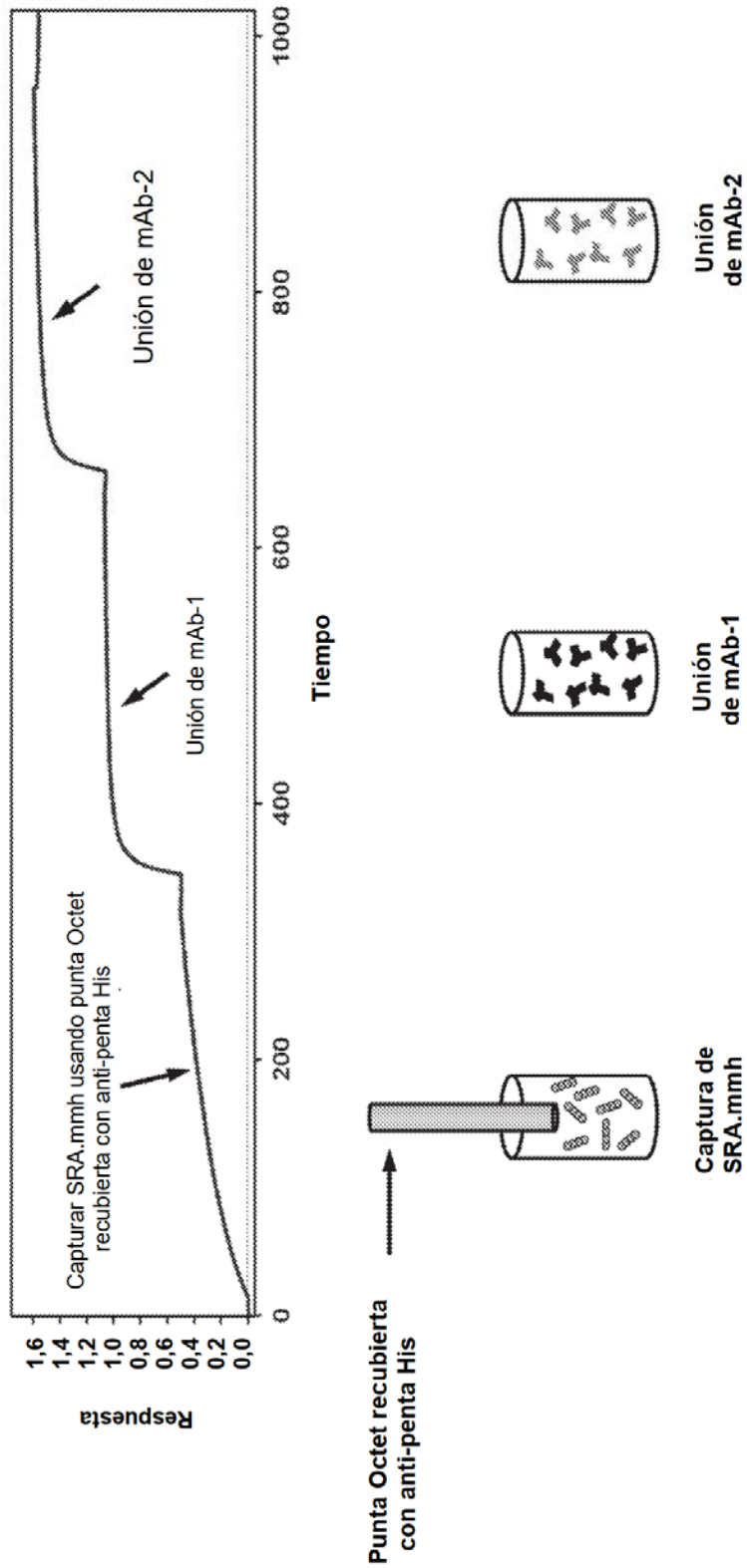


Figura 2

Unión de mAb-2 a SRA en complejo previo con mAb-1

mAb PID	SRA-mmh (CHO) Captura (nm)	50 µg/ml mAb1 Unido (nm)	Nº mAb	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32 (-)			
H1H100307P	0.65 ± 0.03	1.25 ± 0.10	1	0.01	0.05	0.01	0.01	0.06	0.01	0.05	0.03	1.13	1.22	1.37	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.58	0.87	0.83	0.79	0.86	1.03	1.23	1.17	0.97	0.91	1.19	1.22	0.91	0.69	1.06	-0.03		
H2AM102030N	0.76 ± 0.03	1.59 ± 0.10	2	0.06	0.01	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	1.17	1.28	1.37	0.81	0.79	1.22	1.12	1.38	0.66	1.03	0.99	0.99	0.97	0.74	1.21	1.26	0.97	0.90	1.07	1.13	0.78	0.77	1.03	-0.03			
H2AM102034H	0.72 ± 0.03	1.46 ± 0.09	3	0.07	0.07	0.02	0.05	0.13	0.05	0.04	0.12	1.12	1.27	1.61	0.62	0.79	1.19	1.11	1.38	0.65	1.06	0.94	0.88	0.90	0.67	1.74	1.20	1.01	0.90	1.03	1.06	0.71	0.72	1.02	-0.02			
H2AM100033N	0.71 ± 0.03	1.48 ± 0.10	4	1.18	0.17	0.05	0.01	0.04	0.02	0.00	0.10	1.09	1.21	1.01	0.50	0.79	1.03	0.95	1.23	0.55	0.88	0.85	0.77	0.88	0.67	1.33	0.87	0.92	0.87	1.13	1.21	0.82	1.06	0.52	-0.04			
H2AM102035N	0.68 ± 0.03	1.53 ± 0.13	5	0.03	0.05	0.05	0.05	0.04	0.04	0.04	0.04	1.09	1.05	1.02	0.48	0.64	1.03	0.93	1.23	0.47	0.78	0.75	0.69	0.73	0.47	1.15	1.10	0.77	0.68	0.88	0.82	0.51	0.61	0.89	-0.05			
H1H100310P	0.63 ± 0.03	1.24 ± 0.10	6	0.07	0.14	0.02	0.06	0.06	0.06	0.02	0.06	1.19	1.26	1.21	0.63	0.85	1.09	1.15	1.35	0.58	0.99	0.92	0.77	0.87	0.69	1.24	1.27	0.97	0.92	1.16	1.22	0.90	0.91	1.07	-0.01			
H1H100311P	0.77 ± 0.04	1.53 ± 0.09	7	0.00	0.04	0.02	0.06	0.06	0.06	0.04	0.04	1.24	1.25	1.26	0.64	0.89	1.19	1.14	1.28	0.68	0.96	0.88	0.67	0.81	0.66	1.13	1.15	0.97	0.76	1.26	1.00	1.05	1.09	1.25	-0.02			
H1H100311P	0.73 ± 0.03	1.69 ± 0.10	8	0.03	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	1.12	1.07	0.42	0.40	1.08	0.98	1.16	0.93	0.74	0.95	0.72	0.71	0.93	1.11	1.01	0.98	0.67	1.15	0.85	0.86	0.97	1.15	-0.02				
H2AM102032N	0.65 ± 0.04	1.50 ± 0.10	9	0.80	0.80	0.71	0.91	0.72	0.65	0.78	0.30	0.04	0.13	0.10	0.44	0.87	1.06	0.92	1.22	0.47	0.67	0.87	0.70	0.77	0.59	0.99	1.06	0.90	0.81	1.00	0.81	0.90	0.85	1.06	-0.01			
H2AM102031P	0.67 ± 0.04	1.38 ± 0.10	10	0.71	0.65	0.61	0.78	0.60	0.71	0.62	1.00	0.85	0.81	0.81	0.81	0.81	0.81	0.81	0.81	0.81	0.81	0.81	0.81	0.81	0.81	0.81	0.81	0.81	0.81	0.81	0.81	0.81	0.81	0.81	0.81	-0.02		
H1H100311P	0.70 ± 0.03	1.11 ± 0.07	11	1.11	0.71	0.69	0.76	0.93	0.93	0.93	1.25	0.57	0.13	0.11	0.38	0.93	0.93	0.93	0.93	0.93	0.93	0.93	0.93	0.93	0.93	0.93	0.93	0.93	0.93	0.93	0.93	0.93	0.93	0.93	0.93	0.93	0.93	
H2AM102037N	0.68 ± 0.03	1.27 ± 0.10	12	0.35	1.08	0.81	0.86	0.93	1.01	1.05	1.56	1.28	1.04	0.46	0.18	0.51	0.58	0.58	0.58	0.58	0.58	0.58	0.58	0.58	0.58	0.58	0.58	0.58	0.58	0.58	0.58	0.58	0.58	0.58	0.58	0.58	0.58	
H2AM100035N	0.64 ± 0.03	1.30 ± 0.08	14	0.36	0.99	0.85	1.02	1.15	1.20	0.87	1.11	1.16	1.20	0.21	0.06	0.14	0.12	0.26	0.33	0.61	0.93	0.87	0.83	0.90	0.70	1.34	1.20	0.96	0.85	1.20	1.22	0.84	0.93	1.12	0.80	0.87		
H1H100459P	0.68 ± 0.03	1.77 ± 0.13	15	0.76	0.75	0.69	0.77	0.86	0.87	0.88	1.15	0.94	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	0.78	
H1H100269P	0.58 ± 0.23	1.49 ± 0.54	16	0.85	0.85	0.61	0.71	0.83	0.82	ND	1.14	1.04	1.02	0.32	0.36	0.65	0.26	0.16	0.18	0.53	0.62	0.74	0.62	0.25	0.49	0.97	0.89	0.84	0.63	1.05	0.80	ND	ND	1.10	0.81	0.87		
H2AM100035N	0.70 ± 0.03	1.11 ± 0.09	17	1.15	0.87	0.81	0.84	1.09	0.95	0.99	1.47	1.17	1.14	1.16	0.46	0.81	1.03	0.93	1.21	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	
H2AM102027N	0.63 ± 0.17	1.13 ± 0.27	18	1.05	0.73	0.73	0.73	0.92	0.88	0.88	1.29	1.06	1.03	0.38	0.71	0.91	0.77	1.08	0.68	0.68	0.68	0.68	0.68	0.68	0.68	0.68	0.68	0.68	0.68	0.68	0.68	0.68	0.68	0.68	0.68	0.68	0.68	0.68
H2AM102038N	0.49 ± 0.30	0.75 ± 0.48	19	1.11	ND	0.76	0.87	0.99	0.93	ND	ND	1.15	1.12	1.11	0.41	0.80	0.93	0.82	1.17	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12	0.12
H2AM100049N	0.67 ± 0.04	1.26 ± 0.08	20	0.96	0.93	0.87	0.81	0.96	0.92	0.90	1.47	1.12	0.97	1.28	0.65	0.75	1.00	1.22	1.30	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13	0.13
H1H100589P	0.73 ± 0.03	1.44 ± 0.08	21	1.29	1.10	0.93	1.12	1.19	1.13	1.19	1.64	1.19	1.11	1.40	0.74	0.87	1.17	1.37	0.87	0.61	0.84	0.99	0.78	0.88	0.85	1.15	1.25	1.08	0.93	1.32	1.02	1.14	1.12	1.20	1.20	1.20	1.20	
H2AM102033N	0.68 ± 0.03	1.19 ± 0.09	22	1.06	0.64	0.78	1.01	0.88	1.00	0.97	1.36	1.04	0.95	1.32	0.63	0.72	1.05	1.11	1.31	0.38	0.58	0.65	0.63	0.35	0.02	0.66	1.04	0.90	0.76	1.00	0.76	1.00	0.83	0.77	1.06	1.06	1.06	
H2AM102039N	0.66 ± 0.04	1.65 ± 0.10	23	0.85	0.79	0.69	0.89	0.85	0.83	0.78	1.38	1.01	0.87	1.29	0.52	0.71	0.97	1.02	1.25	0.46	0.68	0.85	0.67	0.74	0.47	0.81	1.03	0.88	0.73	0.97	0.78	0.84	0.78	0.89	0.89	0.89	0.89	
H1H100277P	0.61 ± 0.17	1.99 ± 0.30	24	0.83	0.79	0.62	0.88	0.83	0.71	0.16	1.17	1.08	0.89	1.02	0.35	0.82	0.76	0.80	1.05	0.38	0.33	0.55	0.61	0.80	0.49	0.65	0.84	0.76	0.59	0.53	0.62	0.61	0.13	0.67	0.80	0.80	0.80	
H1H100677P	0.68 ± 0.03	1.52 ± 0.11	25	0.86	0.87	0.66	0.84	0.68	0.75	0.73	1.31	1.14	0.94	1.23	0.37	0.71	0.72	0.85	1.12	0.62	0.68	0.73	0.66	0.85	0.53	0.92	0.89	0.11	0.65	0.10	0.35	0.37	0.15	1.03	0.80	0.80	0.80	
H2AM102035N	0.67 ± 0.03	1.34 ± 0.09	26	0.86	0.83	0.58	0.78	0.66	0.69	0.66	1.15	1.17	0.98	1.27	0.34	0.72	0.69	0.81	1.12	0.65	0.71	0.73	0.68	0.87	0.59	0.83	1.04	0.12	0.69	0.13	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	
H2AM102030N	0.60 ± 0.05	1.48 ± 0.10	28	0.77	0.50	0.54	0.74	0.55	0.71	0.56	0.98	0.89	1.12	0.62	0.62	0.96	0.99	1.16	0.43	0.61	0.76	0.61	0.63	0.49	1.03	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15
H2AM102060N	0.70 ± 0.03	1.51 ± 0.08	29	0.99	1.04	0.69	0.87	0.81	0.83	0.84	1.37	1.23	0.99	1.28	0.60	0.87	1.08	1.02	1.32	0.63	0.76	0.82	0.70	0.94	0.63	1.09	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35	0.35
H2AM102031N	0.75 ± 0.03	1.47 ± 0.08	30	0.90	0.64	0.66	0.83	0.82	0.74	0.77	1.34	1.17	0.92	1.22	0.51	0.80	0.93	0.94	1.26	0.65	0.73	0.74	0.69	0.90	0.59	1.09	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30
H1H100689P	0.72 ± 0.03	1.61 ± 0.08	31	0.94	0.97	0.72	0.85	0.93	0.86	0.86	1.51	1.23	0.95	1.23	0.33	0.83	0.97	1.01	1.29	0.72	0.78	0.86	0.76	0.95	0.66	1.03	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25	0.25
e-PRUR H1H8009P	0.61 ± 0.20	0.03 ± 0.02	32 (-)	1.22	1.28	1.08	1.32	1.24	1.17	1.53	1.57	1.39	1.58	0.36	1.31	1.28	1.48	1.64	1.08	1.14	1.14	1.14	1.27	0.95	1.49	1.85	1.41	1.20	1.36	1.11	1.51	1.29	1.37	1.29	1.37	1.37	1.37	

Control negativo

Control bidireccional

Figura 3